Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ГУСАЧ**

**ВІКТОРІЯ ЮРІЇВНА**

 УДК 616.366-002+616.12-008.331.1]-08-053.81

**КЛІНІКО - ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**

**ХРОНІЧНОГО НЕКАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ**

**СПОЛУ­ЧЕ­НОГО З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 — внутрішні хвороби

А в т о р е ф е р а т

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Луганськ — 2008**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

 **ІВАНОВА Лариса Миколаївна,**

 Луганський державний медичний університет,

 завідуюча кафедрою пропедевтики

 внутрішньої медицини

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **АНОХІНА Галина Анатоліївна,**

Національна медична академія післядипломної

 освіти ім. П.Л. Шупика (Київ),

професор кафедри гастроентерології,

 дієтології та ендоскопії

доктор медичних наук, професор

 **КОЛОМІЄЦЬ Вікторія Володимирівна,**

Донецький національний медичний

 університет ім. М.Горького,

 професор кафедри внутрішніх хвороб № 2

Захист відбудеться «24» жовтня 2008 р. о 8.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 29.600.01 в Луганському дер­жав­ному медичному університеті (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Обо­рони Луганська, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Луганського дер­жав­ного медичного університету (91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Обо­рони Луганська, 1).

Автореферат розісланий «\_22\_» вересня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ І.В. Лоскутова

# Здано до набору 15.09.2008 р. Підписано до друку 17.09.2008 р.

# Формат 60х901/16. Папір друкарський. Друк офсетний.

# Ум. друк. арк. 0,9.

Тираж 100 примірників. Замовлення №217.

Надруковано у видавництві ЛДМУ

91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1г

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.**  Проблема сполученої патології внутрішніх органів є однією з найбільш актуальних у внутрішніх хворобах, тому що від 25,6 до 41,7% хронічної соматичної патології характеризується коморбідністю, яка не­гативно впливає як на клінічний перебіг, так і на прогноз таких захво­рю­вань (В.И. Залевский и соавт., 1997; О.В. Коркушко та співавт., 2001; Л.М Іванова, 2001, 2004, 2007). Встановлено, що сполучення хронічного нека­ль­кульозного хо­­лециститу та гіпертонічної хвороби досить часто зустріча­єть­ся, особливо у жі­­нок (Н.Б. Губергріц, 2000; Т.Д. Звягінцева та співавт., 2002; Л.М Пасієшвілі, В.М. Власенко, 2004; Г.Д. Фадєєнко, 2005,2006; Ю О. Філі­пов та співавт., 2005, 2007).

Відомо, що хронічні захворювання жовчовивідної системи відносяться до найбільш розповсюджених хвороб системи травлення серед населення еко­но­міч­но та соціально розвинутих країн, зокрема України (О.Я. Бабак, 1999; М.В. Го­лубчіков, 2000; Г.А. Анохіна, 2005; Р.А. Иванченкова, 2006; А.А. Иль­ченко, 2006; Г.Д. Фадєєнко, 2007). За статистичними даними, в ін­дус­тріально роз­винених країнах на хронічний некалькульозний холе­цис­тит (ХНХ) хворіє понад 20-35,5% дорослого населення, причому частота розпов­сю­дженості цього зах­во­рювання має тенденцію до подальшого зростання (П.Я. Григорьев с соавт., 2002; А.С. Ермолов с соавт., 2005; Ю.О. Філіппов та співавт., 2005-2007; М.В. Го­лубчиков, 2006; О.В. Рыжкова с соавт., 2006). Враховуючи, що патологія жовчовивідних шляхів (ЖВШ) та жовчного мі­ху­ра (ЖМ) частіше виявляються у осіб молодого, найбільш працездатного віку, удосконалення діагностики і лікування захворювань біліарної системи є не тільки медичною, але і важливою соціальною проблемою (Г.Д. Фа­дє­єнко, 2005; Ю.О. Філіппов та співав., 2006). В діагностиці ХНХ велика увага на­дається порушенням холединаміки, біохімічних властивостей жовчі, активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі пригнічення ак­тив­ності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та порушенням іму­но­ло­гіч­ного гомеостазу (О.Я.Бабак та співав., 1999, 2003, 2006; В.М.Фролов та спів­авт., 2000, 2007; В.М.Хворостінка та співавт., 2002,2004; В.М. Гнатюк, Н.В. Шамрай, 2003; Sterland B.R et al., 1996; Mс Nally P.R,1997).

Артеріальна гіпертензія (АГ) часто вважається неінфекційною пандемією сучасності, що визначає структуру інвалидізації та летальності при серцево-судинних захворюваннях (Ю.М. Сіренко та співавт., 2004; В.М. Коваленко та співавт., 2005; В.В. Коломієць, 2006). АГ складає значну проблему в бага­тьох країнах світу, оскільки в 2-4 рази підвищує вірогідність розвитку хро­ніч­ної серцевої недостатності, гострих порушень мозкового кровотоку та хро­нічної ниркової недостатності, прискорює розвиток та подальше про­гре­сування атеросклеротичного процесу (Г.П. Арутюнов, 2002; К.М. Амосова, 2007). Кі­ль­кість хворих на АГ в Україні складає серед населення міст в се­ред­ньому 32,5% від загальної кількості дорослого населення (И.М. Горбась, 2005). При цьому встановлені щільні патогенетичні взаємозв’язки між хро­ніч­ною па­то­логією серцево-судинної та гепатобіліарної систем (К.М. Амо­со­ва та співавт., 2004; І.М. Фуштей, 2006; Ю.І. Решетілов, 2007). Так, дослі­д­ження ряду ав­то­рів свідчать про зміни функцюювання міокарду лівого шлу­ночка при Ге­па­тобіліарній патології (К.М. Амосова та співавт., 2005; А.Е. По­ляков, 2007; Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева, 2008). В той же час ме­ха­нізми розвитку гепа­то­біліарної патології внаслідок дисліпідемії у хворих мо­ло­дого віку з гіпер­то­нічною хворобою (ГХ) не до кінця з’ясовані. Зок­ре­ма, ви­магають док­лад­нішого вивчення в та­ких пацієнтів показників ПОЛ та стану системи АОЗ, рів­ня α- і γ-ін­тер­феронів у крові, оскільки збільшення концентрації ендо­ген­них ак­тив­них про­дуктів перекисного каскаду, що володіють вазоактивними кар­діо­троп­ними ефектами, зумовлює розвиток ок­сидантного стресу та грає значну роль у патогенезі гемодинамічних роз­ла­дів при ГХ (Л.Г. Акимова, 1999; А.С. Ду­бикайтіс та співавт., 2004).

Консервативне лікування ХНХ не завжди є ефективним, що потребує по­шу­ків нових підходів до терапії, особливо при наявності у хворих комор­бід­ної патології. Особливу увагу привертає можливість використання для лі­ку­вання хворих молодого віку з ХНХ в сполученні з ГХ сучасного пре­па­ра­ту цик­лоферону, який має не тільки інтерфероніндукуючу, але й іму­но­­мо­ду­лю­ючу та протизапальну дію (Ф.И. Ершов, 2005, 2006; В.М. Фролов, 2005, 2007). Регуляція пероксидації ліпідів, в тому числі при патології печінки та ЖВШ, здійснюється через систему АОЗ (И.А. Зборовская, М.В. Банникова, 1995). Порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та ан­тиок­си­дант­ного захисту призводить до лавиноподібної реакції пере­окис­лення, яка за­­кін­чується загибеллю клітин (Л.Л. Громашевська, 1997, 2006; Н.В. Хар­чен­ко, 2003; Robertson G. et al., 2001). Інтенсифікація процесів ліпо­пе­рок­си­да­ції при хворобах печінки та ЖМ супроводжується пригніченням ан­тира­ди­кальної забезпеченості (В.В. Скворцов, 2003). Тому можна вважати доці­ль­ним застосування тіотриазоліну при даній сполученій патології, оскільки цей вітчизняний пре­парат володіє водночас як кардіопротекторною, так і ге­па­­топротекторною дією, перешкоджає прогресивному пригніченню ско­рот­ли­вої функції міокарду, оказує цитопротекторний ефект, що реалізується на клітинному рівні (В.В. Дунаєв та співав., 2002; І.С. Чекман, 2002). Тіо­три­а­­золін володіє потужною антиоксидантною активністю за рахунок активації ферментів АОЗ – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ), а також підвищення вмісту у крові відновленого глутатіону (Л.Н. Боярская и соавт., 2003; А.П. Голиков и соавт., 2003; А.Д. Визир и соавт., 2005; И.А. Мазур и соавт., 2005; Л.В. Савченкова и соавт., 2008; Di Napoli P. еt al., 2005) Тому мож­на вважати вивчення ефективності комбінації імуноактивного препарату циклоферону та метаболітотропного засобу тіотриазоліну в хворих на ХНХ в сполученні з ГХ доцільним та перспективним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисер­та­цій­на робота виконана у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: «Реабілітація хво­рих зі сполученою терапевтичною патологією” (№ держреєстрації 0106U0010837).

