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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ім. П.Л. ШУПИКА**

**БЕСЕДІНА Анна Сергіївна**

УДК 616.36+616.61)-008.64-036-06:616.12-008.46]-08

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Київ – 2008**

Дисертацією є рукопис

# Робота виконана у Львівському національному медичному університеті

# імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **ЗАРЕМБА Євгенія Хомівна,** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, факультет післядипломної освіти, кафедра сімейної медицини, професор кафедри

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **ЧОПЕЙ Іван Васильович,**

Ужгородський національнийний університет МОН України, факультет післядипломної освіти, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини, Заслужений лікар України

доктор медичних наук, професор **ШВЕД Микола Іванович,**

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедривнутрішньої медицини, Заслужений діяч науки і техніки України

Захист відбудеться “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_ 2008 р. о \_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.06 при Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

##### Автореферат розісланий “ \_\_\_\_ “ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради,**

**кандидат медичних наук, доцент Т.М. Бенца**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Середня тривалість життя та стан здоров’я населення викликають за останні роки все більшу тривогу. Особливої уваги заслуговує хронічна серцева недостатність (ХСН) – медико-соціальна проблема в Україні, внаслідок своєї поширеності, важкості, прогресуючого перебігу та несприятливого прогнозу. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХСН серед дорослого населення становить 1-5%, а в осіб старше 65 років – до 10%. Близько половини пацієнтів з даною патологією помирає протягом 5 років, а при тяжкій стадії ХСН смертність становить 50% протягом найближчого року (Л.Г. Воронков, 2004; Ю.Н. Беленков и соавт., 2005; Г.В. Яновский, Л.В. Паращенюк, О.И. Семененко, 2006).

Соціальне значення ХСН визначається значними витратами – до 2% від загальних коштів, призначених для системи охорони здоров’я. Дві третини цієї суми припадають на стаціонарне лікування пацієнтів, госпіталізованих з приводу декомпенсації кровообігу. Інвалідність, спричинена ішемічною хворобою серця (ІХС), посідає серед хворих працездатного віку друге місце у структурі первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу і становила у 2005 році 32,1% загальної первинної інвалідності. Однією з причин інвалідності при ІХС є серцева недостатність [А.В. Іпатов та співавт., 2006].

Прогресування ХСН найчастіше зумовлене недостатністю заходів вторинної профілактики. Пацієнти з ХСН ІІБ-ІІІ стадії, за класифікацією Стражеско-Василенко, ІІІ-ІV функціонального класу за NYHA потребують тривалого лікування комбінацією 4-х і більше препаратів, що може спричинити шкідливий вплив на інші органи, особливо на функцію шлунково-кишкового тракту та нирок [Г.А. Сидоренко и соавт., 2006].

Усе вищевикладене вказує на необхідність розробки нових методів лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом. Спрямований вплив на генерацію NО може бути перспективним засобом профілактики негативних наслідків гіпоксичних станів, зокрема інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) (Н.М. Кургалюк, Т.М. Мишуніна, 2003; С.С. Паршина и соавт., 2006). З оксидом азоту (II), що міститься в лікарських засобах і вивільняється в процесі їх метаболізму, пов'язують механізм дії деяких кардіоваскулярних препаратів, зокрема органічних нітратів. Фармакологічна корекція дефіциту NO досягається застосуванням вазодилататорів типу нітрогліцерину в якості донорів оксид азоту або L-аргініну як вихідної сполуки, в процесі метаболізму якої в організмі утворюється NO (О.В. Геруш, О.Ю. Дудчак, І.І. Геруш, 2004; Т.А. Золотарева, 2004).

Магнітне поле невеликої індукції стимулює процеси тканинного дихання, змінюючи співвідношення вільного та фосфорильованого окислення в дихальному ланцюгу (С.М. Зубкова, 2006). Магнітні поля виконують роль структурних антиоксидантів і попереджають пошкодження клітинних структур активними формами кисню і розвиток оксидативного стресу. Магнітотерапія відзначається безпечністю, ефективністю, економічністю, характеризується широким спектром дії (регенераційною, гемодинамічною, імуномодулюючою) (О.Ю. Молчко, 1997; Г.А. Тимченко, 2004; П.В. Лужков и соавт., 2006).

Усе вищевикладене обґрунтовує мету і завдання дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького «Вплив професійних шкідливостей на клінічний перебіг, систему імунітету, зсідання крові та фібриноліз у хворих з гострими формами ІХС працездатного віку» (№ держ. реєстрації 0101U009230).

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом шляхом застосування комплексної терапії з використанням гепатопротектора глутаргіну і проведенням магнітотерапії на основі дослідження системи гемостазу, імунної реактивності організму, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту в пацієнтів з різними стадіями важкості захворювання.

**Завдання дослідження**

1. Вивчити клініко-патогенетичні особливості формування хронічної серцевої недостатності із гепаторенальним синдромом на основі клініко-лабораторних та інструментальних досліджень в залежності від тяжкості перебігу захворювання та віку хворих.
2. Дослідити показники ліпідного спектру крові, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, імунологічної реактивності організму, системи зсідання крові та патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції на основі вивчення показників ендотеліну-1 у хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом.
3. Розробити методику комплексного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом з використанням гепатопротектора глутаргіну та магнітотерапії, направлену на покращання клінічного стану з корекцією антиоксидантних, імунологічних і гемокоагуляційних порушень.
4. Оцінити клінічну ефективність комплексного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом з використанням глутаргіну та магнітотерапії в залежності від важкості перебігу захворювання.
5. Визначити особливості ліпідного спектру крові, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, імунну реактивність організму та активності зсідання крові у хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом при комплексному лікуванні з використанням глутаргіну і проведенням магнітотерапії в залежності від тяжкості перебігу захворювання.

