**Сергієнко Олена Іванівна. Хронічні запальні захворювання кишківника: клініко-патогенетична характеристика та оптимізація лікування : дис... д-ра мед. наук: 14.01.36 / Харківська медична академія післядипломної освіти. — Х., 2006. — 340арк. : рис., табл. — Бібліогр.: арк. 302-340**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Сергієнко О.І. Хронічні запальні захворювання кишківника: клініко-патогенетична характеристика та оптимізація лікування. - Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю - 14.01.36 гастроентерологія. – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, Інститут гастроентерології АМН України, Дніпропетровськ, 2006.У дисертації наведено теоретичне обгрунтування й нове вирішення наукової проблеми щодо вдосконалення діагностики та лікування неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, уточнено особливості ранніх проявів НВК і ХК, низки патогенетичних механізмів у розвитку морфологічних змін в кишківнику та системних проявів, порушень мікробіоценозу кишківника, імунологічних, метаболічних змін, й на цій основі запропоновано алгоритм обстеження хворих на хронічні запальні захворювання кишківника. Визначено критерії дифдіагностики НВК і ХК, визначення активності загострення, оцінки ефективності лікування та прогнозу НВК та ХК. Вивчено взаємозвязки між показниками цитокінової регуляції, системи оксиду азоту, процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в динаміці перебігу рецидиву НВК та ХК. Вперше вивчено стан процесів енергетичного синтезу у слизовій оболонці товстої кишки хворих на НВК. Оцінено ефективність різних варіантів базисного лікування у хворих на хронічні запальні захворювання кишківника. Обгрунтовано доцільність включення до терапії комбінації антиоксидантних препаратів з різним механізмом дії. Розроблено схему диференційованого призначення антиоксидантних препаратів. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації наведене теоретичне обґрунтування й нове вирішення наукової проблеми щодо вдосконалення діагностики та лікування хронічних запальних захворювань кишківника, уточнено значущість низки патогенетичних механізмів у формуванні клінічних, морфологічних проявів, імунологічних та метаболічних порушень і на цій основі розроблений алгоритм діагностики та лікування.1. Хвороба Крона починається у більш ранньому віці (24,7±1,9 роки), ніж неспецифічний виразковий коліт (33,6±1,9 роки); клінічна картина у цей період визначається нозологічною формою і характеризується: наявністю больового синдрому (96,2% спостережень) і лихоманки (92,3%) при ХК, виділенням крові з калом (84,3%) і діареєю (79,3%) при НВК. У 15,7% хворих на НВК і 7,7% на ХК захворювання маніфестується позакишковими симптомами. Із збільшенням тривалості анамнезу відмінності у клінічних проявах НВК і ХК зменшуються, частота позакишкових проявів зростає до 51,4% при НВК і до 46,2% при ХК.2. У хворих на НВК в стадії загострення встановлено збільшення рівня ІЛ-1в крові у 5,13 рази, ІЛ-6 у 6,95 рази і ІЛ-4 у 7,91 рази; відмінністю спектру цитокінів при ХК є збільшення ФНП-a у 7,41 рази, ІФ-g у 6,31 рази у порівнянні із здоровими. Вказані зміни виявляються вже на ранньому етапі захворювання, встановлено прямий взаємозв’язок між інтенсивністю синтезу прозапальних цитокінів та критеріями активності: ІЛ-1в/індекс клінічної активності (r=0,58), ІЛ-6/ступінь ендоскопічної активності (r=0,58) при НВК; рівнями ФНП-a, ІФ-g та індексом активності Беста при ХК: ФНП-a/ІА Беста (r=0,82), ІФ-g/ІА Беста (r=0,52). Зміни рівня ІЛ-4 знаходяться в зворотнийзалежності від індекса клінічної активності: ІЛ-4/ІКА (r=-0,69), частоти рецидивів і тяжкості НВК.3.