**Метою** роботи було: розробити раціональні підходи до комплексного лікування хворих молодого віку зі сполученою патологією у вигляді хро­ніч­но­го некалькульозного холециститу, поєднаного з гіпертонічною хворобою на під­ставі вивчення особливостей клінічного перебігу та з урахуванням дис­фун­к­ції біліарного тракту.

Для досягнення мети роботи поставлені такі *завдання*:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу коморбідної патології у виг­­ляді ХНХ в сполученні з гіпер­то­ніч­ною хворобою у хворих молодого ві­ку.

2. Проаналізувати особливості вегетативного статусу, моторики жов­чо­вивідних шляхів, характер порушень функції жовчовиділення та зміни біо­хі­міч­ного складу жовчі у хворих із вказаною сполученою патологією.

3. Вивчити показники ПОЛ, активність ферментів системи АОЗ – су­пер­ок­сиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) та проаналізувати ліпідний спектр крові у хворих молодого віку із сполученим перебігом ХНХ та ГХ.

4. Проаналізувати показники інтерферонового статусу шляхом вивчення вміс­ту α- і γ-інтерферонів у крові хворих молодого віку з ХНХ в сполученні з ГХ.

5. Оцінити ефективність комбінації тіотриазоліну та циклоферону в комплексному лікуванні хворих молодого віку з наявністю ХНХ в спо­лу­чен­ні з ГХ з урахуванням динаміки клінічних, біохімічних показників та інтер­фе­ро­нового статусу пацієнтів.

*Об’єкт дослідження:*клініко***-***патогенетичні особливості коморбідної па­то­логії та ефективність лікування хворих молодого віку з ХНХ в сполученні з ГХ.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви, зміни показників ліпідного об­мі­ну, стан ПОЛ та активність ферментів системи АОЗ, вміст α- і γ-ін­тер­феронів у крові, функціональні характеристики міокарда, патогенетичне об­грун­тування раціональних підходів до лікування хворих молодого віку з ХНХ в сполученні з ГХ з використанням комбінації циклоферону та тіо­три­а­золіну.

*Методи дослідження*:клінічні, біохімічні, імунологічні, інстру­мента­ль­ні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані дані поширюють наукові уявлення про особливості клінічного перебігу ХНХ в сполученні з ГХ у осіб молодого віку. На основі комплексної оцінки функціонального стану ЖВШ, інтенсивності процесів ліпопероксидації, активності ферментів системи АОЗ, особливостей ліпідного спектру крові та показників інтер­фе­ро­нового ста­ту­су в хворих із сполученим перебігом ХНХ та ГХ встановлені особливості па­тогенезу вказаної коморбідної патології. Патогенетично обг­рун­товано до­ці­ль­ність використання комбінації тіотриазоліну та цик­ло­фе­рону при лікуванні хво­рих на ХНХ у сполученні з ГХ. Встановлено, що зас­то­сування комбінації цих препаратів позитивно впливає на клініко-лабо­ра­торні показники хворих з ко­морбідною патологією та сприяє більш три­ва­лому збереженню повноцінної ре­місії ХНХ.

**Практичне значення одержаних результатів.** Встановлені клінічні та патогенетичні особливості сполученого перебігу ХНХ та ГХ у хворих мо­ло­до­го віку з точки зору патологічних змін у ЖВШ та з боку системи АОЗ. Виз­­начена доцільність використання багатоетапного дуоденального зон­ду­ван­ня з визначенням біохімічного складу жовчі у хворих на ХНХ у спо­лу­чен­ні з ГХ. Запропонована патогенетично обгрунтована комплексна те­ра­пія із за­с­тосуванням комбінації тіотриазоліну та циклоферону сприяє по­кра­щенню клінічного стану хворих на ХНХ в сполученні з ГХ та збільшенню тривалості ремісії ХНХ. Розроблені конкретні показання щодо застосування цих пре­па­ра­тів в осіб молодого віку, хворих на ХНХ у сполученні з ГХ. Впро­вадження результатів роботи в практику охорони здоров'я дозволяє зменшити частоту загострень ХНХ у хворих із сполученою патологією та покращити якість жит­тя таких хворих. Рекомендації можуть бути впроваджені в те­ра­пев­тичних, гастроентерологічних та кардіологічних відділеннях обласних, місь­ких, ра­йонних лікарень і амбулаторно-поліклінічних закладах.

За матеріалами дисертації розроблено корисну модель «Спосіб лікуван­ня хронічного некалькульозного холециститу у хворих молодого віку з гіпер­то­ніч­ною хворобою», на яку отримано патент України на корисну мо­дель № 35648. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на ка­федрах терапевтичного профілю Луганського та Івано-Франківського дер­жав­них медичних університетів, Донецького націо­на­ль­но­го медичного універ­си­те­ту, Запорізької медичної академії післядипломної ос­віти. Результати дослі­д­жен­­­ня впроваджені в роботі відділень терапев­тич­но­­го профілю міських лі­ка­рень мм. Луганська, Києву, Запоріжжя, Івано-Фран­­ківська.

**Особистий внесок здобувача.** Особистий внесок автора в отриманих нау­­кових результатах є основним і полягає у проведенні патентно-ліцен­зій­ного і лі­тературного пошуку, виборі напрямку і методів дослідження, визна­чен­­ні кон­тингенту обстежених груп. Здобувачка самостійно проводила клі­ніч­­ні та інструментальні обстеження хворих, приймала безпосередню участь в вико­нанні лабораторних досліджень, здійснювала статистичну обробку от­ри­­­маних ре­зультатів, формулювання висновків і практичних реко­мендацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації док­ла­далися та обговорювалися на таких наукових конференціях і симпозіумах: нау­ково-практичній конференції молодих вчених (м. Харків, 2007), на Все­ук­ра­їн­ських науково-практичних конференціях “Сучасні підходи до аналізу стану здо­­ров’я” (Луганськ, 2007, 2008) на науково-практичній конференції, при­свя­че­ній 165-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Бо­го­мольця “Новини внутрішньої медицини лікарю-інтерністу” (Київ, 2007), те­ра­пев­тич­них читаннях, присвячених пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2008), на за­сі­даннях Луганських обласних асоціацій терапевтів, гаст­ро­ен­те­рологів, кар­­діологів (Луганськ, 2006-2008), на спільному засіданні кафедр про­пе­девтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини № 1, 2, сі­мейної ме­ди­ци­ни ФПДО Луганського державного медичного університету (Луганськ, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 8 ста­тей (5 - одноосібних) в виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 тези - в ма­те­рі­а­лах республіканських конференцій, отримано патент України на корисну мо­де­ль.

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертація викладена українською мо­вою на 131 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, 4 роз­ді­лів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослід­ження, вис­новків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літе­ра­ту­ри. Дисертація ілюстрована 18 рисунками, 30 таблицями. Список ви­ко­рис­таних джерел містить 380 джерел, із них кирилицею - 200, латиною - 180.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилось 130 хво­рих на ХНХ в сполученні з ГХ П стадії у віці від 18 до 45 років (кла­си­фі­кація ВООЗ, 1989). До обстеження включали осіб, які не мали порушень вуг­ле­водного обміну, захворювань щитоподібної залози, наднирників, вто­рин­них артеріальних гіпертоній. Серед обстежених було 51 чоловік (39,3%) та 79 жінок (60,7%). Тривалість коморбідної патології за даними медичних до­ку­ментів складала від 2 до 7 років, у середньому 4,2±0,5 роки.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи, які були рандомізовані за статтю, віком, тривалістю та частотою попередніх загострень ХНХ: ос­нов­ну (77 осіб) та зіставлення (53 особи). Пацієнти обох груп отримували спаз­мо­лі­тики, жовчогінні, антибактеріальні препарати (при необхідності) та стан­дар­тну терапію ГХ (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, анта­го­ністи ка­льцію). Основна група пацієнтів додатково отримувала циклоферон і тіо­три­а­золін. Циклоферон вводили по 2,0 мл 12,5% розчину 1 раз на добу внут­ріш­ньом’язово впродовж 5 днів, а подальше через день ще 5 разів. Тіо­т­риа­золін призначали по 2 мл 1% розчину 3 рази на добу внут­ріш­ньо­м’язово впродовж 21 дня. Контрольна група складалася з 30 практично здо­ро­вих осіб, вік та стать яких відповідали аналогічним показникам в групах об­сте­же­них хво­рих. Веріфікація діагнозів здійснювалась на підставі даних анам­незу, клі­ніч­ної картини, результатів комплексного клінічного, лабо­ра­тор­­ного та інст­ру­мен­тального обстеження. Діагноз ГХ встановлювали від­по­від­но до критеріїв ВООЗ та European Society of Hypertension/European Soci­e­ty Cardiology Gui­de­lines Committee (2007), стадію АГ – відповідно до кла­си­фі­кації уражень ор­га­нів-мішеній (доповідь Комітету експертів ВООЗ по АГ, 1996). Діагноз дис­кінезій ЖМ та ХНХ встановлювали відповідно до існу­ю­чих протоколів, ро­бо­чої класифікації ХНХ (В.А. Галкін, 1986) та кла­си­фі­ка­ції дискінезій жов­чо­вивідних шляхів (І.І. Дехтярьова, 1999).

