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

**ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

#####  *Сабковська*

##### *Христина Олексіївна*

# УДК 616.24-008.331+616.34-007]-08

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ**

**НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІЗ СУПУТНІМ**

**СИНДРОМОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКУ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферат

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, профессор, член-кор АМН України  **ІГНАТЕНКО Гри­горій Анатолійович,**  Донецький національний медичний університет ім. М.Горького, за­відуючий кафедрою пропедевтичної терапії таклінічної кардіології  |
|  |  |
|  | доктор медичних наук, професор**ГАРНИК Тетяна Петрівна,** Медичний інститут Української асоціації народної медицини (Київ),завідуюча кафедрою фітотерапії, гомеопатії, біоенер­го­інформаційної медицини |

 Захист відбудеться “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008р. о \_\_\_\_\_ 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 ознайомитися у бібліотеці Луганського державного ме­чного університету (91045, м. Луганськ, кв. 50‑річчя Оборони Луганська, 1).

Автореферат розісланий “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 200 \_\_ р.

Учений секретар

спеціалізованої вченої ради,

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

Здано до набору 10.09.2008 р. Підписано до друку 12.09.2008 р.

Формат 60x90/16.Папір друкарський. Друк офсетний.

Ум. друк арк. 0,9.

Тираж 100 примір. Замовлення № 186.

Віддруковано у видавничому центрі

Луганського державного медичного університету,

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

тел. (0642) 63-02-22

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність проблеми.** Гіпертонічна хвороба (ГХ) являється од­ним із найбільш розповсюджених захворювань серцево-судинної сис­те­ми (Дзяк Г.В., Грін­чен­ко Т.М., 2000). За результатами епі­де­міологічних дос­ліджень, що про­ве­дені в Ук­раїні, встановлено, що на артеріальну гі­пер­­тензію (АГ) стра­ж­дає майже 40% дорослого на­се­лення, тобто більш 5 млн. осіб (Кова­лен­ко В.М. та співавт., 2004; Амосова Е.Н., 2007). Еко­но­мічні збитки внас­лі­док тим­ча­сової не­пра­­цез­дат­ності, інвалідізації та передчасної смерті від АГ та її ус­к­­­ладнень складають понад 2 млрд. гри­вень за рік (Москаленко В.Ф., 2004).При цьому від­мічається часте спо­лучення ГХ з іншими хро­нічними хворобами, в тому чис­лі з ура­жен­нями органів травлення (Яковлев А.А., 2002; Levine J.J. et al., 2001). Зокрема, зростає частота поєд­нан­ня ГХ та синдрому под­раз­неного ки­шеч­ника (СПК) (Артюнов Г.А., 2004; Іванова Л.М., 2006).

*СПК має значну розпов­сюд­же­ність в популяції населення (30-40%), а його медико–соціальне значення пов’язане з роз­витком цього пато­ло­гіч­ного процесу в осіб молодого, найбільш пра­це­здат­ного віку та значними за­т­ратами на його ді­аг­­ностику і лікування (Передерий В.Г., Ткач С.М., 2004; Бабак О.Я., 2006; Фа­дє­єнко Г.Д., 2006, 2007; Харченко Н.В., 2006). Патогенез СПК вивчений ще не­дос­татньо; це захворювання насьогодні розгляда­єть­ся переважно як одна з форм пси­хосоматичної патології (Белоу­со­ва Е.А., 2001; Харченко Н.В., 2005; Dros­sman D.A., 2004). При цьому основними пато­ге­не­тич­ними чинниками СПК вва­жають порушення моторики товстої кишки, під­ви­щення чутливості ентеро­ре­цепторів кишки, спинного та міжу­точ­ного моз­ку, підкіркових центрів та кори го­ловного мозку з нас­туп­ними вісцеральними розладами (Бабак О.Я., 2001; Фа­дє­єнко Г.Д. 2006; Velio P., Bassotti G., 2006).*

*Спільним для АГ та СПК є не тільки їх значна розпов­сюд­же­ність, але і пси­­хо­емо­ціональні прояви, ме­таболічні порушення, особливо ендо­те­ліальна дис­функція (ЕДФ), підвищення в крові рівня ак­тивних форм кисню (Ивашкин В.Т., Нечаев В.М., 2000; Черненко В.В., 2002; Ба­бак О.Я., Фа­дє­єнко Г.Д., 2007; Boisson J., Coudert Ph. еt al., 2007). Вва­жа­ють, що ЕДФ вик­ликає сво­є­рідний дис­баланс між вазо­кон­с­­трик­тор­ними та вазо­ди­ла­та­тор­ними систе­мами (Си­няченко О.В., Іг­на­тен­ко Г.А., 2004; Nakamura et al., 2000; Helmen K.S., West S.D. et al., 2002). Ен­до­те­ліальні клітини здатні про­ду­кувати ме­діа­тори як вазо­ди­ла­тації (ок­сид азо­ту, простациклін), так і вазо­кон­стрикції (ен­до­телін, тром­боксан А2) (Н.М. Горобець, В.К. Сєрова, 2005; Lind L. et al., 2000). Виразність ЕДФ обу­мов­лює рі­вень АТ і спо­сте­рігається прак­тично при всіх захво­рю­ван­нях серцево-су­динної системи (Celer­ma­jer D.S. et al., 2002). Іс­ну­ють переконливі докази участі ЕДФ в генезі багатьох внутрішніх зах­во­рю­вань (Ві­зир В.А., Березін А.Є., 2000; Ба­бак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д., 2004; Амо­сова Е.Н., 2006; Ne­grusz-Ka­wech­ka, 2001; Laplante V. et al., 2003).*

*Оксид азоту (NO) являється най­по­туж­­нішим із відомих ендогенних ва­зо­ди­ла­таторів (Си­няченко О.В., Ігнатенко Г.А., 2004;. Ludmer P.L. et al., 2006). В нор­мі він відіграє важливу роль в регуляції скоротливої активності міо­кар­ду, су­­динного то­нусу, згортання крові та клітинної проліферацї (Lud­mer P.L. et al., 2006). Вста­нов­лено, що недостатня продукція або при­с­корений розпад NO ма­ють суттєве зна­чення не лише в підвищенні АТ, але і в роз­вит­ку тяжких ус­к­лад­нень АГ – моз­ко­вого інсульту, інфаркту міокарда (Ко­­ва­лен­ко В.М. та спів­­авт., 2001; Си­няченко О.В., Ігнатенко Г.А., 2004; Hel­men K.S., West S.D. et al., 2002). NO є регулятором ліпопероксідації, ос­кі­льки він може як акти­ву­вати лан­­цю­гові віль­но­радікальні ре­акції, так і приг­ні­чувати їх (Boeckxstaens G.E., Pel­c­kmans P.A., 2007). При ГХ рі­вень віль­но­радікальних процесів в су­дин­ній стінці підвищений, що знижує біо­дос­тупність NO (Nystrom T.et al., 2005). В той же час роль ЕДФ у патології травної системи вив­чена недостатньо. Так, в доступній нам літературі не знайдено да­них про можливу роль NO у пато­ге­незі СПК.*

До сьогодні також залишається недостатньо відома роль імунної сис­те­ми в патогенезі АГ та СПК, хоча є роботи, які свідчать про її кон­кретне зна­­чення як при АГ (Шаврин А.П., Головской Б.В., 2006), так і при СПК (Lip G.Y., Blann A.D., 2000). Зокрема, привертає увагу питання про па­то­генетичне зна­чен­ня дисбалансу цитокінів при даній патології. Однак, нез­ва­­жаючи на про­ведені дослідження, питання щодо впливу цітокінів (ЦК) на перебіг ГХ в спо­лу­ченні з СПК залишаються не вивченими.

