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

ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ШЕВЧЕНКО

ЛІЛІЯ МИКОЛАЇВНА

на правах рукопису

УДК 616.24-008.331616.34-007]-08

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СПОЛУЧЕНИМ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

14.01.02 - внутрішні хвороби

Автореферет Дисертації на здобуття наукового

ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Іванова Л.М.

Луганськ - 2009

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

В сучасних умовах внутрішні хвороби при їхньому хронічному перебігу в значній мірі характеризуються коморбідністю, тобто одночасною наявністю двох або більш нозологічних одиниць у одного хворого, що нерідко негативно впливає на перебіг кожного з цих захворювань внаслідок формування синдрому взаємного обтяження (В.Г.Передерій, С.М.Ткач, 2002, 2004; Л.М. Іванова, 2002, 2007; J. Davingnon, P. Ganz, 2004.). Клініко-епідеміологічні дані останніх років свідчать, що навіть у осіб молодого, найбільш працездатного, віку в 14-20% випадків сполучається патологія серцево-судинної системи, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), та хронічні захворювання печінки, поперед усього, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), або стеатоз печінки (Т.Д. Звягінцева та співавт., 2002; В.В. Коломієць, 2006; Г.А. Ігнатенко, 2007). Дані медичної статистики свідчать про наявність чіткої тенденції до підвищення кількості хронічних захворювань гепатобіліарної системи як в Україні, так і в інших країнах світу (М.В. Голубчіков, 2000; В.Ф. Москаленко та співав., 2000; Ю.А. Філіппов та співав., 2006; Н.В. Харченко, 2007). НАСГ – це друга за частотою розповсюдження патологія печінки після хронічних вірусних гепатитів (О.Я. Бабак, 1999, 2005; Т.П. Гарник, 2004; Г.А. Анохіна, 2005; Р.А. Иванченкова, 2006; Г.Д. Фадєєнко та співавт., 2006, 2008; Н.В. Харченко, 2007, 2008). Поряд з цим, ІХС посідає одне з основних місць серед причин смертності та інвалідності (І.М. Горбась, І.П. Смірнова, 2004; В.І. Денисюк та співавт., 2007; V. Barrios е.a., 2007; G.Sesti е.a., 2007). Водночас за останні десятиріччя простежується тенденція до значного “омолодження” ІХС (К.М. Амосова та співавт. 2004, 2008; Ю.М. Сіренко та співавт., 2005; 2009; M. Kindermann, 2008).

Встановлено наявність патогенетичних взаємозв’язків між патологією печінки та серцево-судинної системи (В.И.Залевский и соавт., 1997; О.В. Коркушко та співавт., 2001; Л.М. Іванова, 2004, 2007; Н.В. Харченко, 2008). Головною причиною розвитку хронічного ураження печінки у хворих із ІХС є підсилений синтез колагену та зростання у її паренхімі сполученотканих структур, чому сприяють хронічна гіпоксія і порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки та мікроциркуляції (К.М. Амосова та співавт., 2005; А.Е. Поляков, 2007; Л.В. Журавлева, О.Н. Ковалева, 2008).

Хронічні захворювання печінки, в свою чергу, сприяють розладам внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки та прискоренню розвитку атеросклеротичного ураження судин (Л.Г. Акимова, 1999; А.С. Дубикайтіс та співавт., 2004). Однак, механізми розвитку НАСГ у хворих молодого віку з ІХС ще не до кінця з’ясовані. Гемодинамічний гомеостаз людини підтримується багатьма механізмами регуляції, в тому числі станом ендотеліальної функції (В.А. Візир, А.Є. Березін, 2000; К.М. Амосова, 2006; А. Negrusz-Kawechka, 2001). За даними багаточисельних досліджень визначені фактори ризику виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) у хворих з ІХС (С.Н. Коваль, 2006; К.М. Амосова, 2007), але ще недостатньо визначені конкретні фактори, що сприяють розвитку дисфункції ендотелію у хворих на НАСГ. Встановлено, що саме ендотелій судин є місцем утворення з L-аргініну біологічно активної сполуки – оксиду азоту (NO) (О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, 2004; В.И. Покровский, Н.А. Виноградов, 2005; C.R. Morris, 2005, 2006; A.G. Lorenzani е.a., 2006). Недостатня продукція або прискорений розпад NO відіграють важливу роль в розвитку таких тяжких ускладнень ІХС, як гострий інфаркт міокарда (ІМ) та мозковий інсульт (В.С. Моисеев и соавт., 2000; О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, 2004; K.S. Helmen е.a., 2002; S.M. Bode-Boger, G. Kojda, 2005).Низка цитокінів (ЦК) у хворих на ІХС стимулює синтез NO, який відіграє роль універсального месенджера міжклітинних взаємодій, але може також виявляти цитотоксичну дію (В.В. Фролькіс та співавт., 2003; K.M. Haas e.a., 2002; M. Sander e.a., 2003; M. Kerkeni е.a., 2006). Виходячи з цього, показники функціональної активності ендотелію, продукції NO, ЦК, стану внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки у хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, вимагають більш докладного вивчання.

При складанні програми лікування хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС, нашу увагу привернула можливість використання сучасного препарату імунофану, який оказує імуномодулюючу дію, підсилює антиоксидантний захист організму, нормалізує перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), пригнічує розпад фосфоліпідів клітинних мембран та синтез арахідонової кислоти з подальшим зниженням рівня холестерину (ХС) крові та продукції медіаторів запалення, попереджає цитоліз, знижує активність амінотрансфераз та рівень білірубіну в сироватці крові (В.И. Покровский, 2004; В.М. Фролов та співавт., 2006, 2007) та L-аргініну, який сприяє оптимізації синтезу NO (Ю.М. Степанов та співавт., 2004; N. Galie е.a., 2002; B. Wei е.a., 2002; S. Sasaki е.a., 2004). В сучасних умовах все більшу увагу в лікуванні та особливо медичній реабілітації хворих на НАСГ та іншу хронічну патологію печінки, а також ІХС надається засобам рослинного походження (Т.П. Гарник та співав., 2005, 2008; О.Я. Бабак та співавт., 2005-2008; Л.М. Іванова, 2007, 2008; Н.В. Харченко, 2008). В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання вітчизняного комбінованого фітозасобу кришталю, що нормалізує тонус прекапілярів, покращує функціональний стан ендотелію судин, володіє мембраностабілізуючою властивістю (Т.П. Гарник, 2005, 2006; В.М. Фролов та співавт., 2005; Л.М. Іванова, 2007). Тому можна вважати доцільним та перспективним вивчення ефективності комбінації імунофану та L-аргініну в лікуванні та вітчизняного фітозасобу кришталю в медичній реабілітації хворих на НАСГ у сполученні з ІХС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Ди­сертаційна робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої ме­дицини ЛДМУ: “Клініко-патогенетичні особливості хворих на ІХС, сполучену з хронічною патологією печінки невірусного генезу та їх корекція” (№ держреєстрації 0106U009526).

**Метою** роботи була розробка раціональних підходів до комплексного лікування та медичної реабілітації хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з ішемічною хворобою серця.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **задачі**:

1. Дослідити особливості клінічного перебігу НАСГ у сполученні з ІХС в осіб молодого віку.

2. Вивчити показники ендотеліальної функції та синтезу оксиду азоту у хворих молодого віку з НАСГ, сполученим з ІХС, та визначити їхню роль в патогенезі даної коморбідної патології.