Всім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження – розпитування, фі­зикальне, лабораторне і інструментальне дослідження. Стан вегетативної нервової системи досліджувався за допомогою стандартизованих таблиць (А.М. Вейн, 1998). Опитувальник складався з 11 запитань, на які хворі да­ва­ли відпо­ві­ді (в балах) шляхом підкреслювання показників. Якщо сума балів бу­ла менша за 15, вважали, що у пацієнта немає вказаних ознак ве­гетативних пору­ше­нь.

Лабораторне обстеження включало визначення функціональних печінкових проб – рівня загального білірубіну та його фракцій, активності амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамаглутамілтранспептази (ГГТП), показника тимолової проби, вмісту загального білка та білкових фракцій в крові за допомогою уніфікованих методів. Рівень ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон’югатів (ДК), активність фер­мен­тів системи АОЗ - СОД та КТ вивчали спектрофотометрично. Обчислювався ін­те­гральний індекс Ф як співвідношення СОД⋅КТ/МДА (С. Чеварі та співавт., 1991). Стан ліпідного обміну в плазмі крові вивчали за рівнем загального холес­те­рину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холес­те­рину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Ліпіди дослі­д­жу­ва­лись на автоаналізаторі «Corona» (LKB, Швеція) з використанням фер­мен­та­тив­них наборів фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Визначали концент­ра­цію α-ІФН та γ-ІФН у крові за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) на апа­раті «Эфос» (Росія) з використанням сертифікованих в Україні тест-систем ви­робництва НПО “Диагностические системы” (РФ - Нижний Новгород) за ме­то­дикою виробника.

Інструментальні методи включали динамічну сонографію ЖМ, тобто вико­нання ультразвукового дослідження (УЗД) до харчового навантаження (два яєч­них жовтки), а потім у динаміці через 15 та 60 хвилин після нього (О.Б. Дын­ник, 1990) за допомогою апарату “Aloka SSD-630 -Японія”, вимірювання арте­ріа­льного тиску (АТ), ехокардіоскопічне та електрокардіографічне дослідження за загальноприйнятими методиками. Розраховувались наступні показники: тов­щи­на задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), міжшлуночкової перетинки (ТМЖП) в діастолу, амплитуда руху задньої стінки шлуночка (АЗСЛШ) і між­шлу­ночкової перетинки (АМШП), фракція викиду (ФВ), швидкість цир­ку­ляр­ного скорочення волокон міокарду (Vcf). Маса міокарду лівого шлуночка (ММЛШ), кінцево-діастолічний об’єм (КДО) і кінцево-діастолічний діаметр (КДД) розраховувались за допомогою формули Teicholz. Для підтвердження стадії помірного загострення ХНХ та визначення типу дискінезії ЖМ хворим про­водили багатоетапне дуо­де­нальне зондування (БДЗ) (А.М. Бутов с соавт., 2004) з оцінкою резорбційної фун­к­ції ЖМ та вивченням концентрації та біо­хі­міч­ного складу жовчі, а також мікро­ско­пічного та бактеріологічного дос­лід­жен­ня жовчі.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандар­т­ними методами варіаційної статистики медико-біологічного профілю за допо­мо­гою спеціальних програм з використанням критерію достовірності Стью­ден­та та коефіцієнта кореляції Пірсона (програми BIOSTAT, Statistica 4.03 for Windows). Значення по групах показників представлені як середнє стан­дартне відхилення (М±m). При цьому використовували комп’ютер Рentium ІІІ, за допомогою якого проводили графічну обробку матеріалу.

**Отримані результати та їх обговорення.** Основними скаргами у 109 (84,1%) хворих на ХНХ в сполученні з ГХ були загальна слабкість, у 118 (90,5%) – дифузний головний біль, у 57(43,9%) - запаморочення, у 98 (75,4%) - значне зниження звичайної працездатності, у 76 (58,2%) - підвищена сон­ли­вість вдень або безсоння вночі, у 90 (68,9%) – значна емоційна лабільність, у 94 (72,3%) гіпер- і дизгідроз, що свідчило про наявність вираженого асте­но­нев­ротичного синдрома. Для діагностики ГХ суттєве значення мало виявлення фак­торів ризику, які були простежені у 110 (84,8%) обстежених. Стресові чин­ники частіше зустрічалися у жінок - 61 (76,6%). Спадкова схильність до ГХ бу­ла другим по частоті виявлення чинником ризику та мала місце у 76 (58,1%) хво­рих. Паління в якості фактору ризику встановлено у 31 (23,8%) пацієнта. Гі­подинамія мала місце в 54 (41,9 %) хворих, надмірна маса тіла – у 24 (18,1%). При цьому поєднання двох чинників ризику зустрічалося в 77 (59,1%), трьох – у 45 (34,3 %), понад трьох чинників – у 16 (12,4 %) пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що жінки удвічі частіше чоловіків мали надлишкову масу тіла і вели при цьому малорухливий спосіб життя. У 31 (24%) хворих з’являлись болі у ділянці серця і за грудиною, що розцінювалися як кардіалгія; порушення сер­це­вого ритму спостерігались у 21 (15,9%) пацієнтів. Кризовий перебіг ГХ від­мічався у 27 (22%) пацієнтів, причому частіше кризи були обумовлені стре­со­вими ситуаціями. При об’єктивному обстеженні хворих на ХНХ в спо­лу­чен­ні з ГХ підвищення ЧСС відмічалось у 87 (66,7%), акцент ІІ тону над аортою – у 24 (18,6%) хворих. У 90 (69,6%) пацієнтів спостерігалося розширення меж від­нос­ної серцевої тупості вліво до 3 см. Коливання цифр систолічного арте­ріа­льного тиску було в межах (155-210 мм рт. ст.), діастолічного – (90-139 мм рт. ст.). При дослідженні очного дна відзначалися неравномірність калібру та про­світу артерій, їхня звивистість (98,7%), центральна світова полоска ставала вужчою, мала жовтий відтінок, що надавало судині схожисть з мідним дротом (24,7%). У 75,3% обстежених пацієнтів судини ще більш звуживалися і мали виг­ляд срібного дроту, деякі судини були у вигляді білих ліній за рахунок їх­ньої повної облітерації. Вени були розширені та звиті (95,6%). У 99,1% хворих спо­сте­рі­гався симптом артеріовенозного перехресту (Салюса-Гунна І-ІІ). У час­ти­ни хво­рих диск зорового нерву був блідим з восковим відтінком, від­мі­ча­лися мік­ро­анев­ризми судин сітківки (67,9%). Електрокардіографічні ознаки гі­пер­трофії лі­вого шлуночка виявлені у 123 (94,6%) хворих, надшлуночкові і шлу­ноч­кові екс­тра­систоли реєструвались у 60 (46,4%) пацієнтів. У хворих з ГХ П ст. спо­стерігалося потовщення задньої стінки лівого шлуночка та міжш­лу­ноч­ко­вої пе­ре­тинки, що було проявами гіпертрофії міокарда лівого шлу­ноч­ка (від­по­відно 1,27±0,04 і 1,31±0,05 см). Фракція викиду була у межах норми (58,51±2,13%).

Отримані під час інструментального обстеження дані про ріст КДО, КДД та внутрішньосерцевої напруги свідчили про ремоделювання серця. Вірогідно збільшувались ТЗСЛШ **(**з 0, 87 ± 0,03 до 1,10 ± 0,01 см),АЗСЛШ (з 1,17 ± 0,04 до 1,25 ± 0,03 см), ТМШП (з 0,8 ± 0,06 до 0,94 ±0,05 см), АМШП (з 0,7 ± 0,01 до 0,79 ± 0,01 см), ММЛШ (з 132,9± 9,0 до 156,8± 10,7г), КДО (з 105,8 ± 8,9 до 127,8 ± 11,9 см3), КДД (з 4,5 ± 0,04 до 5,2 ± 0,03 см).