Сучасні підходи до лікування коморбідної патології значно роз­ши­рюють по­ка­зання до комбінованої терапії (Іванова Л.М., 2007; Фролов В.М., 2005, 2007; Тє­рьошин В.О., 2007). При розробці раціональних під­хо­дів до оп­ти­мізації лі­ку­вання хво­рих на ГХ в сполученні з СПК нашу увагу при­вер­ну­ла можливість ви­ко­ристання при даній поєднаній патології ком­бінації глутаргіну та лівенціале-фор­те. Глутаргін має широкий спектр фар­ма­кологічної дії, проявляючи анти­ок­си­дантні, мембра­но­стабілізуючі, ге­па­­тозахисні, детокси­ку­ючі, іму­номодулюючі, про­тизапальні, жовчо­гон­ні, репаративні власти­вості, а L-аргінін в складі глу­тар­гі­ну є до­на­тором NO (Ба­бак О.Я., Фадєєнко Г.Д., 2003,2005; Фролов В.М., 2003; Ре­ше­тілов Ю.І., 2004; Мавров И.И., 2005; Харченко Н.В., 2005; Vallanse P., 2004). Лі­вен­­ціале-форте – це гепа­то­за­хис­ний препарат, який знижує ак­тив­ність пере­кис­но­го окислення лі­підів (ПОЛ) та нор­малізує стан системи ан­тиок­си­дант­ного за­хис­ту (АОЗ) організму, зменшує ри­зик ви­ник­нення ате­ро­склерозу. Цей пре­парат широко викорис­то­ву­ється в лі­ку­ванні хворих на хронічну па­то­ло­гію печінки різного генезу (Бабак О.Я. та спів­авт., 2006; Фадєєнко Г.Д., 2007; Фі­лі­пов Ю.Ю. та співавт., 2007; Терьошин В.О., 2007). В той же час не вивчений його вплив на рівень інтер­лей­кінів, а та­кож не проаналізовано до­цільність зас­то­су­вання ком­бі­на­ції з глутаргіном, в то­му числі у хворих з розглядаємою ко­мор­бідною патологією.

Враховуючи вищевикладене, вивчення особ­ливостей пато­ге­незу ГХ в спо­лу­ченні з СПК та аналіз ефективності застосування ком­бінації глу­­тар­гіну і лівен­ціа­ле-форте для оптимізації лікування хворих з даною сполу­че­ною пато­логією мож­на вважати актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Ди­сер­­та­ційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Лу­ганського дер­жавного медичного університету та є фрагментом НДР ка­фед­ри пропедевтики внутрішньої медицини «Клі­ніко-патогенетичні ме­ха­­­ніз­ми у хво­рих на гіпер­то­нічну хворобу в спо­лу­ченні з дисбіозом кишечнику та їхня ко­рекція» (№ держ­ре­єстрації 0106U010960).

**Мета дослідження** – виявлення клініко-патогенетичних особливостей у хворих на гіпертонічну хворобу в сполученні з синдромом подразненого ки­шеч­нику та розробка патогенетично обгрунтованого способу лікування осіб з даною поєднаною патологією.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити особливості клінічної симптоматики у хворих на ГХ в сполученні зі СПК.

2. Вивчити функціональний стан ендотелію судин та визначити роль NO в формуванні ендотеліальної дисфункції в хворих на ГХ у сполученні з СПК.

3. Оцінити динаміку показників пероксидації ліпідів та ак­тив­ності фер­мен­тів системи АОЗ у хворих з даною сполученою патологією.

4. Встановити характер та вираженість змін з боку рівня про­за­па­ль­них (IL-1β, IL-6) та про­тизапального (IL-4) ЦК у крові хворих на ГХ в спо­лучені зі СПК.

5. Проаналізувати ефективність впливу комбінації глутаргіну та лі­вен­ціале-фор­те на метаболічні (ПОЛ-АОЗ) та деякі імунні показники (рі­вень ЦК) в комплексній терапії хворих на ГХ в сполученні з СПК.

*Об’єкт дослідження:*клініко***-***патогенетичні особливості та опти­мі­зація лікування хворих з ГХ в сполученні з СПК.

*Предмет дослідження:* клінічні прояви сполученої патології (ГХ та СПК), зміни показників ПОЛ та активності ферментів системи АОЗ, вміс­ту в кро­ві прозапальних (IL-1β, IL-6) та про­тизапального (IL-4) ЦК, па­то­гене­тич­не об­грун­­тування лікування хворих на ГХ в сполученні зі СПК та аналіз його ефек­­тивності.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що у осіб, які страждають на ГХ в сполученні з СПК, мають місце деякі особливості клі­ніч­ного перебігу хвороби, які па­то­ге­нетично пов’язані з активацією про­цесів ПОЛ на фо­ні пригнічення активності системи ферментів системи АОЗ. Впер­ше встановлено, що формування імунних порушень у хворих на ГХ в спо­лу­ченні зі СПК, відбувалось за рахунок дисбалансу про- та про­ти­запа­ль­них ЦК крові. Вивчений спільний ме­ха­нізм розвитку ГХ та СПК – пору­шення синтезу NO з розвитком ЕДФ. Підтверджено, що при спо­лу­ченні ГХ та СПК по­гір­шу­є­ться ендотеліальна функція, що сприяє змінам кардіо­гемо­ди­на­міки та фор­му­ванню гіпертензивного серця. Вперше визна­че­ний позитивний вплив ком­бі­нації глу­тар­гіну та лівен­ціа­ле-форте на по­казники метаболічного та імун­ного гомео­ста­за у хворих з ГХ, спо­лу­ченою зі СПК. Виділені показники ме­та­болічних, імун­них, ендо­те­ліальних пору­шень можуть бути використані як ін­фор­мативні критерії ефек­тивності ліку­ван­ня хворих із сполученою па­то­ло­­гією, що роз­­гля­д­ає­ть­ся.

***Практичне значення отриманих результатів.*** *На підставі про­ве­­деного дослідження розроблені раціональні підходи до оптимізації лі­ку­вання хво­рих на ГХ в сполученні зі СПК. Доведена можливість вико­рис­тання виз­на­­чен­ня рів­ня ЕТ-1 та метаболітів NO в плазмі крові для оцін­ки прогнозу зах­во­рювання. Встановлення взаємозв‘язку біохімічних кри­те­ріїв ЕДФ і па­ра­метрів добового профілю АТ дозволяє вирішувати питання корекції ЕДФ в обстежених хворих. Ефективність вико­рис­тання в практиці лікування хво­рих на ГХ в сполученні зі СПК ком­бінації глу­таргіну та лі­вен­ціале-форте підт­вер­­д­жено впровадженням в прак­тику «Спо­соб ліку­вання гіпертонічної хво­­ро­би, спо­лученої з синд­ромом под­раз­не­ного кишеч­нику» (Патент Ук­­раїни на ко­рис­ну модель № 35648).*

Основні результати проведених досліджень впроваджено в діяльність лі­ку­­ва­льних установ мм. Луганська, Київа, Донецька, Івано-Франківська. Во­ни ви­ко­рис­то­ву­ються в навчальному процесі на кафедрах пропедевтики внутріш­ньої ме­ди­­цини, внутрішніх хвороб № 1, 2, сімейної медицини ФПДО Лу­ган­ського дер­жав­­ного ме­дич­ного університету, кафедрі про­педев­тичної терапії з курсом клі­ніч­ної кардіо­логії Донецького НМУ ім. М. Горького, кафедрах терапевтичного про­філю Київ­сь­ко­го медичного інституту Української асоціації народної меди­ци­ни.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертанткою самостійно про­ана­лі­зо­ва­на патентна та наукова література з теми дослідження, проведений під­бор те­ма­тич­них хворих. Вивчені клініко-лабораторні, імунологічні, інст­ру­мен­та­ль­ні показники у хворих на ГХ в сполученні зі СПК. Самостійно оці­не­но от­ри­мані результати дослідження. Дана статистична інтерпретація от­ри­­маних ре­зуль­татів, написані всі розділи дисертації, сформульовані вис­нов­ки і запро­по­но­вані практичні рекомендації, забезпечено їх впро­вад­ження в клінічну прак­тику і відображення в опублікованих роботах.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені та обговорені на 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 11 статей в виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 те­зи в ма­те­­ріа­лах кон­ференцій, отриманий патент України на корис­ну модель № 35648 (в співав­тор­стві).*

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертація викладена українською мо­вою на 121 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, 4 роз­ділів влас­них досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослід­ження, вис­новків, прак­тичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Ди­сер­та­ція ілюстрована 15 рисунками, 24 таблицями. Список використаних джерел міс­тить 299 найменувань, з них кирилицею - 194, латиною - 105.

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Під наглядом знаходилось 145 хво­рих на ГХ в сполученніз СПК переважно з закрепами (Римський III Кон­сенсус). Серед обстежених було 44 чоловіка (30,3%) та 101 жінка (69,7%) у віці від 23 до 65 років, середній вік обстежених складав 45,0±4,0 роки**.** Давність сполу­че­ної пато­ло­гії була від 10 місяців до 10 років, в се­ред­ньому складала 8,0±0,4 ро­ку. Всі хво­рі знаходились на лікуванні в кардіо­ло­гіч­ному відділені Луган­сь­кого об­ласного кардіологічного диспансера або в Лу­ганській лікарні УМВС. Па­ці­єн­ти поступали в клініку у зв‘язку з загост­ренням захворювання, яке про­яв­лялось наявністю гі­пер­то­нічних кризів або рефрактерністю до терапії на по­пе­редньому етапі ліку­ван­ня.