3. Виявити особливості біохімічних показників, які характерізують фун­к­ціональний стан печінки та ліпідного спектру крові у хворих із вказаною хронічною спо­лученою патологією печінки та серця.

4. Проаналізувати вміст низки ЦК (IL-1β, ФНПα, IL-4) у крові хворих молодого віку з НАСГ, поєднаним з ІХС.

5. Оцінити ефективність комбінації імунофану та L-аргініну в комп­лек­сному лікуванні і фітозасобу кришталю в медичній реабілітації хворих мо­ло­дого віку з НАСГ у сполученні з ІХС, з урахуванням динаміки клінічних, біохімічних та імунологічних показників.

*Об’єкт дослідження:*клініко***-***патогенетичні особливості НАСГ в сполученні з ІХС та ефективність лікування хворих молодого віку з даною поєднаною патологією.

*Предмет дослідження:* клінічна характеристика, зміни показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну, NO, вмісту ЦК (IL-1β, ФНПα, IL-4) у крові, функціональні ха­рак­те­ристики міокарда, патогенетичне обгрунтування раціональних підходів до ліку­ван­ня та медичної реабілітації хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС із використанням комбінації імунофану та L-аргініну та медичної реабілітації за допомогою вітчизняного фітозасобу кришталю.

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримані дані поширюють наукові уявлення про особливості клінічного перебігу НАСГ, сполученого з ІХС, у осіб молодого віку. На підставі комплексної оцінки функціонального стану печінки, ліпідного спектру крові, показників обміну NO та вмісту ЦК у крові хворих із поєднаним перебігом НАСГ та ІХС, виявлені особливості патогенезу вказаної коморбідної патології. Встановлено наявність дисбалансу про- та протизапальних ЦК у крові хворих на НАСГ, сполучений з ІХС. Вперше відмічений спільний механізм розвитку НАСГ та ІХС – наявність порушень ендотеліальної функції та синтезу NO, а саме (підвищення концентрації ендотеліну -1 (ЕТ-1) та зниження сумарних кінцевих ме­та­бо­літів NO, особливо NO3). Визначена позитивна кореляція між рівнем ЕТ-1 у крові та індексом атерогенності.

Вперше визначений позитивний вплив комбінації імунофану та L-аргініну в лікуванні та комбінованого фітозасобу кришталю при медичній реабілітації хворих з НАСГ, сполученим з ІХС, на клінічний статус пацієнтів, показники імунного та метаболічного гомеостазу.

Виділені показники для оцінки стану хворого та прогнозування перебігу НАСГ у сполученні з ІХС: метаболічні (активність АлАТ, АсАТ, ГГТП; вміст у крові ХС; функції ендотелію - ЕТ-1; концентрації продуктів NО - NО2+NО3; балансу про- та протизапальних ЦК (IL-1β, ФНПα, IL-4), які можуть бути використані як інформативні критерії оцінки ефективності лікування хворих з розглянутою сполученою патологією.

**Практичне значення отриманих результатів.** Встановлені клінічні та патогенетичні особ­ли­вос­ті перебігу НАСГ, сполученого з ІХС, у осіб молодого, найбільш працездатного віку. На підставі про­ве­деного дослідження розроблені раціональні підходи до оптимізації лікування хворих на НАСГ у сполученні з ІХС. Доведена можливість вико­ристання визна­чен­ня рівня ЕТ-1 та метаболітів NO в плазмі крові для оцінки характеру перебігу та прогнозу сполученого захворювання. Патогенетично обгрунтовано та клінічно доведено доцільність викорис­тан­ня комбінації імунофану та L-аргініну при лікуванні та фітозасобу кришталю в медичній реабілітації хворих на НАСГ, поєднаного з ІХС.

Встановлено, що застосування запропонованої комбінації препаратів позитивно впливає на клініко-лабораторні та інструментальні показники у хворих з коморбідною патологією та сприяє більш тривалому збереженню повноцінної ремісії НАСГ. Впровадження результатів роботи в практику закладів охорони здо­ров'я дозволяє зменшити частоту загострень НАСГ у особ із сполученою патологією та покращити якість життя цих хворих. Практичні рекомендації можуть бути застосованні в терапевтичних, гастроентерологічних, кардіологічних відділеннях обласних, міських, районних лікарень і амбулаторно - поліклінічних закладах.

За матеріалами дисертації розроблені корисні моделі «Спосіб лікування не­алкогольного стеатогепатиту імунофаном у хворих молодого віку з ішемічною хво­ро­бою серця» U200901186 та «Спосіб медичної реабілітації неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ішемічною хворобою серця» U200901187, на які отримані позитивні рішення Держпатенту України про видачу патентів; запропоновані дві рацпропозиції (№ 3669 і № 3670). Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на ка­федрах внутрішньої медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (Київ), Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ), Медичного інституту Української асоціації народної медицини (Київ), Донецького національного медичного універ­си­тету ім. М. Горького, Лу-ганського, Харківського, Івано-Франківського державних медичних університетів, Запоріжської медичної академії післядипломної освіти. Результати дослідження впроваджені до клінічної практики терапевтичних, гастроентерологічних та кардіологічних відділень міських лікарень мм. Києва, Харкова, Донецька, Запоріжжя, Іва-но-Франківська, Луганська.

**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 у вико­нан­ні лабораторних досліджень, здійснювала статистичну обробку отри­ма­них результатів, сформулювала висновки і практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації док­ладалися та обговорювалися на таких наукових конференціях і сим­по­зіумах: науково-практичній кон­ференції, присвяченій 165-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Бо­го­мольця “Новини внутрішньої медицини лікарю-інтерністу” (Київ, 2007), науково-практичній конференції молодих вчених (м. Харків, 2007), Все­ук­раїнських науково-практичних конференціях “Сучасні під-ходи до аналізу стану здоров’я” (Луганськ, 2007, 2008, 2009); тера­пев­тичних читаннях, присвячених пам’яті академіка Л.Т. Малої (Харків, 2008, 2009); засі-даннях Луганських обласних товариств терапевтів, гастроентерологів, кардіологів (Луганськ, 2006-2009), спільному засіданні кафедр про­пе­дев­тики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини №1, 2, 3, сімейної меди­цини ФПДО, клінічної імунології, алергології, медичної генетики Луганського державного медичного університету (Лу­ганськ, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 15 статей (в тому числі 5 одноосібних) у виданнях, затверджених ВАК України в якості фахових; 6 тез доповідей на науково-практичних конференціях, симпозіумах; за темою дисертації виданий інформаційний лист, отримано позитивні рішення про видачу двох патентів України на корисні мо­делі та два посвідчення на рацпропозиції.

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертація викладена українською мо­вою на 137 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду лі­тератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів влас­­них дос­ліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, вис­нов­­ків, прак­тичних рекомендацій, списку використаних джерел. Дисер­тація ілюстрована 30 рисунками, 30 таблицями. Список літератури містить 282 джерел, із них кирилицею - 204, латиною - 78.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилось 120 осіб (71 чоловік-59,2% і 49 жінок-40,8%) хворих на НАСГ в сполученні з ІХС у віці від 18 до 45 років, тобто молодого віку (класифікація ВООЗ, 1988), в тому числі у віці 40 - 45 років- 60 пацієнтів (49,7%). За даними медичних документів, три­валість захворювання на поєднану патологію складала від 2 до 10 років, у середньому 5,9±0,9 років (ІХС– 6,7±0,9 та НАСГ – 4,9±0,8 років).