У хворих, що знаходились під наглядом, ХНХ був переважно у фазі по­мір­ного загострення; за даними анамнезу кількість попередніх загос­трень ХНХ скла­дала 2-3 рази на рік. У 116 (89,3%) пацієнтів початок захворювання був по­ступовим. За даними анамнезу розвиток загострень хворі пов`язували зі спо­живанням жирної, смаженої їжі, а також із нервовим перенапруженням.

В результаті комплексного клінічного, лабораторного та інструмен­таль­но­го обстеження пацієнти були розподілені в залежності від варіанту пору­шен­ня моторно-кінетичної функції ЖМ: у 78 (60%) хворих була визначена гі­пертонічно-гіперкінетична дискінезія ЖМ з прискореним темпом випорож­нен­ня ЖМ, підвищеною реактивністю сфінктерного апарату в сполученні з його високою пропускною здатністю; у 35 (27%) пацієнтів - гіпотонічно-гі­пер­кінетична дискінезія з вираженим гипертонусом сфінктера Одді з оз­на­ками знижения скоротливої здатності ЖМ та у 17 (13%) -гіпотонічно-гі­по­кі­нетична дискінезія зі зниженням пропускної здатності сфінктерного апарату на фоні значного зниження скоротливої функції ЖМ. За даними анамнезу та ме­дичної документації гіпертонічно-гіперкінетичний варіант дискінезії ЖМ пре­валював у пацієнтів з тривалістю захворювання до 5 років, гіпотонічно-гі­перкінетичний - з тривалістю захворювання від 5 до 10 років, гіпотонічно-гі­по­кінетичний - з тривалістю захворювання понад 10 років. При різних ва­рі­антах дискінезій відмічалися деякі особливості клінічної картини зайво­рю­вання. У хворих з гіпертонічно-гіперкінетичним варіантом дискінезії ЖМ пе­ре­важав больовий синдром (76,5%). В більшості випадків він виникав вне­запно, був представлений болем у правому підребер’ї з іррадіацією в праве пле­че або лопатку. При об’єктивному обстеженні майже не були присутні про­яви за­па­лення та ехоскопічні порушення. Диспептичний синдромом був представлений нудотою (54 хворих - 69,3%), а також вегетативною окраскою з пітливістю та емоційною лабільністю (67 чол. - 88,3%). Больовий синдром у па­цієнтів з гі­потонічно-гіперкінетичної дисфункцією ЖМ був змішаного ха­рак­теру - на тлі постійного болю періодично виникали епізоди жовчної ко­лі­ки. Причиною їх виникнення були спазми сфінктерів. Диспептичні прояви ви­яв­лялися вірогідно частіше, ніж у попередніх пацієнтів (р<0,01), найбільш ви­разними симптомами були гіркота у роті (16 чол.- 46,3%) та зниження апе­титу (15 - 45,8%) за ра­ху­нок наявності застою жовчі. Під час дуоденального зон­ДУ­вання виявлялися оз­наки зниження скоротливої здібності ЖМ. При УЗД були зареєстровані змі­ни конфігурації ЖМ (овальна форма - у 4 чол.-11,1%; ци­лін­дрічна - у 3 - 8,6%), деформація його контуру (8 чол. - 21,5%), септальні пе­ре­тинки (6 чол.-16,5%). У хворих з гіпотонічно-гіпокінетичним варіантом дис­функції ЖМ біль мав мо­нотоний характер, який залежав від положення ті­ла. Диспептичні ознаки були представлені метеоризмом (15 чол. - 86,2%), зак­ре­пами (15 чол.-86,2%), гір­котою в роті (12 чол. - 72,2%), поганим апе­ти­том (15 чол. - 86,9%). Під час УЗД виявлялася циліндрічна форма ЖМ (7 чол.-39,4%), збільшення його об’єму (в 2 рази в порівнянні з нормою), деформація контура (7 чол.- 41,2%), септальні перетинки (6 чол. - 36,3%), ознаки запа­лен­ня. Про наявність запального про­це­су свідчило періодичне підвищення тем­пе­ратури до субфебрільних цифр (9 чол.-51,3%), вірогідне збільшення в по­рів­нянні з контролем (68,9±4,7г/л) вміс­ту в сироватці крові загального білка (74,7±4,2г/л), α1-глобулінів (від­по­відно 7,53±0,17 і 9,91±0,24%) та γ-гло­бу­лі­нів (19,2±0,23 і 15,1±0,37%). У цих хворих спо­стерігалися більш виразні прояви ас­тенії з підвищеною втом­лю­ва­ніс­тю, зменшенням працездатності (15 чол.-87,4%).

Таким чином, абдомінально-больовий синдром був характерним для всіх пацієнтів, але зустрічаємість його у хворих з гіпотонічно-гіперкінетичним ва­рі­антом дисфункції ЖМ була більш, ніж у хворих з гіпертонічно-гі­пер­кі­не­тич­ним варіантом дискінезії ЖМ, а у хворих з гіпотонічно-гіпокінетичним ва­рі­антом дисфункції ЖМ більш, ніж з гіпотонічно-гіперкінетичним варіантом дисфункції ЖМ (відповідно 85,6%, 76,5% та 69,1%). Нейровегетативна дис­фун­к­ція (загальна слабкість, головний біль, запаморочення, порушення сну, емоційна лабільність, гіпер- і дизгідроз) була характерніша для пацієнтів з гі­пер­тонічно-гіперкінетичним варіантом дискінезії ЖМ - 63 (81,2%), ас­те­нич­ний синдром (підвищена втомлюваність, зниження мотивації і активності) час­тіше зустрічався у хворих з гіпотонічно-гіпокінетичним варіантом дис­фун­к­ції ЖМ - 12 (70,6%). Шкірно-висцеральні, іррітативні ознаки (Кера, Мер­фі, Образцова, Грекова-Ортнера) та симптоми (Макензі, Боаса, Алієва), що свід­чать про загострення ХНХ, в різних поєднаннях були позитивними прак­тич­но у всіх пацієнтів - 128 (98,3%), а у 14 (81,4%) хворих з гіпотонічно-гіпо­кі­нетичним варіантом дисфункції ЖМ позитивними були сегментарні реф­лек­торні симптоми (Боаса, Маккензі, Алієва) та ознаки правобічного реак­тив­ного синдрому (точки Йонаша, Мюссі, симптом Пекарського, Караванова).

У хворих з гіпертонічно-гіперкінетичною дискінезією ЖМ об’єм ЖМ ві­ро­гідно не відрізнявся від контрольних показників (44,8±4,2 і 39,4±0,8см3, р>0,5), у хворих з гіпотонічно-гіперкінетичною дискінезією об’єм ЖМ був ві­ро­­­гідно більшим (64,6±1,2 см3, р<0,05), у хворих з гіпотонічно-гіпо­кіне­тич­ною дискінезією ЖМ мав найбільший об’єм (81,4±1,3см3, р<0,05).

Вказані вище порушення моторики ЖМ, що були встановлені за допо­мо­гою УЗД, підтверджені при проведенні БДЗ. Детальний аналіз показав, що у хворих з гіперкінетично-гіпертонічним типом дискінезії відмічалося під­вищення скоротливості ЖМ в поєднанні з пониженим тонусом сфінктера Одді. При гіпокінетично-гіпертонічному типу дискінезії було діагностовано пониження скоротливості ЖМ на тлі підвищення тонусу сфінктера Одді, а в обс­тежених із вказаною сполученою патологією внутрішніх органів з наяв­ніс­тю гіпотонічно-гіпокінетичного варіанту дискінезії відбувалося по­ни­ження скоротливості ЖМ в поєднанні з пониженим тонусом сфінктера Одді.

