**Соцька Яна Анатоліївна. Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний некалькулезний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеня активності на тлі вторинних імунодефіцитних станів : Дис... д-ра наук: 14.01.02 - 2009.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Соцька Я.А. Клініко–патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний некалькулезний холецистит, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом С мінімального ступеня активності на тлі вторинних імунодефіцитних станів. –**Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового степеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Луганський державний медичний університет, Луганськ, 2009.  У дисертації узагальнені дані комплексного клініко–лабораторного обстеження 556 хворих з хронічною патологією ГБС, в тому числі 388 з діагнозом ХНХ, сполученого з ХВГС МСА на тлі ВІДС, у віці від 18 до 59 років, а також 168 осіб з ХНХ та відсутністю ХВГС (контрольна група). Встановлена патогенетична роль імунологічних, метаболічних та мікроциркуляторних порушень при загостренні патологічного процесу у ЖМ та печінці при наявності ВІДС. Виявлено взаємозалежність між підвищенням вмісту в крові прозапальних цитокінів (ІЛ–1, ФНП) та концентрацією СМ з одного боку, та наявністю порушень мікроциркуляції та в цілому патологічного процесу в ГБС. Патогенетично обгрунтовано доцільність використання комбінації препаратів лаферобіону, поліокисидонію та ЕФЛ (ліволін, лівенціале) у комплексній терапії хворих на ХНХ, сполучений з ХВГС МСА на тлі ВІДС. Відмічено прискорення відновлення імунологічних та біохімічних показників, що в клінічному плані проявляється в досягненні стійкої і повноцінної ремісії захворювання. Для попередження загострення патологічного процесу у ГБС доцільним є проведення медичної реабілітації з використанням вітчизняного гепатопротектору антралю та фітозасобів (артіхол, артишок екстракт – Здоров’я, бонджигар). | |
| |  | | --- | | У дисертації наведено нове вирішення наукової проблеми в галузі медицини, зокрема з внутрішніх хвороб, яке полягає у тому, що на підставі аналізу клінічних, біохімічних, імунних та мікрогемодинамічних порушень у хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС у вигляді ХНХ, поєднаного з ХВГС МСА на тлі ВІДС, встановлені патогенетичні механізми розвитку даної коморбідної патології та розроблені раціональні підходи до її лікування та медичної реабілітації хворих.   1. В клінічному плані у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС, в период загострення хронічного патологичного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, больового, гепатоспленомегалічного, астено–невротичного або астено–депресивного симптомокомплексів. У хворих з даною коморбідною патологією є характерним часті загострення запального процесу у ЖМ (4-5 разів на рік та більше), наявність фонової хронічної патології органів травлення (хронічного гастродуоденіту, панкреатиту, нерідко розвиток стеатозу печінки), а також астено–невротичної або астено–депресивної симптоматики, яка може мати характер синдромів підвищеної стомленості і навіть хронічної втоми, тривале збереження загострення запального процесу у ЖМ та паренхімі печінки, формування ДЖВШ. 2. Для пацієнтів з ХНХ, поєднаним з ХВГС МСА на тлі ВІДС, характерно наявність помірно виражених порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубіну за рахунок фракції прямого білірубіну, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ – в 2–3 рази та АсАТ– в 1,8–2,6 рази, показника тимолової проби до 6–9 од., при коефіцієнті де Рітіса < 1,0, та рівня суми «печінкових» фракцій ЛДГ4+5 в 2–2,4 рази. У 234 осіб (60,3 %) відмічено помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, а також збільшення концентрації холестерину та –ліпопротеїдів, що свідчило про наявність в них часткового синдрому внутрішньопечінкового холестазу, тобто холестатичного компоненту при загостренні хронічної сполученої патології ГБС. 3. У хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС, виявлені виражені порушення з боку енергетичного метаболізму, зокрема аденілової системи, які характеризуються суттєвим зменшенням концентрації АТФ у крові, падінням ЕЗЕ, що свідчить про зниження енергозабезпеченості органів та тканин. Поряд з цим відмічається помірне збільшення загальної активності ключового ферменту гліколізу – ЛДГ (КФ 1.1.1.27) у крові, та значне підвищення суми «печінкових» ізоферментів ЛДГ4+5 та коефіцієнту ЛДГ4+5/ЛДГ1+2, що в патогенетичному плані свідчить про роз’єднування окислювального фосфорилювання та перемикання енергетичного обміну на менш ефективний шлях анаеробного гліколізу. 