Діагноз НАСГ встановлювали згідно з Наказом МОЗ України № 271 (2005). Алгоритм обстеження хворих з ознаками хронічного ураження печінки включав аналіз скарг, анамнестичних даних, фізикальне обстеження для верифікації клінічного діагнозу, а також комплекс лабораторних та інструментальних досліджень. Здійснювалося визначення біохімічних показників для характеристики синдромів цитолізу, холестазу, альбумін- і протромбінсинтезуючої функції печінки, фракцій глобулінів, СРП, фібриногену та загальних ознак запалення (лейкоцитозу та підвищення ШОЕ). Пацієнтам проводилось визначення загального рівня ХС, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). Ліпіди досліджувались на авто­ана­лі­за­торі «Corona» (LKB, Шве­ція) з використанням ферментативних наборів фір­ми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). При встановленні діагнозу враховували дані ультрасонографічного дослідження органів черевної порожнини за допомогою апарату ”Aloka SSD 630-Японія” та абдомінальних датчиків. При цьому враховували розміри, лунощільність та рівномірність луноструктури печінкової паренхіми, розміри, положення, товщину стінок жовчного міхура (ЖМ), характер вмісту його порожнини, стан підшлункової залози, селезінки тощо.

Усі хворі, що знаходились під наглядом, обов’язково обстежувалися на наявність маркерів вірусних гепатитів В, С та D методом імуноферментного аналізу (ІФА). При наявності у крові маркерів вірусних гепатитів хворі виключалися з подальшого дослідження.

Верифікацію ІХС здійснювали відповідно з Наказом МОЗ України № 436 (2006), і рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007). Усім хворим була проведена стратифікація ризику стабільної стенокардії за клінічною оцінкою та деталізацією історії хвороби, даних об’єктивного обстеження, включаючи визначення індексу маси тіла та окружності талії, електрокардіограми (ЕКГ) в стані спокою, оцінкою погіршення функціонального стану, лабораторними тестами. З метою вточнення функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії при відсутності протипоказань хворим проводився велоергометричний тест (ВЕМ) під контролем ЕКГ. При визначенні ФК дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця; ЕКГ – дослідження у динаміці проводилося всім хворим. Функціональний стан міокарда і показники внутрішньосерцевої гемодинамі­ки вивчали методом ехокардіоскопії (ЕхоКС) за рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства з використанням сканера “SIM 7000 CFM Challenge” (Італія). При проведенні ЕхоКС вивчали: 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 міокарда 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/КДР ЛШ од. Для визначення показників систолічної функції ЛШ вираховували ударний об’єм (УО=КДО–КСО) та ФВ (ФВ=УО/КДОх100%).

Функціональний стан судинного ендотелію вивчали за вмістом ЕТ-1 в плаз­мі крові методом ІФА. Вміст NO визначали за концентрацією його стабільних мета­бо­літів - нітриту (NO2) та нітрату (NO3) в цитратній крові спектро­фото­мет­рич­ним методом (СФМ) з реактивом Гріса. Виз­начення нітрит-аніо­ну (NO2) в плазмі крові проводили за допомогою СФМ Гріна з ви­корис­танням реактиву Гріса.

Концентрацію ЦК– ІL-1β, ФНПα, ІL-4 визначали з використанням сер­ти­фікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ “Протеїновий контур” (РФ-СПб): РrоСоn ІL-1β, РrоСоn ІL-4, РrоСоn ТNFα методом ІФА за інструкцією фірми-виробника на імуноферментному аналізаторі «Эфос» (РФ). Хворі на алкогольну хворобу печінки, хронічні вірусні гепатити, цироз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, гіпертонічну хворобу, з наявністю ІМ, перенесеного в ос-танні 6 місяців, а також порушеннями вуглеводного обміну або тяжкою серцевою недостатністю, до дослідження не включалися.

Усіх хворих, які були під наглядом, розподілили на дві групи: основну (69 осіб) та зістав­лення (51 особа), що були рандомізовані за статтю, віком, тривалістю та частотою загострень НАСГ. Пацієнти обох груп отримували стандартну терапію (дієта, аспірин, статини, ентеросорбенти, есенціальні фосфоліпіди, антиоксиданти, урсодезоксихолева кислота), що призначається хворим з ІХС та НАСГ. Пацієнтам основної групи додатково призначали імунофан та L-аргінін, а при проведенні медичної реабілітації – комбінований фітозасіб кришталь. Імунофан вводили по 1,0 мл 0,05% розчину 1 раз на добу внутрішньом’язово через день, 10 ін’єкцій поспіль. L-аргінін призначали по 1 пігулці (500 мг) 3 рази на день за 30-40 хв. до їжі впродовж 1 міс.поспіль. Фітозасоб кришталь застосовували в періоді диспансерного нагляду по 15-20 крапель два рази на день за 20-30 хвилин до вживання їжі впродовж 12 тижнів поспіль. Для визначення референтної норми була обстежена контрольна група, що складалася з 36 практично здорових осіб, вік та стать яких відповідали аналогічним показникам обстежених хворих.

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

**Отримані результати та їх обговорення.** В обстежених хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, в дебюті захворювання клінічні прояви, як правило, характеризувалися поліморфизмом скарг. Характерним була наявність астено-невротичного синдрому, який зустрічався у 115 (96%) пацієнтів та проявлявся емоційною лабільністю, підвищеною втомлюваністю, загальною слабкістю, нездужанням, зниженням розумової та фізичної працездатності. Суттєве значення мало встановлення факторів ризику ІХС, які серед обстежених хворих були виявлені у 102 (84,8%) пацієнтів, в тому числі стресові чинники, які спостерігалися в 79,0% обстежених, та частіше зустрічалися у жінок (46,6%). Спадкова схильність до ІХС простежувалась у 85 (71,3%) пацієнтів (з боку матері ІХС виявлено у 30,1%; батька – у 41,2%), абдомінальне ожиріння (окружність талії > 102 см у чоловіків та > 88 см у жінок – 71,5%) – у 86 (71,5%) хворих. Паління частіше виявлялося у чоловіків (56 особ-46,9%). Гіподинамія мала місце у 76 обстежених (60,3%), постійне вживання продуктів з підвищеним вмістом насичених жирів у 83 хворих (69,1%). Поєднання двох чинників ризику зустрічалося у 71 (59,1%), трьох – у 41 (34,3%), понад трьох чинників – у 8 (6,6%) пацієнтів. Звертає на себе увагу той факт, що жінки майже удвічі частіше вели малорухливий спосіб життя, та крім того, третина з них користувалася гормональними контрацептивами (30,8%).

У більшості хворих простежувалась наявність негативних психосоціальних факторів, що можуть погіршувати прогноз ІХС: низький соціально-економічний статус, стреси на роботі і вдома, негативні емоції, включаючи розлади депресивного регістру. Серед суб’єктивних ознак саме НАСГ, у хворих молодого віку з ІХС домінували тяжкість або болі в правому підребер’ї тупого, ниючого ха­рактеру, як правило, помірної інтенсивності (76,4%), диспептичні прояви у вигляді зниження апетиту, гіркоти або металевого присмаку у роті (78,5%). При об'єктивному обстеженні відмічалося обкладення язика білуватим або жовтуватим брудним нальотом (99 осіб-82,0%), субіктеричність склер (58 хворих-48,3%) або їхня блакітність, тобто ознака Високовича (23 хворих-19,2%), помірна гепатомегалія, яка мала місце у всіх хворих, чутливість печінкового краю при пальпації (106 хворих-88,3%).