Дослідження фізико-хімічних та біохімічних властивостей жовчі вия­ви­ло у 98 (75,3%) хворих із ХНХ в сполученні з ГХ достовірне підвищення питомої ваги жовчі в порціях «В» та «С», а також збільшення кількості лей­ко­цитів в цих порціях. Водночас спостерігалося підвищення слизу в міху­ро­вій порції в 107 (82,1%) обстежених, кристалів холестерину - у 90 (69,3%)*,* білірубінату кальцію – у 76 (58,1%) та жирних кислот – у 66 (50,9%) обстежених хворих. Зіставлення показників кількості лейкоцитів, кристалів холестерину та білі­ру­бі­нату кальцію, а також жовчних кислот показало їхні достовірні зміни у скла­ді жовчі в залежності від форми дискінезії ЖМ. При цьому у пацієнтів з гі­по­то­нічно-гіпокінетичним типом дискінезії спостерігалося найбільш виражене зни­ження прозорості жовчі з наявністю каламутного вмісту, пластівців і слизу, при мікроскопічному дослідженні визначалося від 15 до 20 лейкоцитів в полі зору та велика кількість епітеліальних клітин. У пацієнтів з різними варіантами дис­кі­незії ЖМ було виявлено зниження вмісту білірубіну в міхуровій порції жовчі, а найнижчі значення білірубінохолії мали місце у пацієнтів з гіпо­кі­не­точно-гіпо­то­нічним типом. Так, у таких хворих рівень білірубіну в жовчі в се­редньому скла­дав 512±14 мкмоль/л, що було в 1,2 рази нижчим за норму (р<0,05). Вміст хо­лестерину в порції «В» жовчі був підвищеним у всіх обс­те­же­них хворих. Од­нак най­більше накопичення холестерину до 5,7±0,3 ммоль/л (при нормі 3,42±0,21 ммоль/л; р<0,05) мало місце у пацієнтів з гіпокінетично-гі­потонічним ва­ріантом дискінезії ЖМ, в осіб з наявністю гіперкінетично-гі­пертонічної фор­ми дискінезії його вміст зростав в 1,2 рази (р<0,05), а при гі­потонічно-гіпер­кі­нетичній – в 1,3 рази (р<0,05) стосовно норми. Вміст холес­те­рину в пор­ції «С» жовчі мав тен­ден­цію до підвищення у хворих з усіма ва­рі­ан­тами дис­кі­незій. Вміст жовчних кислот був достовірно зниженим у всіх обс­те­же­них хво­рих мо­ло­дого віку з ХНХ в спо­лу­ченні з ГХ в порівнянні з нормою. У пацієнтів з гі­по­кінетично-гіпо­тонічним ва­рі­антом дискінезії ЖМ рівень жов­ч­них кислот скла­дав 30,2±1,3 ммоль/л, що було в 1,4 рази нижчим за норму (р<0,05). Мікро­біо­ло­гічними дослідженнями жовчі ви­явлено наявність мік­ро­ор­ганізмів у 108 (83%) хворих, у решти хворих жовч була стерильною. Най­більш часто з жов­чі ви­сі­ва­ла­ся кишкова паличка – у 28 (21,4%) пацієнтів, рід­ше виявлялися стреп­то­ко­­ки (18 хворих - 14%), ста­фі­ло­коки (14 обстежених - 11%), протей (13-10%), кле­бсієлла (11 пацієнтів - 9%), ен­те­ро­бак­терії (9-7%) та грибки сімейства Can­di­da albicans (7 осіб - 5%). В пе­реважній бі­льшості (67 хво­рих - 52%) виз­на­ча­лася мо­нокультура і лише у 13 (10%) осіб виявлялися мікробні асоціації з двох мік­ро­ор­га­нізмів.

Аналіз результатів біохімічних досліджень показав, що у всіх хворих на ХНХ в сполученні з ГХ спостерігалися порушення співвідношення ПОЛ та сис­теми АОЗ в крові у вигляді зростання значень показників ліпопероксидації на тлі дисбалансу активності ферментів системи АОЗ. До початку лікування у кро­ві обстежених був підвищений вміст МДА у середньому до 8,75±0,3 мкмоль/л (при нормі 3,2±0,2 мкмоль/л; р<0,01) та рівень ДК до 18,2±0,3 мкмоль/л (при нормі 6,2±0,15 мкмоль/л; р<0,001). При зіставленні концентрації продуктів ПОЛ з варіантом дискінезії ЖМ було встановлено, що рівень МДА в сироватці крові більш суттєво підвищувався у хворих з гіпокінетично-гіпотонічним варіантом дискінезії ЖМ. При наявності гіперкінетично-гіпертонічної або гіпокінетично-гіпертонічної форми дискінезії істотних відмінностей вмісту МДА в крові не було відмічено. При цьому встановлено, що у 34 (26,2%) хворих активність фер­мен­тів системи АОЗ була підвищеною, у 15 (11,5%) пацієнтів - в межах норми, а у 67 (51,5%) хворих спостерігалися різнобічні зсуви з боку активності цих фер­мен­тів. У решти (14 чол. - 10,8%) пацієнтів відмічалася чітка тенденція до зни­жен­ня активності як КТ, так і СОД. У 28 (21,5%) осіб активність КТ була під­ви­щеною, у 18 (13,8%) хворих - в межах норми, у переважної більшості обс­те­жених (84 чол. – 64,7%) відмічалося зниження активності КТ. Тому активність КТ, в ці­ло­му, в обстежених хворих складала 308±10 МО/мгHb (при нормі 356±15 МО/мгHb; p>0,05), тобто кратність різниці з нормою дорівнювала 1,16 ра­зи. Ак­тив­ність СОД у хворих на коморбідну патологію була зменшеною в 1,7 разів і скла­дала - 16,5±0,65 МО/мгHb (при нормі 28,4±1,2 МО/мгHb; р<0,01). Найбільш виражене зменшення активності СОД діагностовано у хворих з гіпо­кі­нетично-гіпотонічним варіантом дискінезії ЖМ. Інтегральний ін­декс Ф був знижений в се­ред­ньому до 842,9±10,6 (при нор­мі 3062±32; p<0,001), тобто в 3,6 ра­зи, що свід­чи­ло про сут­тєве пре­ва­лювання про­окси­дант­них потенцій крові над антиок­си­дант­ними.

Рівень ЗХ в крові у 97 (74,6%) обстежених пацієнтів був достовірно вищий за норму (до 5,2 ммоль/л) і складав в середньому 6,18±0,23 ммоль/л, (р<0,01); у 26 (20,0%) хворих рівень ЗХ був у межах норми (4,7±0,34 ммоль/л), у 7 (5,4%) пацієнтів – біля нижньої межі норми (3,3±0,15ммоль/л). Рівень ХС ЛПНЩ в середньому складав 3,37±0,25ммоль/л (при нормі до 2,6 ммоль/л). У 26 (20%) пацієнтів концентрація ТГ перевищувала 2,0 ммоль/л (норма до 1,7 ммоль/л), у решти (104 осіб - 80%) рівень ТГ складав від 0,82 ммоль/л до 1,66 ммоль/л. Про­с­тежувалось суттєве підвищення концентрації ХС ЛПДНЩ у 52 (40,0%) па­цієнтів (вище 1,3ммоль/л), у 68 (52,3%) пацієнтів помірне підвищення цього показника (від 0,9 ммоль/л до 1,3 ммоль/л), тоді як у решти хворих з ХНХ в сполученні з ГХ концентрація ХС ЛПДНЩ залишалася в межах фізіо­логічної норми. Вміст ХС ЛПВЩ був у межах нормальних значень (1,18±0,09 ммоль/л; р<0,05) у всіх обстежених. Виявлена статистично досто­вірна пози­тивна коре­ля­ція між рівнем ТГ і ХС ЛДНЩ у крові хворих (r+0,499), між ХС ЛДНЩ і ЗХ (r=+0,734). В той же час в обстежених хворих на ХНХ в сполученні з ГХ не бу­ло виявлено щільних кореляційних зв'язків між показниками лі­під­ного обміну і клінічними варіантами дискінезії ЖМ.

#

В періоді загострення ХНХ у хворих з ГХ концентрація α-ІФН у крові ви­явилася зниженою в 1,5-2,1 рази і складала у середньому 11,9±0,3 пг/мл (р<0,05). В обстежених пацієнтів кратність зниження γ-ІФН у крові складала 1,4 рази і досягала рівня 13,9±0,3 пг/мл (при нормі 18,4±0,8 пг/мл; р<0,01). Отже, у хворих на ХНХ в сполученні з ГХ відмічалося зниження рівня α- та γ-ІФН у крові, що необхідно враховувати в комплексному лікуванні.

Обидва варіанти терапії, що проводилися, оказували позитивний вплив на ос­новні клініко-лабораторні та інструментальні показники, але в обсте­же­них хво­рих додаткове застосування комбінації циклоферону та тіотриазоліну доз­во­лило досягти нормалізації або покращення показників в більш ко­рот­кий тер­мін та сприяло більш тривалому збереженню ремісії ХНХ. Повторне обс­те­жен­ня після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих у більшості випадків (83 особи - 92,2 %) досягнута стій­ка клі­ніч­на ремі­сія, у 7 (7,8 %) – значне покращення стану здоров’я; у гру­пі зіставлення у 41 осо­би (61,2%) досягнута стійка клінічна ремісія, а у 26 (38,8%) – по­кра­щення су­б’є­к­тивного стану без вірогідного покращення лабо­раторних та інст­ру­мен­та­льних показників.