Верифікація діагнозів здійснювалась на підставі скарг, анамнезу, клі­ніч­ної картини, даних комплексного лабораторного, інструментальних дос­лід­жень, консультацій окуліста та невропатолога. У хворих ді­аг­нос­товано ГХ П ст. в сполучені зі СПК із закрепами відповідно до критеріїв ВООЗ/МТГ (1999), Української асоціації кар­діо­логів (2005), Наказу МОЗ України № 247 (1998) для ГХ та Римського III Консенсусу (2006) для СПК із зак­ре­пами. В дос­лід­ження не включали хворих із вторинними формами АГ, гост­рими по­ру­­шен­ня­ми мозкового кровообігу та інфарктом міокарду, що був пе­ре­несений впро­довж останніх 6 місяців, хронічною серцевою недос­тат­ністю, по­­рушен­нями функції нирок та печінки, цукровим діабетом, СПК з діареєю, хро­нічними не­спе­цифічними запальними захворюваннями кишеч­ни­ка, з наяв­ніс­тю інфек­цій­­них, пара­зи­тарних уражень кишечника, пухлин тощо. Конт­ро­льну групу для виз­начення ре­фе­рентної норми біохімічних та інст­ру­ментальних показників склали 31 практично здорова особа того ж віку.

Обстежені хворі були розподілені на дві групи, ран­до­мі­зо­вані за віком, статтю та клінічним діагнозом: основна група (89 осіб) та група зіставлення (56 осіб). Хворі групи зіставлення отримували однакову стан­дар­т­ну терапію (інгібітори АПФ, ß-блокатори, діуретики, прокінетики, про­біо­ти­ки, про­нос­ні), що реко­мен­­дована ВООЗ/МТГ (1999), Українською асо­ціацією кар­ді­о­ло­гів (2004) для лікування ГХ та Рим­ським III Кон­сен­сусом для ліку­вання СПК. Хворі ос­нов­ної групи додатково до базисної терапії от­ри­мували глу­­таргін по 0,75 г (3 табл.) тричі на добу впродовж 2-х тижнів з по­дальшим змен­шенням дози до 0,5 г (2 табл.) тричі на добу впродовж 2 тижнів, а потім по 0,25 г (1 таб­л.) тричі на добу впродовж 1 місяця та по 1 табл. 2 рази на добу ще впро­довж 1 місяця. Лівенціале-фор­те призначали по 2 капсули тричі на до­бу усе­ре­дину впродовж 1 місяця.

Лабораторне обстеження, крім загальноприйнятого (аналіз крові, сечі, ви­з­­начення в крові креатиніну, глюкози, загального холестерину, калію, нат­­­рію), включало вивчення інтен­сив­ності ПОЛ, яку оці­ню­вали за вміс­том у кро­ві продуктів ліпопероксидації - малонового діальдегиду (МДА) та діє­но­вих ко­н’ю­гатів (ДК) спектрофо­томет­рично. Визначали активність ферментів сис­теми АОЗ – ката­ла­зи (КТ) та су­пе­р­оксид­дис­мутази (СОД) спектрофото­мет­­рич­но. Об­чис­лю­вали інтегральний індекс Ф за формулою СОДКТ/МДА (С. Че­ва­рі та співавт., 1991). Вивчали та­кож рівень глу­та­тіону крові і його від­нов­леної (ВГ) та окис­­ле­ної (ОГ) фракції спек­т­ро­фотометрично.

Функціональний стан судинного ендотелію визначали за вмістом ен­до­те­ліна (ЕТ-1) в плаз­мі крові імуноферментним методом (ІФА) з хро­ма­то­­гра­фіч­ни­ми реагентами (буфер А: 1% розчин TFA (для HPLC) в дис­ти­льованій воді, бу­фер В: 60% ацетонітрил (для HPLC), 1% TFA і 39% дис­тильованої води). Вміст NOх визначали за концентрацією його стабільних ме­та­бо­літів - нітриту (NONO­­­­­­­­­NO­­­­­­­­­

Рівень інтерлейкінів – ІL-1β, ІL-4 та ІL-6 у крові визначали за допо­мо­гою ІФА на аналізаторі «Эфос» (Росія) з ви­ко­­рис­тан­ням сер­ти­фікованих в Ук­­раїні тест-систем виробництва ТОВ “Про­теї­но­вий контур” (РФ-СПб): РrоСоn ІL-1β, РrоСоn ІL-4, РrоСоn ІL-6 за інструкцією фірми-виробника.

Всім хворим, а також особам із контрольної групи, проводилось добове мо­­ні­торування АТ (ДМАТ) в реальних життєвих умовах з використанням сис­­­те­ми моніторингу тиску. Оцінку показників внутрішньосерцевої гемо­ди­на­міки про­во­дили за даними ехокардіографічного (ЕхоКГ) обстеження з ви­ко­рис­тан­ням ска­нера “SIM 7000 CFM Challenge” (Італія). При про­ве­денні ехо­­кар­діо­гра­фії (ЕхоКГ) визначали: кінцевий систолічний та кін­це­вий діас­то­лічний розміри (КСР і КДР) і відповідні об‘єми (КСО, КДО) лі­вого шлу­ночку (ЛШ); тов­щину задньої стінки ЛШ (ТЗС ЛШ) та між­шлу­ночкової пе­ре­тинки (ТМШП) в систолу та діастолу; фракцію викиду (ФВ); індекс маси міокарду ЛШ (ІММ ЛШ). Для визначення маси міокарду ЛШ (ММ ЛШ) ко­рис­тувалися фор­мулою Penn Convention; ІММ ЛШ роз­ра­хо­ву­вали як від­но­шення ММ ЛШ до площі поверхні тіла. За формулою W.H. Gaasch роз­ра­ховували індекс від­нос­ної товщини стінки ЛШ (ВТС ЛШ):ВТС ЛШ = МШП+ТЗСЛШ)/КДРЛШ од. Для визначення показників сис­толічної функції ЛШ вираховували удар­ний об’єм (УО=КДО–КСО) та фракцію викиду (ФВ=УО/КДОх100%).

Статистичну обробку одержаних результатів здійсню­вали на базі обчи­с­лю­валь­но­го центру Східно-Україн­ського Національ­ного університету ім. В. Да­ля за до­помогою багатофакторного дис­пер­сійного аналізу на персо­наль­ному комп’ютері Intel Pentium III 800 з викорис­танням пакетів лі­цензійних про­грам Micro­soft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/ prof та Sta­tis­tіca.

**Отримані результати та їх обговорення.** У хворих на ГХ в спо­лу­ченні з СПК із закрепами, була визначена наявність психо­емо­ціо­на­льних про­явів, ви­раз­ність яких залежала не тільки від симптомів, ха­рак­тер­них для ГХ, але й від СПК. Так, в обс­те­жених пацієнтів виявлялися дра­тів­ли­вість (76,5%), під­ви­ще­на виснажливість (81,3%), сльозливість (64,7%), а та­кож виражені ве­ге­­то­су­дин­ні прояви, які з`являлися разом із скаргами на шум і дзвін у вухах (81,4%), головний біль (93,6%), за­па­морочення (57,9%). Ці симп­то­ми були первинними, про­во­кували за­гос­трення СПК, який був тісно по­в’я­за­ний зі станом нервово-психічної сфери та емо­цій­ни­ми розла­дами. В обстежених хво­­­рих спо­сте­рі­гався дво­біч­ний зв’язок: абдо­мі­на­ль­ний біль із посиленням після вжи­ван­ня їжі асте­ни­­зував хворих, за­ва­жав їм нор­ма­льно харчуватися. Це при­во­дило до ас­тено-невротичних розладів, які під­си­лювали прояви ГХ. При дета­ль­ному ана­лізі да­них анамнезу було ви­яв­ле­но, що у 81,0% випадків об­с­те­жені хво­рі мали пе­ріо­дичні стресові ситуації, у 19,0% - хронічні, впро­довж три­ва­ло­го часу ди­с­т­рес-реакції. У 70,7% пацієнтів прослід­ко­ву­ва­лась об­­тя­же­на спад­ко­вість що­до ГХ. Шкід­ливі звички, такі як па­лін­ня ма­ли 26,2% хво­рих, а 19,7% - постійно вжи­ва­ли алкоголь в середньому по 300 мл на тиж­день.