При біохімічному обстеженні у 67 (55,7%) хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, спостерігалася гіпоальбумінемія, у 58 (48,3%) – помірна гіпербілірубінемія як ознаки печінково-клітинної недостатності. Загальний білірубін був підвищений в середньому до 25,40,2 мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубіну, показник тимолової проби дорівнював 6,70,5 од., що вірогідно відрізнялось від норми (р<0,05). Було відмічено також достовірне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз: активність АлАТ становила в середньому 1,670,06 ммоль/г л-1 (р<0,05), АсАТ – 1,43±0,04 ммоль/г.л-1 (р<0,05); індекс де Рітіса дорівнював 0,86±0,03; активність лужної фосфатази (ЛФ) сироватки також була вищою за норму і складала 4,10,25 ммоль/г·л-1 (р<0,05), активність гамаглутамілтранспептидази (ГГТП) у сироватці крові більшості хворих була помірно збільшена та складала в середньому 6,10,2 ммоль/г·л-1 (р<0,05). Таким чином, у обстежених хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, були виявлені ознаки цитолітичного та імунозапального синдромів, а в більшості випадків також наявність холестатичного компоненту. Цітолитичний синдром проявлявся підвищенням рівня прямого білірубіну та активності АлАТ в 2,5 рази, АсАТ – в 2,6 рази (р<0,05); холестатичний - збільшенням активності ГГТП в 1,6 рази та ЛФ - в 1,5 рази в порівнянні з референтною нормою (р<0,05), а також гіперхолестерінемією, гіперліпідемією, гіпербілірубінемія. Імунозапальний синдром характеризувався наявністю гіпоальбумінемії та гіпергаммаглобулінемії.

У хворих молодого віку з ІХС при сонографічному дослідженні в 92,8% випадків було виявлено помірне збільшення розмірів печінки, гіперехогенність паренхіми, підвищення або неравномірність її лунощільності, ознаки різного ступеня жирової інфільтрації печінки. Ι ступінь стеатозу печінки (СП) за ультразвуковими ознаками спостерігався у 30 хворих (25%), ΙΙ – у 72 пацієнтів (60%), ΙΙΙ – у 18 хворих (15%).

Ι ступінь СП проявлявся незначним збільшенням розмірів печінки (асиметричним, симетричним, дифузним), гіперехогенністю (рівномірною або нерівномірною), звичайною звукопровідністю, гарною візуалізацією органів під печінкою. Ознаками ΙΙ ступеню СП були більш значна гепатомегалія, «біла печінка», збережена звукопровідність, гарна візуалізація органів під печінкою, в той же час протоки і судини усередині печінки, капсула, межі печінки були видні погано, еластична властивість печінки була збережена. При ΙΙΙ ступіні СП виявлялися виразна гепатомегалія, «біла печінка», звукопровідність печінки була збережена, добре були видні органи і тканини під печінкою, погано - судини усередині печінки, капсула, межі печінки.

В клінічній картині у хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС (стабільна стенокардія) на тлі типових ангинозних нападів відмічалися кардіалгії у вигляді короткочасних або тривалих ниючих болей в ділянці серця з різноманітною іррадіацією. ЕКГ без патологічних змін було зареєстровано лише у 32 хворих (26,7%); у решти (88 хворих-73,3%) були визначенні функціональні і органічні відхилення. Так, було виявлено наявність порушень ритму та провідності, в тому числі порушення функції автоматизму (синусова тахікардія - у 13 осіб-10,8%; синусова брадикардія - у 11 хворих -9,2%); порушення функції збудливості (суправентрикулярна – у 6 хворих -5,0% та шлуночкова екстрасистолія -у 18 осіб-15,0%), порушення провідності (атріовентрикулярної- у 7 осіб-5,8%; внутрішньошлуночкової- у 10 пацієнтів-8,3%; блокади ніжок пучка Гіса-у 16 хворих-13,3%; синдром ранньої реполяризації шлуночків – у 7 обстежених-5,8%).

Вивчення толерантності до фізичного навантаження показало її суттєве зниження, що було, в певній мірі, пов’язано з гіподинамією, шкідливими звичками, а також спадковою схильністю до ІХС. На основі скарг, клінічних даних та результатів ВЕМ-тестів (при відсутності протипоказань) у 38 (31,7%) хворих було діагностовано І ФК стабільної стенокардії, у 82 обстежених (68,3%) – ІІ ФК.

При аналізі показників ExoKC в залежності від ФК стабільної стенокардії було встановлено, що в обстежених з І ФК стенокардії КСР був збільшеним до 3,6±0,1 см (норма 3,2±0,1 см; р>0,05), КДР – до 5,1±0,1 см (норма 4,7±0,1; р>0,05), передньо-задній розмір лівого передсердя до 3,5±0,1 см (норма 3,1±0,1 см; р>0,05), а ФВ ЛШ залишалася в межах норми. У хворих з ІІ ФК стабільної стенокардії спостерігалось подальше збільшення порожнини ЛШ: КСР - 4,5±0,1 см (р<0,05), КДР – 5,8±0,1 см (р<0,05), які перевищували відповідні показники у осіб з І ФК. Отже, зростання розмірів ЛШ відбувалось, переважно, за рахунок збільшення КСР, що свідчило про погіршення здатності міокарда до активного скорочення. У хворих з відсутністю ІМ в анамнезі, показники КСР і КДР були більшими, а ФВ ЛШ меншою за контрольні величини, але ці показники не виходили за рамки загальноприйнятих норм, що було ознакою збереження систолічної функції ЛШ. У хворих із післяінфарктним кардіосклерозом (17 особ) було виявлено подальше розширення порожнини ЛШ зі зниженням його скоротливої функції. КСР перевищував однотипний показник у хворих без ІМ в анамнезі на 13,8% (р<0,05), КДР – на 7,3% (р<0,05). Діастолічна дисфункція міокарда у хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС проявилась порушенням його релаксації, відсутністю збільшення КДР і КДО ЛШ на фоні гіпертрофії міокарду і зниженням його інотропної функції.

Дослідження порушень ліпідного обміну у хворих молодого віку має важливе значення не тільки для стратифікації ризику ІХС, ранньої діагностики коронарного атеросклерозу, але й диференційованого підходу до лікування. У хворих із стабільною стенокардією Ι ФК з однаковою частотою діагностувалася гіперліпідемія (ГЛП) як ІІа типу, так і ГЛП ІІб типу; ГЛП IV типу у цих хворих не діагностувалася. У 55,8% хворих із стабільною стенокардією II ФК виявлено переважно ГЛП IIб типу за класифікацією дисліпопротеїдемій (ВООЗ, 1970), однак порушення обміну ліпідів спостерігалися у 73,5% пацієнтів. У хворих з ІМ в анамнезі переважала ГЛП IIб типу (46,6%), а порушення ліпідного обміну зустрічалися в 59,3%. Відмічалася позитивна кореляція між рівнем ХС та ХС ЛПНЩ (r=+0,94), ХС і ХС ЛПДНЩ (r=+0,79). Зміни в антиатерогеній фракції ЛПВЩ проявлялися зниженням ХС ЛПВЩ у хворих із стабільною стенокардією ΙΙ ФК та з ІМ в анамнезі, що асоціюється з прискореним розвитком атеросклеротичних процесів в судинній стінці.