При зіставленні результатів лікування хворих двох груп були отримані на­с­тупні результати: абдомінально-больовий синдром у хворих групи зістав­лен­ня зникав в середньому на 8,0±0,4 день лікування, у хворих основної групи – на 5,0±0,3 день; холецисто-кардіальний синдром у хворих групи зіставлення зни­­кав на 9,0±1,0 день, а у хворих основної групи на 5±0,3 день; правобічний ре­активний синдром відповідно – на 9±1,0 та 6±0,4 дні; диспеп­тичний синдром змен­шувався або був відсутній у хворих групи зіставлення на 12±1,5 день, ос­новної групи на 4±0,2 день; астеновеге­тативний синдром зникав у пацієнтів гру­пи зіставлення на 10±1,3 день, основної групи на 8±0,9-й день. Суб’єктивне по­кращення стану у хворих основної групи підтверд­жу­валось даними об’єк­тив­­ного обстеження. Болісність при пальпації в правому підребер’ї або єпі­гас­трії зникала на 5±0,3 добу лікування. Іррітативні симп­томи (Захар’їна, Гре­ко­ва-Ортнера, Кера, Мерфі) становилися негативними до 6±0,4 дня лікування. Від­­мічалося значне покращення загального стану пацієнтів з підвищенням мо­ти­вації до праці, зменшенням емоційної лабіль­ності, в основному, на 5±0,3 день лікування. Таким чином, застосування ком­бінації циклоферону і тіот­риа­зо­ліну у хворих основної групи сприяло посту­повому покращенню загального стану, значному зменшенню в порів­нянні з групою зіставлення (р<0,01) про­я­вів асте­но­невротичного синд­ро­му, під­ви­щенню працездатності, зменшен­ню вираз­нос­ті больового та диспеп­тич­ного синдромів. У хворих основної групи після ліку­вання відзначалося вірогідне (р<0,01) зниження систолічного та діа­с­толічного АТ в порівнянні з хворими групи зіставлення. При порівнянні по­каз­ників ЕхоКГ у пацієнтів групи зіставлення ознаки гіпертрофічних змін міо­кар­да бу­ли більшими, ніж в основній групі. Відзнаки ТЗСЛШ (відповідно 1,09±0,01 і 0,96±0,03 см), ТМШП (0,91±0,04 і 0,87±0,01 см), ММЛШ (150,2±9,3 і 138,2±9,9 г) були вірогідними. Показники КДО та КДД також в групі зіставлення були більш високими: КДО 126,9±8,9 і 120,3±8,7 см3 відповідно, КДД – 5,1±0,07 і 4,7±0,06 см. У хворих групи зіставлення після лікування віро­гід­но були збі­ль­шені ММЛШ (відповідно 154,2±07,1 і 139,7±9,8 г), КДО (144,1±8,7 і 127,2±7,9 см3), КДД (5,2±0,03 і 5,0±0,03 см), ТМШП (1,0±0,01 і 0,8±0,03 см) в порівнянні з хворими основної групи. Таким чином, наведені по­каз­ники після проведення лікування запропонованим комплексом свідчать, що сер­це у хворих основної гру­пи працювало в більш економному режимі, а в гру­пі зіставлення про­гре­су­вало гіпертрофічне ремоделювання міокарда, зниження скоротливості, збіль­шен­ня розмірів та об’ємів камер лівого шлуночку.

Застосування циклоферону і тіотриазоліну сприяло більш виразному в по­рів­нянні з традиційною терапією відновленню скорот­ли­вої здіб­ності ЖМ та фун­кціонального стану сфінктерного апарату, ока­зу­вало по­зи­тив­ний вплив на біохімічний склад жовчі з тенденцією до зсуву рН жовчі в лужний бік, від­мічено також вірогідне підвищення рівня білірубіну, вмісту жовчних кислот.

Після завершення лікування в основній групі хворих спостерігалося зни­ження концентрації МДА у середньому в 3 рази, тобто до 3,4±0,25 мкмоль/л, що відповідало нормі, тоді як у групі зіставлення зберігалося підвищення рівня МДА у крові в середньому у 1,6 рази стосовно норми (5,5±0,2 мкмоль/л). Рі­вень ДК в основній групі хворих знизився до 7,7±0,2 мкмоль/л, тоб­то у се­ред­ньому в 2,7 рази в порівнянні з вихідним значенням цього мета­бо­літу. У групі зіс­тав­лен­ня рівень ДК на момент завершення лікування скла­дав 11,4±0,3 мкмоль/л, тобто був вищим за норму в 1,8 рази. Після завершення лікування у хворих в основній групі, яким додатково призначали комбінацію тіотриазоліну та циклоферону, відбувалася норма­ліза­ція або суттєве покращення антиок­си­дант­них влас­тивос­тей крові. При цьо­му ак­тивність КТ підвищилася в середньому до 348±11 МОмг/Hb, актив­ність СОД складала 27,8±0,5 МОмг/Hb, тобто практично відпо­ві­дала межам норми. У гру­пі зіставлення активність КТ підвищилася лише до 327±11 МОмг/Hb і за­ли­ша­лася нижче норми в середньому в 1,2 ра­зи, актив­ність СОД становила 20,5±0,8 МОмг/Hb, тобто була нижчою за норму в 1,4 рази (р<0,05). Індекс Ф після за­вер­­шення лікування в основній групі дорівнював 2845±12; в групі зіставлення 1144±23 (при нормі 3062±36). Отже у хворих гру­пи зіставлення на момент за­вер­шення лікування зберігався певний дисба­ланс про­оксидантних та анти­ок­си­дантних властивостей крові.

Застосування в комплексному лікуванні хворих на коморбідну патологію (ХНХ в сполученні з ГХ) комбінації тіотриазоліну та циклоферону сприяло по­ліп­­шенню показників інтерферонового статусу. Концентрація α-ІФН у кро­ві піс­ля завершення лікування в основній групі підвищувалася у середньому до 24,6±0,45 пг/мл (р<0,05), а рівень γ-ІФН зростав в 2,2 рази від початкового рівня і досягав 47,4±1,4 пг/мл (р<0,05). В той же час у хворих групи зістав­лен­ня, які от­ри­­мували лише загальноприйняту терапію, відмі­ча­лося менш ви­ра­жене підви­щен­­ня показників інтерферонового статусу. Крат­ність зро­стан­ня кон­­центрація α- та γ-ІФН складала 1,3 рази, але їх концентрація залишалася ві­ро­гідно нижче нор­ми (р<0,05).

Тривалість досягнутої клініко-лабораторної ремісії ХНХ у 116 (90,6%) хво­­рих молодого віку в сполученні з ГХ складала 1 рік та більше (тривалість дис­пансерного нагляду), а у 9,4% - не перевищувала 6 місяців. У групі зіс­тав­лення три­валість клініко-біохімічної ремісії протягом 1 року відмічено у 28 (53,3%) хворих, тобто в 1,7 разів менше (р<0,05). У решти (25 осіб – 46,7%) тривалість ремісії не перевищувала 6 місяців, з них у 20 (37,7%) хво­рих вона тривала до 6 мі­сяців, а у 5 обстежених – лише 2-4 місяці. Таким чи­ном, отри­мані дані доз­во­ля­ють вважати включення тіотриазоліну та цикло­фе­рону в комплексне ліку­ван­ня хворих з коморбідною патологією доцільним та перс­пек­тивним.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення важливого для внутрішньої медицини наукового завдання – поглиблення уявлень щодо пато­ге­незу ХНХ в поєднані з гіпертонічною хворобою у хворих молодого віку, вста­новлення особ­ливостей клінічного перебігу цієї сполученої патології, функціо­на­ль­­но­го стану ЖМ, ролі метаболічних зсувів та розладів інтер­фе­ро­но­вого статусу в роз­витку даної сполученої патології. Доведена ефективність те­ра­пії ХНХ в спо­лучені з гіпертонічною хворобою в осіб молодого віку з ви­ко­рис­танням цик­ло­фе­ро­ну і тіот­риа­золіну.

1. У хворих молодого віку з ХНХ в сполучені з гіпертонічною хворобою бу­­ли виявлені гіпер­тонічно-гіперкінетична (60%), гіпотонічно-гіперкінетична (27%) та гі­по­то­ніч­но-гіпокінетична (13%) дискінезії жовчного міхура. У хво­рих з гіпер­то­ніч­но-гі­перкінетичним варіантом дискінезії ЖМ переважав больо­вий син­д­ром (76,5%), з гіпотонічно-гіперкінетичної дисфункцією ЖМ диспеп­тичні про­я­ви ви­яв­­ля­ли­ся віро­гід­но частіше з ознаками вегетативної дис­функ­ції, тоді як у хворих з гі­­­по­тонічно-гіпокінетичним варіантом дисфункції ЖМ біль мав монотоний ха­рак­тер.