У результаті клінічного обстеження було встановлено, що у більшості хво­рих на ГХ, сполучену зі СПК, мали місце скарги з боку органів шлунково-киш­ко­вого тракту. Бо­льо­вий абдомінальний синдром характеризувався пе­ре­важно лока­лі­зацією в епі­гастрії (79,3%), пілородуоденальній зоні (61,8%) та за ходом ки­шеч­ника (93,5%). Як пра­вило, біль не мав чіткого зв’язку з прийомом їжі, був по­мірним за інтенсивністю, ниючого характеру, без чіткої ірадіації. В об­с­тежених хворих також відмічалися зміни апе­титу в 89,1% випадків (майже в од­наковій мірі як його зниження, так і під­вищення), відрижка - 76,9%, здуття живота та порушення випо­рож­нень за рахунок закрепів не менш, ніж впро­довж останніх 6 місяців – 96,4%, що супроводжувались напруженням не менш 25% часу дефекації, щільною кон­систенцією калу у вигляді твердих грудок, ков­­ба­сок, почуттям не­пов­ного випорожнення, збільшенням інтервалів між ак­тами дефекації, тобто типи 1-2 згідно Бристольский шкалі форми кала (Рим­сь­кий III Консенсус).

При детальному аналізі симптоматики з боку серцево-судинної системи бу­ло вияв­лено, що, крім скарг на головний біль та запаморочення, спосте­рі­га­ли­­­ся також з­­­­При пальпації на про­ме­невій артерії визначався ритмічний, на­пру­же­ний пульс, частота якого ко­ли­валась в межах від 56 до 92 ударів за хви­лину (в середньому – 77 уд/хв). В обс­те­жених хворих були вста­нов­лені та­кі коливання АТ: для сис­толічного – від 150 до 220 мм рт.ст. (середній по­каз­ник - 181,7±4,5 мм рт. ст.), для діас­то­лічного – від 90 до 140 мм рт.ст. (середній показник складав – 110,4±5,2 мм рт. ст.).

Пальпаторно верхівковий поштовх був розлитий, резистентний у 54,7% хворих на ГХ. При перкусії ліва межа відносної серцевої тупості була змі­не­на у 87,4% пацієнтів. Перкуторно виявлено розширення судинного пучка впра­во за рахунок аорти у 59,8% пацієнтів. Аускультативна картина серця пред­с­тав­лена послабленням І тону на верхівці - у 61,6% хворих, акцентом ІІ тону над аортою - у 51,4% осіб, систолічним шумом на верхівці – у 35,9% па­ці­єн­тів.

За даними ЕКГ гіпертрофія лівого шлуночку була виявлена у 73,4% об­с­тежених, у 31,9% відмічені дифузні зміни у міокарді шлуночків, у 37,4% хво­рих - порушення функцій автоматизму (тахікардія), збудження (екстра­сис­то­лія) та про­відності серця. Аналіз даних, що характеризують структурно-фун­к­ціональні показники ЛШ у хворих на ГХ в сполученні зі СПК, виявив по­мірне зниження ФВ (на 10,6%), збільшення КСО (на 39,2%) та КДО (на 24,8%). ІММ ЛШ був дос­товірно вищим на 63,9% від такого в групі контролю і складав 129,0±4,9 г/м2, що відповідає помірній гіпертрофії ЛШ. ВТСЛШ збі­ль­шу­ва­лась в меншій мірі (на 27,3%), що свідчить про наявність різних ти­пів ре­мо­де­лювання ЛШ у хворих на ГХ. ТМШП та ТЗС ЛШ були більшими в по­рівнянні з контрольною групою на 36,84% і 34,8%, відповідно. За показ­ни­ка­ми ВТС ЛШ і ІММ ЛШ нормальна геометрія ЛШ спостерігалась у 22,3% хво­рих, кон­центричне ремоделювання – у 11,4%, концентрична ГЛШ – у 31,4%, ек­с­цен­трич­на ГЛШ – у 24,5%.

При дослідженні очного дна у 85,2% обстежених було виявлено: виразне зву­жен­ня ар­те­рі­ол та розширення вен сітківки, помірне підвищення щіль­нос­ті їхніх стінок, здав­лен­ня вен щільними артеріолами (феномен пере­хрес­ту Са­лю­са – Гунна І - ІІ).

Вивчення добового профілю АТ у хворих на ГХ II ст. у сполученні зі СПК із закрепами показало його порушення, яке характеризувалось змен­шенням ступеня нічного зниження (СНЗ) систолічного АТ (САТ) менш ніж на 10% у 86 (59,4%) хворих, що дало підставу віднести цих па­цієнтів до гру­пи “non-dippers” (ослаблений ва­ріант добового ритму). У хворих на ГХ із зни­женим СНЗ від­мі­ча­лися більш високі добові значення і по­­казники на­ван­таження тиском САТ і діа­с­то­лічного АТ (ДАТ), пере­важно за рахунок ніч­них значень. Вірогідна негативна кореляція між СНЗ САТ з ніч­ними по­каз­ни­ками середніх значень і на­ван­та­женням тиском САТ і ДАТ дає під­ставу при­пустити, що неадекватне нічне зни­жен­ня АТ і є при­чиною “нічної” гіпер­тонії.

При лабораторному дослідженні в обстежених хворих було виявлено під­ви­щення концен­тра­ції метаболітів ПОЛ – МДА та ДК, що дало підставу су­дити про активацію в них про­цесів пероксидації ліпідів. Концентрація ДК була під­ви­ще­ною у всіх обсте­же­них, кратність зро­стання да­ного по­каз­­ни­ка скла­да­ла в се­ред­ньому 1,4 рази (8,63±0,36 мкмоль/л при нормі 6,2±0,15 мкмоль/л; р<0,01). Поряд з під­вищенням рівня ДК, у сироватці крові від­зна­чено також зро­стання кон­цен­т­рації кінцевого мета­бо­лі­та пероксидації лі­пі­дів – МДА, вміст якого був в се­ред­ньому вдвічі вищий за норму - 7,28±0,45 мкмоль/л (при нор­мі 3,2±0,2 мкмоль/л; р<0,05). При дослідженні показників системи АОЗ були виявлені зсуви активності та дисбаланс в її фер­мен­тативній ланці. Су­мар­но актив­ність КТ була помірно збільше­ною у 30 (21,4%), зни­же­ною у 86 (59,3%) та в ме­жах норми в 28 (19,3%) хворих. При цьому середнє зна­чення вив­ченого показника у хворих із сполученою патологією складало 328±12 МО/мг Hb (при нормі 356±15 МО/мг Hb; р>0,05). Активність СОД була зни­женою у 130 (89,6%) пацієнтів та в межах нор­ми у 15 (10,4%) хворих. Інте­г­ра­ль­ний по­казник Ф був суттєво зни­же­­ний у всіх обстежених, що свідчило про не­­дос­татність ферментної ланки сис­теми АОЗ та превалювання проок­си­дан­т­них властивостей крові, і складав у се­ред­ньому 838±11 при нор­мі 2808±36 (р<0,001). Рі­вень ВГ, який в організмі по­в`я­­заний з відновленням і де­ток­си­ка­цією орга­ніч­них перекисей, у 120 (82,5%) обс­­тежених з ГХ спо­лу­че­ною зі СПК був вірогідно зни­же­ним і скла­дав у се­ред­ньо­му 0,64±0,07 ммоль/л (при нормі 1,0±0,07 ммоль/л; р<0,05). По­ряд з цим, вміст ОГ у крові був під­вищеним у се­ред­ньому в 2,2 рази і складав 0,35±0,06 ммоль/л (при нор­мі 0,16±0,02 ммоль/л; р<0,01). Коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих із спо­лученою па­то­ло­гію знижувався майже в 3,5 рази і у середньому складав 1,83±0,03 (при нор­мі 6,25±0,16, р<0,01).

ЕДФ у хворих на ГХ в сполучені зі СПК від­мі­ча­лася з різною частотою в залежності від віку хворих. Так, серед хворих мо­ло­дого віку (23 - 43 років) во­­­на реєструвалася у 28,6%, в осіб середнього віку (44 - 59 років)– у 41,9%, у пацієнтів похилого віку (60 і більш років) - в 53,8%, тоді як в контрольній гру­пі (здорові особи) лише в 11,1% обстежених. Показник ендотелійзалежної ва­зо­дилятації (ЕЗВД) зменшувався з віком, в групі осіб похилого віку середнє його значення відповідало дисфункції ен­до­телія. В той же час ендотелій­не­за­лежна вазодилятація (ЕНЗВД) була прак­тично однакова в усіх вікових гру­пах. Показники навантаження тиском також змінювались з віком: відмічалось зро­с­тання навантаження з САТ в се­ред­ній та старшій вікових групах. Збіль­шен­ня тиску вранці як з САТ, так із ДАТ в групі молодих хворих було біль­ше, ніж в осіб середнього та по­хи­лого віку, що може бути пов’язане з акти­ва­цією сим­па­тичної нервової сис­теми вранці. Вплив показників ДМАТ на роз­ви­ток ен­до­те­ліальної дис­функції суттєво від­різнявся у пацієнтів молодого та більш старшого віку.