У обстеженних хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС, виявлено збільшення вмісту в крові медіаторів запалення, в тому числі прозапальних ЦК (IL-1β, ФНПα). При цьому кратність зростання рівня IL-1β у крові становила в середньому 2,7 рази стосовно норми (52,45±2,1 пг/мл, р<0,01). Концентрация ФНПα в крові хворих, що були під наглядом, підвищувалася в середньому в 3,2 рази і дорівнювала 43,3±5,5 пг/мл (р<0,01). Водночас в обстежених хворих спостерігалося помірне підвищення концентрації протизапального ЦК IL-4 до 62,1±2,1 пг/мл (норма 44,7±1,6 пг/мл, р<0,01). У хворих на НАСГ у сполученні з ІХС зна­чення IL-1β/IL-4 пе­ре­вищувало норму в 2,8-3,5 разів (при нормі 0,45±0,02; p<0,01) в залежності від виразності активності стеатозу в печінці. Отже, у хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, до початку лікування відмічався чітко виражений дисбаланс цитокінового профілю крові з переважанням прозапальних властивостей на тлі відносної недостатності протизапальних.

Функціональний стан судинного ендотелію у хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС визначали за рівнем ЕТ-1 у плазмі крові. У хворих з поєднаною хронічною патологією серця і печінки до початку лікування концентрація ЕТ-1 була підвищена в середньому в 1,5 рази та складала 8,94±0,4 пг/мл (норма 5,96±0,34 пг/мл; р<0,05), а вміст сумарних кінцевих ме­та­бо­літів NO був нижчим за норму в 1,5 рази та дорівнював 14,9±2,1 мкмоль/л (норма 25,6±1,8 мкмоль/л; р<0,05), особливо за рахунок NO3 (вміст метаболіту NO2 складав 7,3±0,71 мкмоль/л, що було менше норми в 1,5 рази, рівень NO3 - 7,7±0,31 мкмоль/л, тобто кратність зменшення стосовно норми складала 1,8 ра­зи; р<0,05). На функцію ен-дотелію у хворих молодого віку з коморбідною патологією, за нашими даними, мали негативний вплив підвищення рівня загального ХС та паління. У хворих з наявністю ЕДФ відмічалася схильність до вазоконстрикції. У хворих з ІМ в аннамнезі була виявлена дисфункція ендотелію, що обумовлено процесами ремоделювання судинного руслу, а значення ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилятації були істотно вищими за аналогічні у хворих без ІМ. Позитивна ко-реляція ендотелійзалежної вазодилятації і рівня ХС (r=+0,67) свідчила про тісний взаємозв’язок порушень ендотеліальної функції і атерогенезу. Наявність ЕДФ може бути несприятливим прогностичним фактором у відношенні розвитку ускладнень ІХС.

Включення в терапевтичний комплекс хворим молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС комбінації імунофану та L-аргініну позитивно впливало на клініко-лабораторні та інструментальні показники. Зіставлення результатів лікування хворих обох груп показало, що в основній групі прискорювалось зникнення клінічної симптоматики, пов’язаної з загостренням НАСГ, відносно групи зіставлення. Так, больовий синдром з локалізацією в правому підребер’ї у хворих групи зіставлення зникав на 8-9 день лікування, а у хворих основної групи- на 5-6-й; диспептичний синдром зменшувався або був відсутній у хворих групи зіс-тавлення на 11-12-й день, в основної групи на 5-6-й; астено-невротичний синдром зникав у пацієнтів групи зіставлення на 12-13-й, в основної групи - на 8-9-й день. Суб’єктивне почуття покращення стану хворих основної групи підтверджувалось даними об’єктивного обстеження: обкладення язика нальотом зникало на 2-3 добу; болісність при пальпації в правому підребер’ї та чутливість печінкового краю при пальпації - на 4-6-у добу; субіктеричність або блакітність склер – на 7-8 добу від початку лікування. Таким чином, застосування комбінації імунофану та L-аргініну у хворих основної групи сприяло прискоренню покращенню загального стану, значному зменшенню, в порівнянні з групою зіставлення, проявів астено-невротичного, больового і диспептичного синдромів. При порівнянні показників ЕхоКС у пацієнтів, які отримували комбінацію імунофану та L -аргініну, була виявлена чітка тенденція до зменшення розмірів ЛШ та достовірне покращення його скоротливої функції зі збільшенням ФВ (p<0,05). При цьому, у періоді диспансерного спостереження, коли хворі вживали комбінований фітозасіб кришталь, статистично значиме зростання ФВ спостерігалося також у хворих із задовільною систолічною функцією, а у 19 пацієнтів (27,3%) її величина досягла контрольного рівня. В цілому в основній групі ФВ на момент закінчення спостереження віро-гідно перевищувала вихідне значення (p<0,05). Окрім того, у хворих основної групи відзначалося зменшення значень КСР (p<0,05). У хворих групи зіставлення у віддалені терміни спостереження відмічалася лише помірна тенденція до покращення скоротливої функції ЛШ, яка проявлялася незначним зростанням ФВ з 48,9±1,9% до 52,4±1,9% (p>0,05). Наведені дані свідчать, що в цілому серце у хворих основної групи після завершення лікування запропонованим комплексом (іму-нофан+L-аргінін) працювало в більш економному режимі, в той час як в групі зіс-тавлення про­гре­сувало зниження скоротливості міокарда та ремоделювання ЛШ.

Застосування комбінації імунофану та L-аргініну сприяло пригніченню цитолітичних процесів у гепатоцитах: у хворих основної групи знизилась активність АлАТ в середньому в 2,1 рази до 0,70,02 ммоль/год л-1 (р<0,05); АсАТ в 2,3 рази до 0,49±0,01 ммоль/год л-1 (р<0,05); визначалася нормалізація рівня пря­мого білірубіну (3,2±0,4 мкмоль/л; р<0,05), рівень альбуміну мав тенденцію до підвищення (45,42±0,54 г/л; р<0,05). В той же час вказані показники у хворих групи зістав-лення змі­ню­валися менш значно. Так, після завершення лікування в більшості обстежених все ж таки залишалося вірогідне підвищення активності сироваткових амінотрансфераз відносно норми (р<0,05).

У хворих основної групи, які на фоні базисної терапії отримували імунофан та L-аргінін, рівень ХС знизився до 5,02±0,42 ммоль/л (р<0,05), ХС ЛПНЩ до 2,89±0,32 ммоль/л (р<0,05), підвищувався рівень ХС ЛПВЩ до 0,92±0,10 ммоль/л, ТГ знизились до 2,03±0,11 ммоль/л (р<0,05). При цьому призначення комбінації імунофану та L-аргініну сприяло нормалізації або покращенню біохімічних показників у більш короткий термін, що забезпечувало прискорення досягнення ремісії НАСГ. Застосування комбінації цих препаратів сприяло зниженню вмісту в крові прозапальних ЦК IL -1β – в 1,8-2,0 рази та ФНПα – в 1,6 разів з нормалізацією рівня протизапального (IL-4) ЦК. В основній групі хворих коефіцієнт IL-1β/IL-4 знизився в 1,7 разів і складав у середньому 0,49±0,02 (р<0,01), а в групі зіставлення залишалося суттєве його підвищення (в 1,6 разів відповідно до норми р<0,05).