4. У пацієнтів із загостренням ХНХ, поєднаного з ХВГС МСА на тлі ВІДС, встановлено формування синдрому “метаболічної” інтоксикації (СМІ), що в біохімічному плані проявляється суттєвим збільшенням вмісту у крові СМ. Поряд з цим було характерно підвищення інтенсивності процесів ліпопероксидації з накопиченням у крові продуктів ПОЛ – МДА та ДК на тлі зниження її антиоксидантних властивостей, а саме ферментної ланки системи АОЗ у вигляді пригнічення активності СОД та різноспрямованих змін з боку КТ та зменшення вмісту в крові ВГ і падіння активності специфічних ферментів редокс–системи глутатіону – ГТП, ГТР і ГТТ, що приймають участь у регенерації ВГ з ОГ. Максимальна інтенсивність СМІ та підвищення ПОЛ і водночас пригнічення активності КТ, СОД, а також глутатіонової системи відмічається при частих загостреннях ХНХ та ХВГС на тлі ВІДС. 5. У переважної більшості хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС, виявлені чітко виражені зсуви рівня ПГ крові у вигляді суттєвого зростання ПГF2 і менш значущого – ПГЕ2, що свідчить про дисбаланс простагландинової регуляції запального процесу. Водночас у обстежених пацієнтів спостерігалися порушення з боку системи ЦН. При цьому більших змін зазнав цАМФ, кратність зростання рівня якого склала 2,5 рази у порівнянні з нормою, в той час як вміст цГМФ у крові збільшився лише в 1,6 рази. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого дисбалансу ЦН був в 1,5 рази вищим за норму, що свідчило про тривале збереження прозапальних властивостей. 6. Для хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС, характерні чітко виражені імунологічні порушення з боку клітинного імунітету, які характеризувалися Т–лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т–лімфоцитів з дефіцитом циркулюючих CD4+ лімфоцитів, а також зменшенням імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та значним пригніченням РБТЛ з ФГА, що в цілому свідчить про наявність вторинного імунодефіциту. Виявлені зміни супроводжувалися пригніченням функціональної активності МФС, зокрема зниженням показників ФАМ – ФЧ, ФІ, ІА та особливо ІП, що свідчить про незавершеність процесів фагоцитозу. Поряд з цим, відмічається накопичення ЦІК у крові, переважно за рахунок підвищення вмісту найбільш патогенних середньо– (11S – 19S) та дрібномолекулярних (<11S) фракцій. 7. У пацієнтів з ХНХ, поєднаним з ХВГС МСА на тлі ВІДС, має місце суттєве та досить тривале підвищення концентрації у крові прозапальних ЦК – ФНП, ІL–1, IL–2, IL–6 та, навпаки, відносне зниження вмісту протизапального ЦК - ІL–4. Виходячи з цього, коефіцієнти, які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю (IL–1/IL–4, IL–2/IL–4, ФНП/IL–4, IL–6/IL–4) були суттєво збільшені, що свідчить про превалювання прозапальних властивостей крові над протизапальними. Поряд з цим, у хворих з хронічною коморбідною патологією ГБС на тлі ВІДС відмічається також дисбаланс ІФС, який характеризувався суттєвим пригніченням активності СІФ та зменшенням концентрації – та –ІНФ у сироватці крові. 8. Для хворих зі сполученою патологією ГБС у вигляді ХНХ, поєднаного з ХВГС МСА на тлі ВІДС, характерна наявність значних порушень мікрогемодинаміки у всіх відділах мікроциркуляторного русла (МЦР) – судинному, внутрішньосудинному та позасудинному, які характеризуються зменшенням кількості функціонуючих капілярів з утворенням аваскулярних зон, дилятацією венул та спазмом артеріол, у зв’язку з чим збільшується АВК, виникненням мікроаневризм, функціонуванням артеріоло–венулярних анастомозів, наявністю в периваскулярних зонах мікрогеморагій та пігментних плям. При зіставленні ступеня зростання концентрації прозапальних