Для оцінки функціо­на­ль­ного стану судинного ендотелію у хворих на ГХ в сполученні зі СПК із закрепами визначали рівень концентрації ЕТ-1 у плазмі крові. В обстежених хворих кратність зростання кон­центрації ЕТ-1 у плаз­мі складала в се­ред­ньому 1,4 рази (при нормі 5,96±0,34 пг/мл; р<0,05). За резу­ль­та­тами проведених досліджень рівень сумарних кінцевих ме­­та­бо­літів оксиду азоту в плазмі крові пацієнтів на ГХ в сполученні зі СПК був вірогідно зни­же­ним відносно норми і скла­дав 15,3±2,1 мкмоль/л (при нормі 25,6±1,8 мкмоль/л; р<0,05). При ана­лізі показ­ни­ків стабільних ме­­таболітів NO слід від­зна­чити сут­тє­ве змен­шення вмісту NO3 у обс­­те­жених хворих. Так, вміст ме­та­бо­літу NO2 скла­дав 7,5±0,72 мкмоль/л, що бу­ло в 1,53 рази менше норми, рівень NO3 - 7,8±0,32 мкмоль/л, тобто крат­ність зменшення складала 1,81 ра­зи (р<0,05). Отже, у значної частини хворих на ГХ в спо­лу­чен­ні з СПК із зак­ре­па­ми спо­сте­рі­га­ла­ся ЕДФ, що по­тре­бує призна­чен­ня пре­­паратів, які по­си­лю­ють продукцію NO в організмі.

У хворих ГХ в сполученні зі СПК з закрепами були також виявлені сут­­тє­ві зсуви концентрації прозапальних (IL-1β, ІL-6) та протизапального (IL-4) ЦК у крові. Від­мічалося зростання рівня ІL-1β у крові хворих з ко­мор­бід­ною па­то­логією у середньому в 2,5 рази, що складало 50,18**±**1,8 пг/мл (р<0,01). Вміст ІL-6 у крові обстежених хворих був підвищеним в середньому у 1,8 рази і до­рівню­вав 43,3±1,2пг/мл (р<0,05). Водночас у обстежених хворих спо­сте­рі­га­лося помірне підвищення кон­центрації протизапального ЦК – ІL-4 до 58,1±2,1 пг/мл (при нормі 47,2±1,6 пг/мл; р<0,01). Отже, у хворих на ГХ у сполученні зі СПК до по­чат­ку лікування відмічався дисбаланс цитокінового профілю крові з пере­ва­жан­ням проза­па­ль­них властивостей на тлі недостат­нос­ті протиза­пальних.

Після завершення курсу лікування (через 28-30 днів) у хворих ГХ в спо­лу­ченні зі СПК обох груп мало місце поліпшення клінічного статусу з вірогідно кра­щою ди­намікою симпто­ма­ти­ки як АГ, так і СПК в осіб основної групи, які отри­му­вали до­дат­ково глу­тар­гін та лівенціале-форте. Так, кількість при­ступів го­лов­ного болю у хворих ос­нов­ної групи зменшилась з 4,8±1,3 до 0,8±0,1 (р<0,05), а у хворих групи зіставлення до 1,9±0,1 (р<0,05). Кількість нападів кар­ді­алгії у па­ці­єнтів ос­новної групи зменшилась з 4,1±0,9 до 1,3±0,2 нападів (р<0,05), а у па­цієнтів групи зістав­лен­ня до 2,3±0,3 нападів (р<0,05). Вимі­рю­вання АТ з резу­ль­та­том вище за норму в осіб основної групи змен­ши­лось з 7,6±2,1 до 1,4±0,3 ви­мі­рювань (р<0,05), а в групі зіставлення до 2,7±0,5 ви­мі­рю­вань (р<0,05). Вив­чення показників серед­ньо­добового, се­ред­ньоденого, серед­ньо­ніч­ного АТ в групах дос­лідження дозволило від­мі­тити позитивну динаміку сис­­то­ліч­ного та діас­толічного тиску в групах, що були дос­ліджені, з віро­гід­ною різ­­ни­цею показників в основній групі в порів­нян­ні з гру­пою зіставлення (р<0,01).

Кількість приступів больового абдомінального синдрому впродовж курсу лікування у хворих основ­ної групи (з додатковим включенням глутаргіну та лі­вен­ціале-форте) зменшилась з 5,1±0,9 до 1,1±0,4 (р<0,05), а в групі зіставлення до 2,1±0,3 (р<0,05). Представлені дані свідчать про більш сприятливий перебіг спо­­лученої патології в хворих основної групи, що отримувала запропо­но­ва­ний нами терапевтичний комплекс.

*В динаміці лікування у більшості хворих основної групи була відмічена також позитивна динаміка проаналізованих біохімічних показників. Визна­ча­лося суттєве зменшення рівня МДА і ДК у переважної кількості па­ці­єнтів ос­нов­ної групи, причому вже на 14-у добу лікування у 62 хворих (69,6%) вивчені по­казники досягли норми, і в цілому по групі скла­дали 3,8±0,2 мкмоль/л для МДА і 7,6±0,3 мкмоль/л для ДК (р<0,01). У хво­рих групи зістав­лення від­мі­ча­лася лише тен­денція до покращення по­каз­ни­ків метаболітів ПОЛ (МДА 5,5±0,4 ммоль/л; р<0,05 та ДК 8,2±0,2 ммоль/л; р<0,05). Поряд з цим, в основній групі відмічалося виразне відновлення активності ферментів системи АОЗ. У пе­ре­важної більшості хворих основної групи активність КТ наприкінці ліку­ван­ня з ви­користанням комбінації глутаргіну та лі­вен­ціале-форте досягала нижньої ме­жі норми (350±11 МО мг/Hb). Початково знижена активність СОД після за­вер­шення лікування мала позитивну динаміку в обох групах обсте­же­них. В ос­нов­ній групі активність СОД досягнула 26,2±1,4 МО мгHb, що прак­тично від­по­ві­дало нормальному значенню (р>0,1). Водночас показник СОД підвищу­вав­ся у групі зіставлення у порівнянні з по­чатково зниженим рів­­нем у 25 (44,6%) хво­рих, у решти 31 (55,4%) пацієнта групи зіставлення ак­тивність СОД за­ли­ша­лась зни­женою, що свідчило про збе­ре­ження приг­ні­чен­ня сис­теми АОЗ. Ін­те­гра­ль­ний індекс Ф, який віддзеркалює співвідно­шен­ня проокси­дант­них та ан­ти­ок­си­дантних власти­вос­тей сироватки крові, на мо­мент за­кін­чення лікування майже у всіх хворих основної групи суттєво підви­щу­­вався відповідно до ви­хід­ного рівня (р<0,01) і складав у середньому 2568±18, тобто знаходився в межах норми. Вміст ВГ у крові па­цієнтів основ­ної групи після завер­шення лікування з ви­ко­рис­­тан­ням глу­таргіну та лівен­ціа­ле-форте зростав швид­ше і досягав у се­ред­ньо­му 0,92±0,03 ммоль/л, а у 34 (38,2%) осіб його активність була біля ниж­ньої межи норми (1,01±0,04 ммоль/л; р<0,01). У групі зіставлення також від­мі­ча­лося підвищення вмісту ВГ у се­ред­ньому до 0,85±0,01 ммоль/л (р<0,01), але по­ві­ль­ніше й тому зна­чення цього показника на момент завер­шен­ня лі­кування у бі­ль­шості хворих не до­ся­га­ло норми. Вміст ОГ у крові хворих ос­­новної групи зни­жу­­ва­ла­ся до 0,18±0,05 ммоль/л, тоді як в групі зістав­лен­ня від­мі­­ча­лася менш ви­ра­жена тенденція до зниження його концентрації в крові (0,26±0,04 ммоль/л; р>0,05).*