2. У обстежених хворих одним із проявів клінічного перебігу була на­яв­ність астеноневротичних та вегетативних роз­ла­дів: загальна слаб­кість - 84,1%, го­лов­ний біль - 90,5%, запамо­ро­чення - 43,9%, зниження пра­цез­дат­ності -75,4%, під­вищеної сонливості удень або без­соння вночі - 58,2%, значної емоційної лабі­льності - 68,9%, гіпер- та диз­гід­роза - 72,3%. Серед факторів ри­зику вказаної спо­лу­­ченої пато­ло­гії були вияв­ле­ні стресові фак­тори, частіше у жінок (76,6%), спад­ко­ва схиль­ніс­ть (58,1%), па­ління (23,8%), гіпо­динамія (41,9%), над­лишкова маса тіла (удвічі частіше у жінок, які вели малорухливий спосіб життя -18,1%).

3. При ХНХ у хворих з гіпертонічною хворобою молодого віку відмічалися ак­ти­вація процесів лі­по­пе­рок­сидації, що характеризувалися підвищенням вмісту у кро­ві продуктів ПОЛ - МДА до 8,75±0,3 мкмоль/л, (р<0,01) та ДК до 18,2±0,3 мкмоль/л, (р<0,001) на тлі дисбалансу активності ферментів системи АОЗ крові, а саме СОД в 1,5 рази, каталази в 1,7 разів та пригніченням інтегрального індексу Ф в 3,6 рази.

4. У хворих із сполученою патологією спостерігалися порушення ме­та­бо­ліз­му ліпідів, що супроводжувалося високим вмістом (6,18±0,23 ммоль/л, р<0,01) ЗХ у 74,6% хворих, підвищенням концентрації холестерину ЛПНЩ (3,37±0,25 ммоль/л, р<0,01), ХС ЛПДНЩ (вище 1,3 ммоль/л) у 40,0% па­ці­єнтів, рівня ТГ (1,88±0,19 ммоль/л, р<0,01). У пацієнтів на ХНХ в пе­ріоді за­гост­рення у спо­лу­чен­ні з гіпертонічною хворобою знижувалася кон­цент­­рація α- і γ-ІФН у крові в 1,5-2,1 рази та в 1,4 рази відповідно (р<0,05).

5. Застосування комбінації циклоферону та тіотриазоліну у хворих змен­шу­ва­ло прояви астено­нев­ротичного синдрому, сприяло під­ви­щенню працез­дат­нос­ті, змен­шен­ню ви­раз­ності бо­льо­вого та диспептичного синд­ромів. Тривалість клі­ні­ко-лабо­ра­торної ремісії ХНХ у 90,6% хворих ос­нов­ної групи складала 1 рік та бі­льше, у 9,4% - не перевищувала 6 місяців; у групі зіставлення ремісія впро­довж 1 ро­ку спо­сте­рі­га­лася в 1,7 рази менше (р<0,05), у 46,7% - не пере­ви­щувала 6 мі­ся­­ців.

6. Вклю­чення до ком­плексу загальноприйнятого лікування комбінації цик­ло­фе­ро­ну та тіот­ри­а­зо­ліну сприяло покращенню інтерферонового статусу: кон­цент­рація α-ІФН під­ви­щувалася до 24,6±0,45 пг/мл (р<0,05), а рівень γ-ІФН досягав 47,4±1,4 пг/мл (р<0,05), що співпадало з розвитком ремісії ХНХ та лік­ві­дацією або змен­шен­ням проявів больового та диспептичного синдромів. У хворих групи зіс­тав­­лення, які от­римували загальноприйняту терапію, відмічалася лише тенденція до помірного під­вищення показників інтерферонового ста­ту­су.

7. Застосування комбінації тіотриазоліну та циклоферону в комп­лекс­ному лі­­ку­вання хворих на хронічний некалькульозний холецистит сприяло зни­жен­ню вміс­­ту метаболітів перекисного окислення ліпідів, а саме МДА (3,4±0,25 мкмоль/л) та ДК (9,7±0,2 мкмоль/л), зростанню активності КТ (334±11 МО мг/Hb) і СОД (27,8±0,5 МО мг/Hb). У більшості хворих групи зіставлення збе­ри­гався пев­ний дис­ба­ланс про-/антиоксидантних властивостей крові.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При лікуванні у хворих молодого віку із загостренням ХНХ в поєднанні з ГХ доцільно включати в терапевтичний комплекс комбінацію цик­лоферону та тіо­триазоліну. Циклоферон вводять по 2,0 мл 12,5% розчину 1 раз на добу внут­­ріш­ньом’язово впродовж 5 днів, а подальше через день ще 5 ра­зів. Тіо­три­а­золін призначали по 2 мл 1% розчину 3 рази на добу внут­ріш­ньо­м’язово впродовж 21 дня, що сприяє усуненню мета­болічних та фун­к­ці­о­­нальних пору­шень на тлі клінічній ремісії в ранні терміни.

2. В якості діагностичних критеріїв ефективності лікування хворих на ХНХ, сполученого з ГХ можна вважати ліквідацію больового та диспепсичного син­д­ромів, зменшення вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (ДК та МДА) на тлі зростання активності ферментів системи антиоксидантного за­хис­ту (КТ та СОД), по­­кра­щення стану інтерфероногенезу (нормалізація концентрації α- та γ-ІФН.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гусач В.Ю. Оптимізація лікування хворих молодого віку на гіпер­то­нічну хворобу та хронічний некалькульозний холецистит / В.Ю. Гусач //За­га­ль­на патологія та патологічна фізіологія. - 2007. - Т. 2, № 3. - С.73 - 75.

2. Гусач В.Ю. Вплив циклоферону та тіотриазоліну на стан системи пе­рок­сидації у хворих молодого віку з хронічним некалькульозним хо­ле­цис­титом у сполученні з гіпертонічною хворобою /В.Ю. Гусач // Загальна па­то­ло­гія та патологічна фізіологія. - 2007. - Т.2, № 4. - С.54 - 56.

3. Иванова Л.Н. Применение тиотриазолина в лечении бо­льных мо­ло­дого возраста с артериальной гипертензией и хроническим н­ка­лькулезным хо­­­­лециститом / Л.Н. Иванова, В.Ю. Гусач // Український мор­фо­л­гічний аль­ма­нах. - 2008. - № 1. - С. 80 - 81. *(автором вивчена ефективність тіо­три­а­золіну у хворих із сполученою патологією).*

4. Гусач В.Ю. Особенности клинического течения хронического не­ка­ль­ку­лезного холецистита у больных с гипертонической болезнью молодого воз­рас­та в зависимости от типа дискинезии желчного пузыря /В.Ю. Гусач // Ук­ра­їн­ський медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 60-61.

5. Гусач В.Ю. Поєднана патологія гепатобіліарної та серцевосудинної сис­тем у хворих молодого віку: особливості клінічного перебігу /В.Ю. Гусач // Су­часна гастроентерологія. - 2008. - № 2 (40). - С. 19 -20.

6. Гусач В.Ю. Результати багатомоментного фракційного дуоде­на­ль­но­го зондування у хворих із сполученою патологією серцево-судинної та Ге­па­тобіліарної системи / В.Ю. Гусач // Український журнал клінічної та ла­бо­раторної медицини. - 2008. - Т.3, № 1. - С. 56 - 58.

7. Гусач В.Ю. Активність ферментів системи антиоксидантного захисту (каталази та супероксиддисмутази) у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою поєднаною з хронічним некалькульозним холециститом /В.Ю. Гусач // Проб­леми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології: Зб. наук. пр. – Київ-Луганськ-Харків. - 2006. – Вип. 6 (75). – С. 125-132.

8. Гусач В.Ю. Вплив комбінації циклоферону та тіотриазоліну на ін­тер­фероновий статус хворих молодого віку з хронічним некалькульозним хо­лециститом поєднаним із гіпертонічною хворобою /В.Ю. Гусач // Проб­леми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. паць. Київ. – Луганськ. – Харків. - 2008. - Вип. 3 – 4 (84–85). - С. 223 – 228.

9. Патент України на корисну модель № 35648, МПК7  А61К35/78. Спосіб лікування хронічного некалькульозного холециститу у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою / Іванова Л.М., Гусач В.Ю; - № u 200806293; заявл. від 15.08.2008 р.; опубл. 25.09.08, Бюл. 18.