Особливістю імунологічних змін у хворих на НВК в стадію загострення є зниження СD4+/СD8+ до 1,41±0,02, проти у контролі, (p<0,01), збільшення рівнів IgA, IgM, IgG, ЦІК, які сполучаються із зниженням фагоцитарного числа на 61,86% та фагоцитарного індекса на 38,95%, найбільші відхилення вказаних показників виявлені у хворих із тяжким перебігом захворювання. У хворих на ХК спостерігається зниження рівня IgА на 20,12%, збільшення концентрації ЦІК на 12,14%, вказані зміни визначені у хворих із ІА Беста >150 та дисбактеріозом II-III ступеня.4. Активізація системи оксиду азоту, що характеризується визначенням синтази оксиду азоту у слизовій оболонці товстої кишки та збільшенням вмісту нітриту крові, спостерігається у хворих на ХК із порушенням мікробіоценозу кишківника: 2,83±0,14мг/л (p<0,05), та всіх хворих на НВК: 3,15±0,06мг/л, контроль 2,42±0,04мг/л (p<0,01), з найбільшою інтенсивністю в осіб з II-III ступенем ендоскопічної активності, тотальним колітом, анемією.5. У крові та слизовій оболонці товстої кишки хворих на запальні захворювання кишківника у стадію загострення спостерігається нагромадження кон’югованих дієнів, гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів ПОЛ, яке найбільш виражене у хворих на НВК із частими загостреннями, тотальним колітом і анемією. У 85% хворих на НВК інтенсифікація ПОЛ супроводжується зниженням загальної антиокисної активності, активності каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, вмісту сульфгідрильних груп. У хворих на ХК та у 15% хворих на НВК із нетривалим анамнезом та сприятливим перебігом зміни окисно-антиокисної рівноваги характеризуються інтенсифікацією ПОЛ без виснаження системи АОЗ і порушень тіол-дисульфідного обміну.6. У хворих на НВК і ХК встановлено кореляційні зв’язки між показниками цитокінів, ПОЛ і АОЗ, нітриту: між рівнями ІЛ-1в, ІЛ-6 і показниками гідропероксидів ліпідів, ТБК-активних продуктів ПОЛ, нітритемією у хворих на НВК виявлено прямий, а між прозапальними медіаторамита показником антиокисної активності сироватки, показниками активності ферментів АОЗ – зворотний зв’язок, що свідчить про цитокініндукований характер біохімічних змін при ХЗЗК.7. Загострення НВК супроводжується зниженням активності ферментів ізоцитратдегідрогенази, НАДФ-залежної малатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, вмісту АТФ, глюкози, збільшенням вмісту лактату і зміною співвідношення піруват-лактат у слизовій оболонці товстої кишки хворих у порівнянні зі здоровими. Встановлено взаємозв’язок між щільністю клітинного інфільтрату власної пластинки слизової оболонки та рівнем ІЛ-1в крові (r=0,47), об’ємною долею плазмоцитів та ІЛ-1в (r=0,62). Переважання олігомукоїдних келихоподібних клітин, міжепітеліальних контактів по типу простих з’єднань і плазмоцитоз строми власної пластинки слизової оболонки товстої кишки, визначені після лікування, є несприятливою ознакою і критерієм можливого розвитку рецидиву.8. Лікування салофальком і кортикостероїдними препаратами супроводжується зіставимою (p>0,05) динамікою рівнів прозапальних цитокінів до нормалізації і не забезпечує відновлення рівноваги ПОЛ-АОЗ. Застосування гормональних препаратів, на відміну від салофальку, призводить до гальмування синтезу ІЛ-4 (p<0,05) та зниження вмісту нітриту крові (p<0,05). Визначення ІФ-g, ФНП-a у хворих на ХК і ІЛ-1в, ІЛ-6 у хворих на НВК після лікування свідчить про збереження запальної активності: ІФ-g/ІА Беста ХК (r=0,88, R=0,89); ІЛ-1в/ІКА НВК (r=0,88, R=0,93), підвищення рівней ІЛ-1в, ІЛ-6 при відсутності росту ІЛ-4 у хворих на НВК є несприятливою ознакою і вказує на можливе прогресування захворювання.9. Лікувальний комплекс із застосуванням цитраргініну та три-ві-плюс на тлі базисної терапії НВК є патогенетично обґрунтованим та найбільш ефективним для досягнення клінічної, ендоскопічної ремісії відносно базисної терапії або включення до комплексу одного з цих препаратів; у місячний термін призводить до нормалізації показників продуктів ПОЛ і покращення показників ферментної ланки АОЗ, в той час як включення одного з препаратів обмежується переважно антирадикальним ефектом. Застосування комплексу салофальк-цитраргінін-три-ві-плюс сприяє відновленню показників імунологічного гомеостазу: нормалізації рівнів IgA, ІgM, IgG, ЦІК, фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа, збільшенню імунорегуляторного індексу СD4+/СD8+ на 39%. |

 |