Було також вивчено динаміку змін функціонального стану судинного ен­до­те­лію (концентрація ЕТ-1 у плазмі крові та рівень метаболітів NO) під впли­вом комбінації глутаргіну та лівенціале-форте. Так, у хворих на ГХ сполучену зі СПК, після закінчення лікування запропо­но­ваною комбінацією фармако­пре­па­ра­­тів концентрація ЕТ-1 у плазмі крові до­рів­ню­вала 6,02±0,41 пг/мл, при цьому її рівень зни­зився у порівнянні з по­чатковим в 1,37 рази (р<0,05) і досягав верх­ньої ме­жі норми. В гру­пі зіс­тав­лення в хворих на ГХ в сполученні зі СПК після за­вер­шення загально­прий­нятої терапії також мала місце позитивна динаміка змін функціонального ста­ну судинного ендотелію у вигляді зниження кон­цент­рації ЕТ-1 у плазмі кро­ві, однак менш суттєва, ніж в основній групі. Рі­вень ЕТ-1 в плазмі крові у пацієнтів із групи зіставлення знизився до 7,38±0,45 пг/мл, що однак було в 1,24 ра­зи вище за норму (р<0,05). Ра­зом з по­кра­­щенням вазо­ди­лятаційної фун­к­ції ендотелію при зас­то­суванні глу­тар­гіну та лівенціале-форте вірогідно по­кра­щувалася також продукція NO. У зв`язку з цим від­значено зро­с­тання показників NO2 та NO3 в середньому в 1,4 рази у хворих ос­нов­ної групи, тому рівень сумарного кін­це­вого метаболіту NO (NOx) підви­­щу­­вав­­­ся до 21,6±1,4 (р<0,01). В той же час, в групі зіставлення вміст ме­та­боліту NO2 в си­ро­ватці крові зростав лише на 29,6 % (р>0,05), а вміст мета­бо­літу NO3 під­ви­щу­вав­ся на 35,8 % (р<0,05), при цьому загальний вміст мета­бо­літів NOx залишався ві­ро­гідно нижче норми на 19 % (р<0,05). Та­ким чином, про­ведення лікування обстежених хворих з вклю­ченням ком­бі­нації глу­тар­гі­­ну та лівенціале-форте зменшувало в них прояви ЕДФ.

Після завершення лікування із додатковим введенням комбінації глутаргіну та лі­вен­ціа­ле-форте спостеріга­лася нормалізації рівня ЦК прозапальної (IL-1β, IL-6) дії. У хворих основної групи, які отримували запро­по­но­вану ком­бі­на­цію пре­па­ратів, від­­мічалося вірогідне зни­ження рівня IL-1β у крові, де його вміст складав в середньому 23,81±1,3 пг/мл, що було в 2,1 рази ниж­чим за по­чат­ко­вий ріве­нь (49,72±1,6 пг/мл; р<0,01) та відповідало межам нор­ми. У той же час у хворих групи зіставлення вміст у крові IL-1β зали­шав­ся ста­бі­льно під­ви­щеним та складав 38,4±1,8 пг/мл (р<0,05). Водночас відмічалося зни­ження концентрації про­­за­па­ль­ного ЦК - IL-6 в кро­ві обсте­же­них хворих, причому піс­ля за­вер­шення кур­­су ліку­вання із застосуванням глу­таргіну та лівенціале-форте, у більшості хво­рих спо­сте­рі­галася норма­лі­зація цьо­го по­каз­ника. Концентрація IL-4 в основній гру­пі під впливом ліку­вання з додатковим призначенням комбінації глутаргіну та лівен­ціа­ле-форте зменшу­ва­ла­ся в середньому в 1,2 рази (р<0,05) і досягала вер­х­ньої межі нор­ми (48,2±1,5 пг/мл). У той же час, в групі зіставлення на тлі за­гальноприйнятого лікування концент­рація IL-4 хоча і змі­­ню­ва­лася, однак залишалася вірогідно підви­ще­ною стосовно норми - 52,8±1,5 пг/мл (р<0,05). Та­ким чином, засто­су­ван­ня ком­бі­на­ції глутаргіну та лі­вен­­ціале-форте сприяло лік­відації цитокінового дис­­ба­лансу.

Виходячи з отриманих результатів, включення комбінації препаратів глу­тар­гі­ну та лівенціале-форте до комплексу лікування хворих на ГХ в спо­лу­ченні з СПК із закрепами можна вважати патогенетично доцільним і клінічно перс­­пек­тив­­ним.

**ВИСНОВКИ**

В дисертаційній роботі надано теоретичне узагальнення та отримано по­да­­­ль­ший розвиток розв`язування конкретного наукового завдання в галузі внутрішніх хвороб – виз­на­чення особливостей клінічного перебігу гіпер­то­ніч­ної хвороби (ГХ) в сполученні з синд­ро­мом подразненого кишечнику (СПК) та оптимізація лікування цієї ко­мор­бідної пато­ло­гії з використанням комбінації глутаргіну та лівенціале-форте.

1. Клінічна картина у хворих на ГХ в сполученні зі СПК характери­зу­ва­лась наявністю вегето­судинних проявів (шум і дзвін у вухах - у 81,4% ви­падків, головний біль – у 93,6%, запаморочення – у 57,9% пацієнтів). До­мі­ну­вали симптоми кар­діа­ль­ної патології (з­), які поєднувалися з клінічною симп­то­матика трав­ної системи (абдомінальний синдром, особливо за ходом ки­шеч­ника – у 93,5% хворих, по­ру­шення апетиту – у 89,1% ви­пад­ків, відрижка – у 76,9%, ме­те­оризм та зак­репи – 96,4%).

2. При біохімічному обстеженні у хворих на ГХ в сполученні з СПК із закрепами виявлено ен­до­те­ліальну дисфункцію, яка характеризувалась вірогід­ним збіль­шен­ням вміс­ту ендо­те­лі­ну-1 в крові в середньому в 1,4 рази до 8,35**±**0,39 пг/мл (при нормі 5,96±0,34 пг/мл; р<0,05), а також дефіцитом ста­бі­льних метаболітівок­сиду азоту – зни­жен­ням сумарного до 5,3±2,1мкмоль/л (при нормі 25,6±1,8 мкмоль/л; р>0,05). Ступінь змен­шен­ня рівня нітритів і нітратів у крові хворих на коморбідну пато­ло­гію в порівнянні з практично здо­ровими особами була най­більшою та скла­да­ла відповідно 1,53 та 1,81 рази.

3. У хворих на ГХ в сполученні з СПК відмічалися суттєві порушення співвідношення ПОЛ - система АОЗ: підви­щен­ня вмісту МДА до 7,28±0,45 мкмоль/л, тобто вдвічі (р<0,01) і ДК - до 8,63±0,36 мкмоль/л, тобто в 1,4 рази (р<0,01), на тлі зниження СОД до 19,4±1,2 МО/мгHb та різ­но­спрямованих змін активності КТ (збільше­на - в 21,4%, знижена - в 59,3%, в ме­жах норми - в 19,3% випадків). Про не­дос­тат­ність системи АОЗ свід­чи­ло зниження інтег­рального по­казника Ф в се­ред­ньому в 3,35 разів до 838±11 та зменшення кон­цент­рації ­ВГ (до 0,64±0,07 ммоль/л) з одночасним суттєвим підви­щенням рівня ОГ у крові (в 2,2 рази, р<0,01).

*4. При ГХ в сполученні з СПК із закрепами спостерігався дис­ба­ланс вміс­ту про- та протизапальних ЦК у крові хворих, що харак­те­ризу­ва­лося під­ви­щенням концентрації ЦК з про­за­па­льною дією (IL-1β - в 1,8 рази та IL-6 - в 2,5 рази) стосовно норми (р<0,01), а також помірним зро­станням рівня про­тиза­па­льного ЦК - IL-4 у крові (в 1,2 рази, р<0,05). Ці зміни підтвер­д­жу­ють наявність хронічного запалення у пацієнтів з ГХ в сполученні з СПК із зак­ре­пами.*

5. Після завершення лікування з додатковим включенням комбінації глу­тар­гіну та лівенціале-форте хворим на ГХ в спо­­лученні з СПК із закрепами по­ліп­шу­вало клінічний стан хворих, в тому числі сприяло змен­шен­ню кіль­кості при­сту­пів головного болю у хворих основної групи з 4,8±1,3 нападів до 0,8±0,1 на­па­дів (Р<0,05), приступів кардіалгії з 4,1±0,9 приступів до 1,3±0,2 приступів (р<0,05), кількості ви­мірювань АТ з результатом вище за нор­му з 7,6±2,1 вимі­рю­вань до 1,4±0,3 вимірювань (р<0,05), на­падів больо­вого абдомінального синд­рому з 5,1±0,9 нападів до 1,1±0,4 нападів (р<0,05).

6. Застосування комбінації глутаргіну та лівенціале-форте у комплексі лі­ку­вання хворих на ГХ в сполученні з СПК із закрепами сприяло зниженню вміс­ту в крові метаболітів ПОЛ, а саме МДА та ДК, на тлі підвищення ак­тив­ності ферментів системи АОЗ (КТ і СОД) та вмісту у крові ВГ з нор­ма­лі­за­цією значень інтегрального коефіцієнта Ф, що свідчить про поси­лення ан­ти­ок­сидант­них спроможностей крові та ліквідацію дис­ба­лансу між рівнем лі­по­пероксидації та функціональним станом системи АОЗ.