10. Іванова Л.М., Гусач В.Ю. Рівень інтерферонів у хворих з хронічним некалькульозним холециститом, поєднаним із гіпертонічною хворобою / Л.М. Іванова, В.Ю. Гусач // Імунологія та алергологія: Київ; - 2007. - № 3. – С. 117.

11. Гусач В.Ю. Сочетаное течение хронического некалькулезного хо­ле­цистита и гипертонической болезни у больных молодого возраста // Вклад мо­­­лодих вчених в розвиток медичної науки і практики: матеріали науково-практичної конференції (13.11.2007р). - Харків, 2007.- С. 27.

АНОТАЦІЯ

**Гусач В.Ю. Клініко-патогенетичні особливості хронічного нека­ль­кульозного холециститу сполученого з гіпертонічною хворобою у хворих молодого віку та оптимізація лікування. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спе­ціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. - Луганський державний медич­ний університет, Луганськ, 2008.

У дисертації узагальнені дані комплексного клініко - лабораторного та ін­струментального дослідження 130 хворих з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) в сполученні з гіпертонічною хворобою (ГХ) у віці від 18 до 45 років. Встановлені особливості клінічного перебігу біліарної па­тології від наявності різних типів дискінезії жовчного міхура, пато­ге­нетична роль метаболічних порушень та змін інтерферонового статусу при загос­т­ренні патологічного процесу у жовчному міхурі. Патогенетично обгрун­то­ва­но доцільність використання комбінації циклоферону, який має не тільки ін­тер­фероніндукуючу, але й імуномодулюючу та протизапальну дію та тіот­ри­а­золіну, який відноситься до кардіопротекторів та водночас гепато­протек­то­рів, у комплексній терапії хворих молодого віку на ХНХ в сполученні з ГХ. Відмічено прискорення відновлення біохімічних показників та інтер­фе­ро­нового статусу, що в клінічному плані проявляється досягненням стійкої пов­ноцінної ремісії.

*Ключові слова:* хронічний некалькульозний холецистит, гіпертонічна хвороба, молодий вік, клініка, патогенез, лікування.

АННОТАЦИЯ

Гусач В.Ю. **Клинико-патогенетические особенности хронического некалькулезного холецистита, сочетанного с гипертонической болезнью у больных молодого возраста и оптимизация лечения. –** Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. - Луганский госу­дарс­т­вен­ный медицинский университет, Луганск, 2008.

Диссертационная работа посвящена оптимизации лечения больных хро­ническим некалькулезным холециститом, сочетанным с гипертонической бо­­лезнью. В работе приведены данные комплексного клинико-ла­боратор­но­го и инструментального обследования 130 больных хроническим некаль­ку­лезным холециститом (ХНХ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), которые были распределены на две группы. Основная группа включала 77 человек, в группу сопоставления вошли 53 пациента. Клиническая картина у больных молодого возраста характеризовалась наличием общей слабости, го­ловной боли, головокружения, снижения работоспособности, повышенной сон­ли­вос­ти днем или бессоницы ночью, выраженной эмоциональной лаби­ль­ности, ги­пер- и дизгидроза, что свидетельствовало о наличии асте­но­нев­ротического синдрома. Среди факторов риска коморбидной пато­ло­гии выяв­ля­лись стрес­сы, чаще у женщин, наследственность, курение, гиподинамия, из­быточная масса тела. У обследованных больных присутствовали шум в го­ло­ве и ушах, кар­­диалгии, нарушения сердечного ритма. При физикальном обс­ледовании вы­являлись: повышение артериального давления, ЧСС, акцент II тона над аор­той, расширение границ относительной сердечной тупости влево, ги­пер­то­ни­ческая ангиопатии сосудов глазного дна (симптом Салюса-Гун­на I-II). Данные эхокардиографического исследования говорили о ре­мо­де­ли­рова­нии сердца.

В результате комплексного обследования выявлены следующие ва­ри­ан­ты нарушений моторно-кинетической функции желчного пузыря: у 78 (60%) больных гипертонически-гиперкинетическая дискинезия; у 35 (27%) гипо­то­ни­чески-гиперкинетическая; у 17 (13%) - гипотонически-гипокинетическая дисфункция ЖП. У больных молодого возраста с рассматриваемой пато­ло­гией чаще встречался гипертонически-гиперкинетический вариант диски­не­зии, а также умеренные изменения функциональных проб печени – повз­ше­ние уровня прямого билирубина, активности аминотрансфераз сыворотки (АлАТ и АсАТ).

Исследования физико-химических и биохимических особенностей желчи у 75,3% обследованных больных выявило достоверное повышение уде­ль­ного веса желчи в порциях «В» и «С», а также увеличение количества лей­ко­цитов в этих порциях. В пузырной порции желчи наблюдалось увеличение слизи, кристаллов холестерина, билирубината кальция и жирных кислот. У пациентов с коморбидной патологией отмечались нарушения метаноли­че­ского гомеостаза, характеризующийся повышением содержания в крови про­дуктов ПОЛ (МДА и ДК) на фоне уменьшения активности ферментов АОЗ (ДК и КТ) и угнетением интегрального индекса Ф. У больных молодого возраста с ХНХ в сочетании с ГБ наблюдались изменения метаболизма ли­пи­дов, что сопровождалось высоким содержанием общего холестерина, по­вы­шением концентрации холестерина ЛПНП, ЛПОНП, уровня три­гли­це­ридов. У пациентов с сочетанной патологией в период обострения ХНХ сни­­жалась концентрация α- и γ-ИФН в крови в 1,5-2,1 и в 1,4 раза со­от­вет­ст­вен­но. Включение в комплекс общепринятого лечения комбинации цик­ло­ферона и тиотриазолина способствовало нормализации интерферонового ста­туса: концентрация α-ИФН повышалась до 24,6±0,45 пг/мл (р<0,05), а уро­вень γ-ИФН достигал 47,4±1,4 пг/мл (р<0,05), что совпадало с развитием ремиссии ХНХ и ликвидацией или уменьшением признаков болевого и дис­пеп­ти­че­ского синдромов. В то же время у больных группы сопоставления от­­­­ме­ча­лось менее значимое улучшение интерферонового статуса. При­ме­не­ние ком­бинации циклоферона и тиотриазолина у 92,2% больных основной группы позволило достичь стойкой клинической ремис­сии, у 7,8 % - зна­чи­те­льного улучшения состояния здоровья; в группе сопоставления стойкая кли­ни­че­ская ремиссия была достигнута у 61,2%; а у 38,8% - только улуч­ше­ние суб­ъ­ек­тивного состояния без достоверного улучшения лабораторных и ин­стру­ментальных показателей. Предложенная комбинация препаратов у больных основной группы способствовала по­степенному улучшению об­ще­го состоя­ния, значительному уменьшению в срав­нении с группой сопос­тав­ления (р<0,01) проявлений астено­невро­ти­че­ского синдрома, повышению ра­бо­то­спо­собности, умень­шению выра­жен­ности болевого и диспепти­че­ско­го синд­ромов, снижению систолического и диастолического АД в сравнении с бо­льными группы сопоставления.

Использование комбинации тиотриазолина и циклоферона в комп­лекс­ном лечении больных молодого возраста с ХНХ в сочетании с ГБ спо­соб­ст­вовало снижению содержания мета­болитов перекисного окисления липидов (МДА и ДК), повышению актив­ности КТ и СОД. У больных группы со­пос­тавления сохранялся дисбаланс про- и антиоксидантных свойств крови.

*Ключевые слова:* хронический некалькулезный холецистит, гипер­то­ни­че­ская болезнь, молодой возраст, клиника, патогенез, лечение.

**SUMMERY.**

**Gusach V.YU. The Clinic and pathogenetic particularities of chronic acalculous cholecystities, combined with hypertonic disease beside sick yong age and optimization of the treatment** – Мanuskript

The work is done for effective treatment of sick chronic acalculous cho­le­cystities, combined with hypertonic disease, after determination with clinic-labo­ratory and instrumental examination of 130 sick chronic acalculous cholecystities (HAH) in combination with hypertonic disease (GD) from 18 and before 45 years. The particularity of the current biliary pathology depends on type of dyskinesis bi­li­ous bubble, pathologic role of the metabolic breaches and change of interferon status of intensification of the pathological process in bilious bubble. Pathogenic motivation practicably done by the usage of combinations of cyckloferons, wich has not only interferon in duct but also have immunomodulated and counterin­flam­matory action, tiotriasolin which protect heart as well as liver in complex terastump of the sick yong age with chronic acalculous cholecystities with hyper­to­nic disease. It is noted that there more quick recovering biochemical factors and in­terferon status, which achievement itself in clinical plan for full-fledge re­mis­sion.

*Key words:* yong age, acalculous cholecystities, hypertonic disease, clinic, pathogenetic, treatment.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>