Обстеження наприкінці лікування дозволило встановити, що в хворих основної групи в більшості випадків (63 особи - 91,3%) досягнута стійка клінічна ремісія або значне покращення стану здоров’я (6 пацієнтів - 8,7%); в групі зіставлення у 32 осіб (62,6%) досягнута стійка клінічна ремісія, у 19 (37,4%) – покращення суб’єктивного стану, але без вірогідного поліпшення лабораторних та інструментальних показників.

В періоді диспансерного нагляду для підтримки стану клініко-лабораторної ремісії 65 хворим (перша підгрупа) призначали фітозасіб кришталь з метою медичної реабілітації. Хворі другої підгрупи (55 чол.) отримували лише загальноприйняті засоби. Встановлено, що вживання фітозасобу кришталю впродовж 3 міс. у більшості хворих першої підгрупи (58 осіб-89,2%) забезпечувало збереження задовільного самопочуття, ліквідування проявів астено-невротичного синдрому, у 53 пацієнтів (81,5%%) - нормалізацію ендотеліальної функції та функціонального стану печінки. У цих осіб тривалість досягнутої клініко-лабораторної ремісії скла-дала 1 рік та більше (тривалість диспансерного нагляду), впродовж цього періоду лабораторні показники були близькі до нормальних значень. У другій підгрупі тривалість клініко-лабораторної ремісії впродовж 1 року відмічена у 22 (40,0%) хворих, тобто в 2,2 рази менше (р<0,05). У 9 (16,4%) хворих тривалість ремісії була впродовж 6 місяців, а у 24 (43,6%) пацієнтів не перевищувала 4 місяців.

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про доцільність та перспективність включення до комплексу лікування хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС комбінації імунофану та L-аргініну та використання в якості засобу медичної реабілітації комбінованого фітопрепарату вітчизняного виробництва кришталю.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуальної наукової задачі – встановлення особливостей клінічного перебігу сполученої хронічної патології – НАСГ в поєднанні з ІХС у хворих молодого віку, поглиблення уяв­лень щодо спільних ланок патогенезу цих двох захворювань, функціонального стану міокарда, ролі метаболічних та імунологічних порушень в розвитку даної коморбідної патології. Доведена ефективність лікування вказаної поєднаної патології з застосуванням комбінації імунофану та L-аргініну та медичної реабілітації з використанням вітчизняного комбінованого фітозасобу кришталю.

1. У хворих молодого віку з НАСГ у сполученні з ІХС мали місце астено-невротичний (96,0%), диспептичний (78,5%) та больовий абдомінальний синдром з локалізацією в правому підребер’ї (76,4%). Під час об'єктивного обстеження визначалися обкладення язика нальотом (82%), субіктеричність склер (48%) або ознака Високовича (19%), помірна гепатомегалія (100%), сонографічні ознаки жирової інфільтрації печінки: Ι ступінь стеа­тозу печінки спостерігався у 25%, ΙΙ – у 60%, ΙΙΙ – у 15% хворих.

2. В клінічній картині ІХС (стабільна стенокардія) у хворих молодого віку з НАСГ на тлі типових ангинозних нападів відмічалися кардіалгії, порушення ритму та провідності (49,1%). У 31,7% хворих було діагностовано І ФК стабільної стенокардії, у 68,3% – ІІ ФК з ознаками погіршення здатності міокарда до активного скорочення та порушення його релаксації.

3. У хворих молодого віку з хронічною коморбідною патологією у вигляді НАСГ, поєднаного з ІХС, до початку лікування виявлена наявність порушення ендотеліальної функції (підвищення концентрації ЕТ-1, зниження вмісту сумарних кінцевих метаболітів NO, особливо за рахунок NO3, р<0,05). Про тісний взаємозв’язок порушення ендотеліальної функції і атерогенезу свідчила позитивна кореляція між рівнем ЕТ-1 та індексом атерогенності (r=+0,67).

4. При біохімічному обстеженні у хворих молодого віку з загостренням НАСГ у спо­лученні з ІХС, спостерігалися гіпоальбумінемія, помірна гіпербілірубінемія, пере­важно за рахунок прямого білірубіну, збільшення показника ти­мо­лової проби, гіпертрансфераземія, в частині випадків - підвищення активності ЛФ та ГГТП, було також виявлено наявність дисліпідемії, збільшення атеро­генного потенціалу плазми. Відмічалася позитивна кореляція між рівнем ХС та ХС ЛПНЩ (r=+0,94), ХС і ХС ЛПДНЩ (r=+0,79).

5. У хворих з хронічною поєднаною патологією печінки та серця спосте-рігався дисбаланс вмісту про- та протизапальних ЦК у крові, що характеризувався суттєвим підвищенням концентрації прозапальних ЦК (IL-1ß та ФНПα) при помірному зростанні вмісту протизапального (IL-4) ЦК, а коефіціент IL-1ß/IL-4 в обстежених хворих зростав в 2,8-3,5 разів (р<0,01).

6. При застосуванні в комплексі лікування комбінації імунофану та L-аргініну у 91,1% хворих основної групи визначений позитивний ефект, який проявлявся у більш швидкій, ніж у хворих зі стандартною схемою лікування, нормалізації загального стану пацієнтів та досягнення стійкої клінічної ремісії. Запропонований комплекс лікування також обумовлював нормалізацію вмісту ЕТ-1, під­вищення продукції NO, змен­шення проявів цитолізу, атерогенного потенціалу плазми, нормалізацію вмісту альбуміну, зниження вмісту в крові проза­па­ль­них ЦК IL -1ß, ФНПα) з нор­ма­лі­зацією рівня протизапального (IL-4) ЦК в сироватці крові. Водночас аналогічні біохімічні та імунні показники у хворих групи зіставлення мали менш значну позитивну динаміку (р<0,05).

7. Застосування при проведенні медичної реабілітації вітчизняного комбінованого фітозасобу кришталю у хворих на НАСГ у сполученні з ІХС, сприяло достовірному покращенню самопочуття, зменшенню проявів астено-невротичного синдрому та збереженню тривалості досягнутої клініко-лабораторної ремісії у 89,2% осіб впродовж 1 року (тривалість диспансерного нагляду); в той же час у хворих, які не отримували кришталь, ремісія впродовж 1 року відмічалася тільки в 40% випадків, тобто в 2,2 рази рідше.

##### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оцінки стану хворого та прогнозування перебігу НАСГ у сполученні з ІХС, поряд з загально клінічними методами обстеження, слід визначати ступінь порушення функціонального стану печінки (АлАТ >2,0 ммоль/год л-1; АсАТ > 2,2 ммоль/год л-1; ГГТП>1,5 ммоль/г·л-1), ліпідного спектру крові (ХС>1,4 ммоль/л), ендотеліальної функції (ЕТ-1>1,2 пг/мл), вмісту продуктів оксиду азоту (NО2+NО3<1,6 мкмоль/л), балансу про- та протизапальних цитокінів (1β>2,7; ФНПα >3,2; IL-4>1,6 пг/мл).