7. Проведена терапія з включенням глутаргіну та лівенціале-форте спри­­яла зниженню вмісту в крові про­за­па­ль­них ЦК: IL-1β в серед­ньо­му в 2,1 разів та IL-6 в 1,6 разів (р<0,01) та норма­лі­за­ції рівня про­ти­запального ЦК - IL-4 у крові. Включення цих препаратів до ком­плек­су лікування обу­мов­лю­вало також нормалізацію вмісту ЕТ-1 у крові, який у хво­рих основної групи зни­жувався в середньому в 1,37 рази, досягаючи верхньої межі нор­ми, в той час, як у хворих групи зіставлення залишався в 1,24 рази вищим за норму (р<0,05) та спри­я­ло підвищенню про­дукції NO, що свідчило про ен­до­те­лій­про­тективний ефект цього комп­лексу препаратів.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Хворим на ГХ в сполученні зі СПК рекомендується включення до ліку­ва­льного комп­лексу глутаргіну по 0,75 г (3 табл.) тричі на добу впро­довж 2-х тиж­нів з по­да­льшим змен­­шенням дози до 0,5 г (2 табл.) тричі на добу впро­довж 2 тиж­нів, а по­тім по 0,25 г (1 табл.) тричі на добу впродовж 1 місяця та по 1 табл. 2 рази на до­бу впро­довж 1 місяця та лівенціале–форте по 2 капсули три­чі на добу ще впро­довж 1 мі­ся­ця.

2. Прогностично позитивними ознаками щодо ефективності засто­су­вання комплексу глутаргіну та лівенціале-форте в хворих на ГХ в спо­лу­чен­ні зі СПК є змен­шен­ня при­сту­пів кардіалгії втричі, больового абдомінального синд­рому в 4,6 рази. При­зна­чення глу­таргіну, як донатора оксиду азоту, у цього кон­тин­ген­ту хво­рих сприяє зник­нен­ню проявів ендотеліальної дисфункції (підвищенню вміс­­ту ста­більних метаболітів NO в 1,4 рази).

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Иванова Л.Н. Эффективность ливенциале-форте у больных гипер­то­ни­че­ской болезнью на фоне дисбиоза кишечника /Л.Н. Иванова, К.А. Саб­ков­ская //Український медичний альманах. - 2006. - Том 9, № 6.- С. 113-114.

*(автором вивчена ефективність есенціальних фосфоліпідів у хворих з коморбідною патологією*).

###### 2. Сабковська Х.О. Структурно-функціональні показники лівого шлу­ноч­ку у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою в сполученні з синдромом под­раз­не­ного кишечнику / Х.О. Сабковська //Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2007. – Т.2, № 1. – С.83-87.

3. Сабковская К.А. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии больных гипертонической болезнью в сочетании с синдромом раздраженного кишечника / К.А. Сабковская //Український медичний альманах. - 2007. - Т.10, № 3. - С. 133-135.

4. Сабковская К.А. Глутаргин в терапии больных артериальной гипер­тен­зией на фоне синдрома раздраженного кишечника / К.А. Сабковская //У­­ра­­їн­ський медичний альманах. - 2007. - Т.10, № 4. - С. 85-87.

5. Сабковська Х.О. Вплив комбінації лівенціале-форте та глутаргіну на цитокіновий профіль у хворих на гіпертонічну хворобу в сполученні з син­д­ромом подразненого кишечнику/ Х.О.Сабковська //Загальна патологія та патологічна фізіологія.-2007.-Т.2, № 4.- С.56-60.

6. Сабковская К.А. Иммунологические аспекты у больных с гиперто­ни­че­ской болезнью в сочетании с синдромом раздраженного кишечника / К.А. Саб­ков­ская //Український морфологічний альманах. - 2008. – Т. 6, №1. – С. 146-147.

7. Сабковская К.А. Микробиологические особенности дисбиоза кишеч­ни­ка у больных с коморбидной патологией / К.А. Сабковская //Український жур­нал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаєва. - 2008, - Т.9, №2. – С. 13-16.

8. Сабковська Х.О. Стан функції ендотелію у хворих молодого віку з гі­пер­­тонічною хворобою в сполученні з синдромом подразненого кишечнику / К.А. Сабковская // Український медичний альманах.-2008.-Т.11, №1. - С.62-63.

9. Сабковська Х.О. Стан мікробіоценозу товстого кишечнику у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою в сполученні з синдромом под­раз­не­ного кишечнику //Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №2 (40). – С. 17-18.

10. Сабковская К.А. Влияние комбинации глутаргина и ливенциале –форте на показатели липопероксидации и состояние системы антиок­си­дант­ной за­щи­ты у больных гипертонической болезнью, сочетающейся с синд­ро­мом раз­д­раженного кишечника / К.А. Сабковская // Проблеми екологічної та ме­дичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ-Луганськ-Харків, 2008. – Вип. 3-4 (84-85). – С. 248-254

11. Сабковская К.А. Клиническая картина гипертонической болезни у бо­ль­ных синдромом раздраженного кишечника / К.А. Сабковская //Актуальні проб­леми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: Зб. на­ук. Праць. – Луганськ, 2008. – Вип. 15.- С.– 266-270.

*12. Патент Ук­­раїни на корисну модель № 35648, МПК7 А61Р31/00, А6ІК35/14*  *Спо­сіб ліку­вання гіпертонічної хво­­ро­би, сполученої з синд­ромом под­раз­не­ного кишеч­ника / Л.М.Іванова, Х.О.Сабковська - № u200802697; за­явл. 13.05.08; опубл. 25.09.08, бюл.18.*

13. Гуморальний імунітет у хворих на гіпертонічну хворобу в спо­лу­ченні з дисбіозом кішечнику: матеріали VIII Української наук.-практ. конф. з актуа­ль­них питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та іму­нореабілітації (Київ, 2006 р.) // Імунологія та алергологія. – 2006. - № 4. – С.126.

14. Иммунные нарушения у больных гипертонической болезнью на фо­не дисбиоза кишечника: матеріали ІІ Національного конгресу з іму­но­ло­гії, алер­гології та імунореабілітації («Сучасні досягнення клінічної іму­но­ло­гії та алер­го­логії»), (Київ, 2007 р.) // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 3. – С.79.

15. Состояние системы пероксидации у больных с гипертонической бо­лез­нью на фоне синдрома раздраженного кишечника: матеріали наук.-практ. конф. («Вклад молодих вчених у розвиток медичної науки і практики»), (Хар­ків, 13 листопада 2007 р.) –Х.: Харк.держ.мед.ун-т, 2007. - 145с.

16. Порушення системи глутатіону у хворих на гіпертонічну хворобу у сполученні з дисбіозом кішечнику: зб. текстів тез доповідей Х Української наук-практ. конф. з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алер­­го­ло­гії та імунореабілітації (Київ, 22-23 квітня 2008 р.) // Імунологія та алергологія. – 2008. - № 2. – С.119.

**АНОТАЦІЯ**

##### *Сабковська Х.О*. *Оптимізація лікування хворих на гіпертонічну хво­робу із супутнім синдромом подразненого кишечнику.- Рукопис.*

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

Дисертацію присвячено оптимізації лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) в поєднанні з синдромом подразненого кишечнику (СПК). Пред­ставлені дані комплексного обстеження 145 хворих на ГХ в сполученні з СПК свід­чать про особливості клінічного перебігу коморбідної патології (домінування кар­діа­ль­них та вегето­судинних проявів, нашарування клі­нічних ознак з боку травної системи). У більшості обстежених хворих спостерігалися більш ви­сокі добові значення і показники навантаження тиском систолічного АТ і діа­с­толічного АТ, переважно за рахунок нічних значень. Було діагностовано на­явність ен­до­те­ліальної дис­функ­ції з вірогідним збіль­шен­ням вмісту ендо­те­лі­ну-1 у крові та дефіцитом ста­бі­ль­них метаболітів оксиду азоту, сут­тє­ві по­рушення метаболічного гоме­о­стазу з ак­ти­вацією про­цесів ліпоперок­си­дації на тлі дисбалансу ак­тивності фер­мен­тів анти­ок­си­дантного захисту та зни­жен­­ня вмісту в крові віднов­ле­ного глутатіону, порушення з боку ци­то­кі­но­во­го спектру крові, що ха­рак­теризувалося суттєвим під­ви­щенням кон­цент­рації про­за­па­льних цито­кі­нів (IL-1β, IL-6) та помірним зростанням вмісту про­тиза­па­льного (IL-4) цитокіну в крові. Патогенетично обгрунтовано до­ці­ль­ність ви­ко­ристання комбінації глу­тар­гіну та лівенціале-форте у комп­лек­сній тера­пії хворих на ГХ в сполученні з СПК. Відмічено прискорення відновлення ме­­таболічних показ­ни­ків, зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та ліквідація дисба­лан­су про- та протизапальних цитокінів.