ЦК у крові та вираженості порушень мікрогемодинаміки у обстежених пацієнтів, встановлено наявність певних кореляційних взаємозв'язків. Індивідуальний аналіз показав, що ступінь підвищення вмісту ФНП у хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС корелював із судинними порушеннями у МЦР – (r=+0,694). У обстежених пацієнтів були виявлені істотні порушення мікрогемоциркуляції в периваскулярному відділі МЦР, інтенсивність яких корелювала зі ступенем зростання рівня ІL–1 у крові (r=+0,685). Виявлено також кореляційний взаємозв’язок між КІзаг. та рівнем СМ у крові (r=+0,656), що свідчить про суттєву патогенетичну роль СМІ у розвитку та прогресуванні порушень мікрогемодинаміки в обстежених хворих. 9. При застосуванні комбінації лаферобіону, ПО та препаратів ЕФЛ (ліволіну або лівенціале) у хворих зі сполученою патологією ГБС на тлі ВІДС, вже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікувальних заходів зникає більшість клінічних симптомів, що свідчать про загострення захворювання. У цих пацієнтів покращується самопочуття, зменшуються та потім в більшості випадків ліквідуються загальна слабкість, нездужання, біль або тяжкість у правому підребер’ї, гіркота у роті, поступово нормалізуються розміри печінки та селезінки. Водночас з поліпшенням клінічного стану хворих відмічається також позитивна динаміка біохімічних показників крові, які характеризують функціональний стан печінки: нормалізується рівень загального та зв’язаного білірубіну, показник тимолової проби, активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ і ГГТП). 10. Включення до комплексу лікування комбінації ЛФБ, ПО та препаратів ЕФЛ у пацієнтів із загостренням ХНХ, поєднаного з ХВГС МСА на тлі ВІДС, сприяло ліквідації СМІ, про що свідчило зниження концентрації СМ у крові до верхньої межі норми. Водночас відмічено зникнення порушень з боку енергетичного метаболізму, зокрема підвищення концентрації АТФ у крові, зростання ЕЗЕ, тенденція до нормалізації вмісту як загальної активності ЛДГ так і її ізоферментного спектру. У цих хворих також спостерігалося зменшення інтенсивності процесів ПОЛ та відновлення антиоксидантних властивостей крові як ферментної ланки системи АОЗ – КТ та СОД, так і редокс–системи глутатіону (ГТП, ГТР і ГТТ). 11. Лікування хворих на ХНХ, поєднаний з ХВГС МСА на тлі ВІДС, з включенням комбінації лаферобіону, ПО та препаратів ЕФЛ сприяло нормалізації клітинного імунітету, зокрема забезпечувало виражене підвищення вмісту у крові циркулюючих CD3+ та CD4+лімфоцитів, а також збільшення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) та відновлення функціональної активності Т–лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА. Функціональна активність СФМ у обстежених пацієнітів суттєво покращувалась, причому показники ФАМ досягали нижньої межі норми, та одночасно ліквідувався синдром імунотоксикозу, про що свідчило значне зниження концентрації ЦІК та тенденція до нормалізації їхнього молекулярного складу. У хворих з коморбідною патологією ГБС на тлі ВІДС відбувалося зниження у крові до верхньої межі норми концентрації прозапальних ЦК (ФНП, ІЛ–1, IЛ–2). Виходячи з цього, коефіцієнти, які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю (IL–1/IL–4, IL–2/IL–4, ФНП/IL–4, IL–6/IL–4) знизилися та вірогідно не відрізнялися від норми. Водночас спостерігалося підвищення активності СІФ та збільшення до нижньої межі норми концентрації – та –ІФН у сироватці крові.   12. Для попередження загострення патологічного процесу у ГБС доцільним є проведення медичної реабілітації з використанням вітчизняного гепатопротектору антралю та фітозасобів (артіхол, артишоку екстракт–Здоров’я, бонджигар), які забезпечують, з одного боку, покращення функціонального стану печінки і ЖВШ, нормалізацію показників мікрогемодинаміки, та з іншого боку, сприяють ліквідації СМІ, відновленню імунологічного та біохімічного гомеостазу. В клініко–патогенетичному плані застосування антралю та препаратів з артишоку колючого при проведенні медичної реабілітації хворих із такою коморбідною патологією є найбільш ефективним та забезпечує повну стійку клініко–біохімічну ремісію даної патології. | |