2. Для оптимізації лікування хворим молодого віку з загостреннями НАСГ у сполученні з ІХС слід рекомендувати включення до терапевтичного комплексу комбінації імунофану та L-аргініну. Імунофан доцільно вводити по 1,0 мл 0,05% розчину 1 раз на добу внутрішньом’язово через день, 10 ін’єкцій поспіль; L-аргінін призначати по 1 пігулці (500 мг) 3 рази на день за 30-40 хв. до їжі впродовж 1 міс., що сприяє усуненню функціональних порушень печінки, міокарда, метаболічних і імунних зсувів та клінічній ремісії в раніший термін.

3. Збереження негативних тенденцій клінічних, метаболічних та імунних показників у хворих молодого віку з розглянутою коморбідною патологією, за даними динамічних спостережень, потребує проведення медичної реабілітації з призначенням вітчизняного комбінованого фітозасобу кришталю по 15-20 крапель два рази на день за 30 хвилин до їжі впродовж 12 тижнів поспіль.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Шевченко Л.Н. Ливенциале форте в коррекции липидного обмена у больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца на фоне хронического гепатита / Л.Н.Шевченко, Л.Н. Иванова // Український медичний альманах. - 2006. – Т. 9, № 6. - С. 161-162. (*особисто здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних та сформульовані висновки статті*) .

2. Бирюков А.А. Комплексное обследование пациентов молодого возраста для ранней диагностики ишемической болезни сердца / А.А. Бирюков, Л.Н. Шевченко // Український медичний альманах.- 2007.- Т. 10, № 3.- С.104-105. (*особисто здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних та сформульовані висновки статті*).

3. Шевченко Л.М. Функціональні особливості міокарду у хворих молодого віку на ішемічну хворобу серця в сполученні з хронічним неалкогольним гепатитом / Л.М. Шевченко // Український медичний альманах. - 2008.- Т. 11, № 1. - С. 217-219.

4. Іванова Л.М. Клініко-біохімічні показники у хворих молодого віку на хронічний неалкогольний гепатит в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Л.М.Іванова, Л.М.Шевченко // Український медичний альманах. - 2008. – Т. 11, № 1 - С. 219-221. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічніко-інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

5. Иванова Л.Н. Применение глутаргина и артишока экстракта Здоровье у больных молодого возраста с хроническим неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л.Н. Иванова, Л.Н. Шевченко // Український медичний альманах. - 2008. – Т. 11, № 5. – С. 69-71. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

6. Шевченко Л.Н. Эффективность фитопрепарата кришталь в медицинской реабилитации больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца на фоне неалкогольного стеатогепатита / Л.Н.Шевченко, Л.Н. Иванова // Український медичний альманах. - 2008. – Т. 11, № 6 - С. 191-193. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

7. Шевченко Л.М. Особливості клінічної картини у хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом в сполученні з ішемічною хворобою серця / Л.М.Шевченко //Український медичний альманах. - 2009. Т.12.- № 2. – С. 291-292.

8. Иванова Л.Н. Показатели системы пероксидации и антиоксидантой защиты при использовании препарата рибоксин в комплексном лечении больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническими гепатитами невирусного генеза / Л.Н.Иванова, Л.Н. Шевченко // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009.- Т. 4, № 1. – С. 54-57. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

9. Шевченко Л.М. Клініко-патогенетичні особливості неалкогольного стеатогепатиту в сполученні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку / Л.М. Шевченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 1. – С. 14-17.

10. Шевченко Л.М. Використання фітозасобу кришталь в медичній реабілітації хворих з неалкогольним стеатогепатитом в сполученні з ішемічною хворобою серця / Л.М. Шевченко // Фітотерапія. – 2009. - № 1. - С. 44-47.

11. Іванова Л.М. Клініко-біохімічні показники у хворих молодого віку на хронічний неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з ішемічною хворобою серця / Л.М.Іванова, Л.М. Шевченко // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики / Київ; Луганськ, 2008.- Вип.15.- С.246-251. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

12. Шевченко Л.Н. Эффективность комбинации имунофана и L-аргинина в лечении больных стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца в молодом возрасте / Л.Н. Шевченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2008.- Вип. 5-6 (86-87).- С. 354-360.

13. Шевченко Л.М. Вплив комбінації імунофану та L-аргініну на цитокіновий профіль та вміст метаболітів оксиду азоту у крові хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з ішемічною хворобою серця / Л.М. Шевченко, Л.М. Іванова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2009. – Вип. 1-2 (88-89).- С. 484-492. (*здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних*).

14. Шевченко Л.М. Стан кардіогемодинаміки у хворих молодого віку з хронічним неалкогольним гепатитом в сполученні з ішемічною хворобою серця / Л.М.Шевченко, Л.М.Іванова // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2009. - Вип.16. - С. 399-404. (здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних).

15. Иванова Л.Н. Метаболическая терапия препаратом L-аргініном в комплексном лечении больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании хроническими гепатитами невирусного генеза / Л.Н.Иванова, Л.Н. Шевченко // Проблеми праці та соціальних технологій у промисловому регіоні: теорія та практика: матеріали Міжнародної наукової практичної конференції 5-6 грудня 2008 рік. – Луганськ. – С. 340-343. (здобувачкою проведений інформаційний пошук, клінічні та інструментальні дослідження, статистична обробка, аналіз отриманих даних).

16. Позитивне рішення про видачу патенту України на корисну модель, МПК (2006) А61К 35/26 Спосіб лікування не­алкогольного стеатогепатиту імунофаном у хворих молодого віку з ішемічною хво­ро­бою серця / Шевченко Л.М.; заявник Луганський державний медичний університет. – заявка № U200901186; від 13.02.2009.

17. Позитивне рішення про видачу патенту України на корисну модель, МПК (2006) А61К 35/26 Спосіб медичної реабілітації неалкогольного стеатогепатиту у хворих з ішемічною хворобою серця / Шевченко Л.М.; заявник Луганський державний медичний університет. – заявка № U200901187; від 13.02.2009.

18. Шевченко Л.Н. Клинические проявления у пациентов молодого возраста с ишемической болезнью сердца и хронической патологией печени / Л.Н. Шевченко // Вклад молодих вчених в розвиток медичної науки і практики: матеріали науково-практичної конференції (Харків, 13 листопада 2007 р.). – Харків, 2007.- С.27-28.

19. Шевченко Л.М. Рівень прозапальних цитокінів та показники ліпопероксидації у хворих молодого віку з ішемічною хворобою серця, поєднаною із стеатогепатозом / Л.М. Шевченко [«Актуальні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації»], (Київ. 25-26 квітня, 2007 р.) // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 3. - С.118.

20. Иванова Л.Н. Динамика показателей системы мононуклеарных фагоцитов в комплексном лечении больных молодого возраста с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим гепатитом невирусного генеза при применении рибоксина / Л.Н.Иванова, Л.Н.Шевченко [«Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH- інфекції»], (Київ, 25-26 листопада 2008 р.) // Імунологія та алергологія.- 2008.- № 3. – С. 54.

21. Шевченко Л.М. Клінічна характеристика неалкогольного стеатогепатиту в сполученні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку, що мешкають в екологічно несприятливому регіоні / Л.М.Шевченко [“Сучасні екологічні проблеми України”], (Луганськ, 9 грудня 2008 р.) // Український медичний альманах. - 2008. - № 6. - С.167.