***Ключові слова:*** *гіпертонічна хвороба, синдром подразненого кишеч­ни­ка, клініка, патогенез, лікування.*

***АННОТАЦИЯ***

***Сабковская К. А*. *Оптимизация лечения больных гипер­то­ни­ческой болезнью с сопутствующим синдромом раздра­жен­ного кишеч­ни­ка****.- Ру­копись.*

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

*Диссертация посвящена оптимизации лечения гипертонической болезни (ГБ) у больных с сопутствующим синдромом раздраженного кишечника (СРК). Результаты обследования 145 больных с рас­смат­ри­ваемой коморбидной патологией позволили выявить особенности клини­ческого течения со­че­танной патологии. У больных ГБ в сочетании с СРК с за­порами клини­ческая картина характеризовалась наличием вегето­со­су­дистых проявлений (шум и звон в ушах, головная боль, головокружения), до­минированием симп­то­матики со сто­роны сердечно-сосудистой системы (одышка при физической наг­рузке, бо­ли в области сердца), на которую наслаивались симптомы пато­ло­гии пи­ще­вари­те­льной системы (аб­до­ми­нальный болевой синдром, особенно бо­ли по ходу тол­с­той кишки, нарушения аппетита, отрыжка, метеоризм и запоры).*

По данным ЭКГ гипертрофия левого желудочка выявлена в 73,4% слу­ча­ев, у 31,9% больных отмечены диффузные изменения миокарда желу­дочков, у 37,4% больных - нарушения функций автоматизма, воз­буж­де­ния и проводимости сердца. Анализ дан­ных, что характеризуют структурно-функ­циональные показатели левого же­лудочка у больных с ГХ сочетанной с СПК, выявил умеренное снижение ФВ (на 10,6%), увеличение КСО (на 39,2%) и КДО (на 24,8%), что также подтверждает наличие умеренной ги­пер­трофии левого желу­дочка. Изменения суточного профиля АД у больных ГХ II ст. в сочетании с СПК, характеризовались уменьшением степени ноч­ного снижения систо­ли­ческого АД менее чем на 10% у 86 (59,4%) больных, что дало основание отнести этих пациентов к группе “non-dippers” (ослабленный ва­риант су­точ­ного ритма). У остальных обследованных больных отмечались бо­лее высокие суточные значения и показатели нагрузки давлением систо­ли­ческого АД и диас­то­ли­ческого АД, преимущественно за счет ночных значений.

*У больных с коморбидной патологией (ГБ и СРК) была выявлена эндо­телиальная дисфункция, которая характеризовалась достоверным увеличением содержания эндотелина-1 в крови, а также дефицитом стаби­ль­ных мета­бо­литов оксида азота, а также наблюдались значительные нарушения со­от­ношения ПОЛ - система АОЗ: повышение содержания в крови про­дуктов пе­рок­си­дации – ма­­лонового*  *диальдегида* *(в 2,6 рази, р<0,01) и диеновых ко­нью­­гат (в 1,4 рази, р<0,05), что свидетельствовало об ак­ти­вации про­цессов ПОЛ на фоне дисбаланса ак­тивности фер­мен­тов АОЗ– суперок­сид­дис­мутазы и ката­ла­зы. О недостаточности системы АОЗ говорило также снижение значения ин­те­грального по­казателя Ф у обследованных пациентов и уменьшение кон­цент­рации ­ВГ с существенным повышением уровня ОГ в крови (в 2,2 раза, р<0,01). У больных с ГБ в сочетании с СРК с запорами выявлен дис­ба­ланс ци­то­­кинового профиля крови, что характеризовалось возрастанием концерн­т­ра­ции провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6) в крови соответ­с­т­венно в 1,8 и 2,5 ра­за (р<0,05), а также достоверным повышением в крови уровня про­тиво­вос­палительного (IL-4) цитокина в среднем в 1,2 раза.*

*Патогенетически обоснованное включение комбинации глутаргина и ливенциале–форте в комплекс лечения больных ГБ в сочетании с СРК с за­порами, что способствовало достоверному уменьшению по сравнению с бо­ль­­ными группы сопоставления (р<0,01) количества приступов головной бо­ли, кардиалгий, измерений АД с результатом выше нормы, приступов аб­доминальной боли. У подавляю­ще­го числа пациентов основной группы отме­ча­лось снижение уровня МДА и ДК до показателей нормы, а в группе со­пос­тавления - лишь тенденция к их нормализации. В основ­ной группе ак­тив­ность ферментов АОЗ достигла нормального значения (р>0,1). В группе со­пос­тав­ления восстановление активности ферментов АОЗ наблю­далось лишь у 44,6% больных, у остальных эти показатели оставалась снижен­ны­ми. Содер­жа­ние ВГ в крови пациентов основной группы после лечения повы­шался быст­рее и дос­ти­гал нормы (р<0,01), а в группе сопоставления его уровень ос­тавался сни­жен­ным. Уровень ОГ в крови больных основной группы снижа­лся до 0,18±0,05 ммоль/л, тогда как в группе сопоставления отмечалась менее выраженная тен­ден­ция к снижению его концентрации (0,26±0,04 ммоль/л; р>0,05). Изу­чена ди­на­мика функционального состояния сосудистого эндотелия под воз­дейст­вием ком­бинации глутаргина и ливенциале-форте. Кон­цен­трация ЕТ-1 сни­­­зилась и достигла верхней границы нормы. Вместе с улуч­шением вазо­дилятационной фун­кции эндотелия при применении пред­ло­жен­ной комби­нации фарма­ко­пре­па­ратов улучшалась продукция NO. В группе сопо­став­ления у больных на ГХ в со­единении с СПК после завершения общепринятой терапии имела место по­зи­тив­ная динамика изменений функционального состо­я­ния сосудистого эндо­те­лия в виде ЕТ-1 в плазме и повышения уровня мета­бо­литов NO, однако менее существенная, чем в ос­нов­ной группе. Отмечалось сни­жение содержания про­вос­­па­лительных (IL-1β, IL-6) и нормализации уровня противо­воспа­ли­тель­но­го (IL-4) цитокинов.*

***Ключевые слова:*** *гипертоническая болезнь, синдром раздраженного кишечника, клиника, патогенез, лечение.снижения концентрации*

**SUMMARY**

**Sabkovskaya C.A. Optimization of treatment of patients with hypertension diseases with accompanying irritable bowel syndrome. –** The Manuscript

The thesis on receiving of a scientific degree of the сandidate of мedical sciences on the specialty 14.01.02 – internal diseases – Lugansk state medical university, Ministry of Health Protection of Ukraine, Lugansk, 2008.

The thesis is devoted to optimization of treatment of hypertension illness with accompanying irritable bowel syndrome. The results of examination of 145 pa­tients with considered hypertension disease with accompanying irritable bowel syn­drome witness about peculiarities of clinical current of comorbine pathology (the domination of cordial and ve­ge­tovessel display, increase of level of clinical features of digestive system). Hig­her day figures and indexes of load by systolic and diastolic pressure, mainly due to night figures, were observed among the ma­jority of the examined patients. The presence of endotelin dysfunction with pro­­bable increase of containing of en­doteline–1 in blood and deficit of stable me­ta­bolic components of nitric oxide, essential disballance of metabolic ho­meostasis with activization of processes of lipooxidation on the background of dis­ballance of activity of ferments of anti­oxi­dant defense and reduction of quan­tity of re­ne­wed glutathione in blood, disbal­lan­ce of cytokine of blood that was chara­cte­rized by essential increase of con­cen­tration of inflammatory cytokine (IL- 1β, IL-6) and by moderate increase of quan­tity of anti inflammatory (IL - 4) cytokine in blood were diagnosed. The ne­cessity of wing of combination of glutargyne and liven­cya­le forte in complex treat­ment of patients with hypertension disease with ac­com­panying irritable bowel syndrome was patogenetychally explained. The in­tensification of renewing of me­ta­bolic indexes, reduction of endotelin dys­fu­nction and avoiding of disballance bet­ween inflammatory and anti-infla­mmatory cy­to­kines were observed.

**Key words:** essential hypertension, irritable bowel syndrome, clinical, patho­ge­nesis, treatment.

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