22. Шевченко Л.М. Клініко-патогенетичні особливості неалкогольного стеатогепатиту в сполученні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку / Л.М. Шевченко // Хвороби печінки в клінічній практиці: матер. науково-практичної конференції (Харків, 26-27 березня 2009 р.). – С.43.

23. Шевченко Л.М. Клінічні особливості сполученої патології у хворих молодого віку / Л.М. Шевченко // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров’ю: матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції (26-27 березня 2009 року м. Луганськ). – С. 112.

24. Використання препаратів імунофан та L-аргінін у хворих молодого віку на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з ішемічною хворобою серця: інформаційний лист № 2 / Центр науково-технічної і економічної інформації. – Луганськ, 2009. – 2 с.

**АНОТАЦІЯ**

**Шевченко Л.М**. **Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з ішемічною хворобою серця. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. Луганський державний медичний університет, Луганськ, 2009.

У дисертації узагальнені дані комплексного клініко-лабораторного обстеження 120 хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у сполученні з ішемічною хворобою серця (ІХС) у віці від 18 до 45 років. Встановлена патогенетична роль імунних зсувів ( суттєве підвищення в крові концентрації прозапальних цитокінів IL -1β та ФНПα при помірному зростанні рівня протизапального цитокіну IL-4 цитокінів) і метаболічних розладів (гіпербілірубінемія, гіпертрансфераземія, гіпоальбумінемія, збільшення показника тимолової проби, підвищення активності ЛФ та ГГТП, наявність дисліпідемії, збільшення атерогеного потенціалу плазми) при загостренні хронічного патологічного процесу у печінці. Виявлена взаємозалежність між підвищенням вмісту ЕТ-1, зниженням вмісту сумарних кінцевих ме­та­бо­літів NO, особливо NO3, та індексом атерогенності. Патогенетично обгрунтовано доцільність використання комбінації імунофану та L-аргініну в комплексній терапії хворих на НАСГ у сполученні з ІХС. Відмічено прискорення відновлення біохімічних, імунологічних та інструментальних показників, що в клінічному плані проявлялося в досягненні стійкої повноціної ремісії захворювання. У хворих із хронічною коморбідною патологією серця та печінки було доцільним проведення медичної реабілітації з використанням сучасного комбінованого фітозасобу кришталю.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, клініка, патогенез, лікування, реабілітація, імунофан, L-аргінін, кришталь.

**АННОТАЦИЯ**

**Шевченко Л.Н. Клинико-патогенетические особенности, лечение и медицинская реабилитация больных молодого возраста с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца. –** Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Луганский государственный медицинский университет, Луганск, 2009.

Диссертация посвящена изучению клинико-патогенетических особенностей неалкогольного стаеатогепатита (НАСГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) у больных молодого возраста. Обследовано 120 больных с НАСГ в сочетании с ИБС; контрольная группа составила 36 практически здоровых пациентов. У больных с хронической коморбидной патологией сердца и печени закономерно выявлялись астеноневротический, болевой абдоминальный диспептический, кардиальный синдромы. При объективном обследовании установлено наличие обложенности языка (82%), субиктеричности (48,3%), или голубизны склер (19,2%), умеренная гепатомегалия (100%), сонографические признаки жировой инфильтрации печени: стеатоза Ι степени у 25%, ΙΙ степени – у 60%, ΙΙΙ степени – у 15% больных. Клиническая картина ИБС характеризовалась наличием кардиалгий на фоне типичных ангинозных приступов, нарушения ритма и проводимости сердца. У 31,7% пациентов диагностировано Ι ФК стабильной стенокардии, у 68,3% – ІІ ФК с признаками ухудшения способности активного сокращения миокарда и нарушением релаксации. У обследованных больных выявлена эндотелиальная дисфункция с повышением концентрации эндотелина - 1 (ЭТ-1), снижением содержания суммарных конечных метаболитов оксида азота (NO), особенно за счет NO3. О тесной взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и атерогенеза свидетельствовала положительная корреляция между уровнем ЭТ-1 и индексом атерогенности (r=+0,67). При биохимическом исследовании наблюдалась гипоальбуминемия, умеренная гипербилирубинемия, преимущественно за счет прямого билирубина, гипертрансфераземия, повышение показателя тимоловой пробы, а у части пациентов-также активности щелочной фосфатазы и ГГТП. Исследования нарушений липидного обмена у больных молодого возраста с НАСГ в сочетании с ИБС выявило наличие дислипидемии, повышение атерогенного потенциала плазмы. Отмечалась положительная корелляция между уровнем общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (r=+0,94), ХС и ХС липопротеидов очень низкой плотности (r=+0,79). У больных с сочетанной патологией наблюдался дисбаланс уровня про- и противовоспалительных цитокинов (ЦК) в крови, что характеризовалось существенным повышением концентрации провоспалительных ЦК (IL -1β та ФНПα;) при умеренном увеличении уровня противовоспалительного (IL-4) ЦК.

Разработаны рациональные подходы к лечению и медицинской реабилитации больных молодого возраста с НАСГ в сочетании с ИБС, с включеним в терапевтический комплекс комбинации имунофана и L-аргинина, а при проведении медицинской реабилитации– современного отечественного фитопрепарата кришталя, что обеспечило достижение стойкой клинической ремиссии, уменьшение частоты обострений НАСГ, а в патогенетическом плане – восстановление иммунного и метаболического гомеостаза. При этом прослеживалась нормализация содержания в крови ЭТ-1, билирубина, показателя тимоловой пробы, ликвидация проявлений цитолиза и холестаза. У больных основной группы на момент завершения лечения уменьшился атерогенный потенциал плазмы. Предложенная терапия способствовала снижению содержания в крови провоспалительных ЦК (IL -1β и ФНПα; р<0,01) о нормализации уровня противовоспалительного ЦК (IL -4). У больных группы сопоставления, которая получала только традиционную терапию, нередко сохранялись нарушения имунного и метаболического гомеостаза.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, клиника, патогенез, лечение, реабилитация, имунофан, L-аргинин, кришталь.

**SUMMARY**

**L.M.Shevchenko. Clinical-pathogenetic peculiarities, treatment and rehabilitation of young patients on nonalcoholic steatohepatitis together with ischemic heart disease. -**Manuscript.

The dissertation on reception of a scientific degree of the candidate of medical sciences behind a speciality 14.01.02 - internal diseases. Lugansk State Medical University, Lugansk, 2009.

In the dissertation generalizes information about 120 patients on nonalcoholic steatohepatitis(NASH) combined with ischemic heart disease(IHD) aged from 18 to 45. Established the pathogenetic role of immune (increase of proflammotory IL-1ß and TNFα in the blood and moderate increase of antiflammotory IL-4 citokins) and metabolic (hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia, the increase of thymolum test index, hypertranferase, active increase of LF and GGTP, presence of dyslipidemia, increase of atherogenous plasma potential) disfunctions at pathological process aggravation in the liver. There is interrelation of the ET-1 increase, decrease of ending methabolititis NO content, especially NO3 and index of atherogenus. Proved the expediency to use the combined with IHD. Marked the acceleration regeneration of biochemical, immunological and clinical tests, which in clinical research has become the permanent remission of the disease. The patients on chomorbid pathology are needed the medical rehabilitation using the modern crystal phytopreparation.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, clinic, pathogenesis, treatment, rehabilitation, immunofan, L-arginin, crystal.

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