**Об’єкт дослідження.** Хворі на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом (115) віком від 39 до 84 років, серед яких було 83 чоловіки та 32 жінки, і 25 практично здорових осіб.

**Предмет дослідження.** Динаміка клініко-анамнестичних даних, результатів клінічних і біохімічних лабораторних, а також інструментальних (ЕКГ та ЕхоКГ) досліджень, показників ліпідного спектру крові, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, системи зсідання крові та імунної реактивності організму в хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом під впливом різних програм лікування.

**Методи дослідження.** Хворим проводили клінічні дослідження крові та сечі, біохімічне дослідження крові, ЕКГ, ЕхоКГ за загальноприйнятими методиками.

Показники ліпідного обміну оцінювали за рівнем загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА). Вміст ХС ЛПНЩ вираховували за формулою W.T. Friedewald, КА - за формулою А.М. Климова.

Стан системи вільнорадикальних окислювальних реакцій у сироватці крові вивчали за ступенем інтенсивності ПОЛ; вмістом малонового диальдегіду (МДА); системи антиоксидантного захисту організму - за активністю каталази та СОД.

Показники системи гемостазу вивчали за автокоагуляційним тестом (Беркард та ін., 1937).

Стан системи імунітету оцінювали на основі кількісного визначення субпопуляцій лімфоцитів непрямим флюоресцентним методом (В.В. Пінчук, 1990), використовуючи моноклональні антитіла до CD3, СD4, CD8, CD19, CD16 антигенів лімфоцитів; вміст імуноглобулінів (Ig A, M, G) визначали методом радіальної імунодифузії в гелі (І. Mancini et al., 1965), визначали циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) (Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферова, 1981). Визначення ендотеліну-1 проводили імуноферментним методом.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили на пер­сональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel 2000, достовірність статистичних показників визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведено комплексне дослідження перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, системи зсіданні крові та імунологічної реактивності організму у хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом.

Досліджена динаміка перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, показників системи зсідання крові та імунологічної реактивності організму в хворих на хронічну серцеву недостатність у процесі загальноприйнятої (базисної) терапії та комплексного лікування з використанням глутаргіну та гіпо-гіпермагнітного поля.

Доведено, що комплексне лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом з використанням глутаргіну та магнітотерапії, згідно розробленої нами методики, ефективніше, ніж загальноприйнята терапія. Воно сприяє нормалізації ліпідного спектру крові, перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, стимулює імунну реактивність організму, покращує функцію системи зсідання крові.

Доказано, що запропонована нами методика комплексного лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом, особливо при поєднаному вживанні глутаргіну і проведенні магнітотерапії на фоні базисної терапії, значно покращує клінічні результати лікування, дозволяє зменшити добову дозу медикаментозних препаратів.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропонований новий підхід до підвищення ефективності лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом шляхом застосування гепатопротектора глутаргіну та магнітотерапії. За результатами даного дослідження видано інформаційний лист.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в лікувальний процес 1-го, 2-го, 3-го, 4-го терапевтичних відділень Львівського обласного госпіталю інвалідів війни та репресованих імені Юрія Липи, терапевтичного відділення Луцької міської клінічної лікарні, кардіологічного та інфарктного відділень комунальної міської лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі сімейної медицини та кафедрі терапії № 2 факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провела інформаційно-патентний, літературний пошук, сформулювала мету, завдання дослідження, здійснила розробку основних теоретичних і практичних положень дисертаційного дослідження. Розробила методику обстеження хворих, сформувала групи спостереження, провела клінічне обстеження. Дисертант приймала участь у виконанні лабораторних досліджень пацієнтів, провела статистичну обробку отриманих результатів.

Автором проведено узагальнення результатів дослідження, сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації, підготовлені публікації, результати роботи впроваджені в практику.

**Апробація результатів науково-дослідницької роботи.** Основні положення роботи викладені та обговорені на конференції лікарів-інтернів (Львів, 2004); конференції студентів та молодих науковців з міжнародною участю (Львів, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Вітчизняний гепатопротектор «Глутаргін» - досвід та перспективи застосування» (Харків, 2005); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сімейна медицина в Україні – наукові розробки та практика впровадження” (Київ, 2006); науково-практичній конференції «Здоров’я та довголіття» в рамках виставок ГалМед-2006 та ГалМед-2007 (Львів, 2006, 2007), науково-практичній конференції за міжнародною участю - здоров’я та довголіття “Фітотерапія як природний фактор оздоровлення” (Луцьк, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 3 – в наукових фахових журналах (1 – одноосібна), рекомендованих ВАК України, інформаційний лист, 4 тези.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 151 сторінках комп’ютерного тексту. Складається із вступу, огляду літератури, п’яти розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел літератури.

Текст ілюстрований 15 таблицями та 13 рисунками. Список літератури містить 276 вітчизняних і 91 іноземних джерел.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

 **Матеріал і методи дослідження.** Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань було обстежено 115 хворих з ознаками хронічної серцевої недостатності (ХСН) та гепаторенального синдрому, серед яких було 83 (72,17%) чоловіки і 32 (27,83%) жінки (середній вік 63,31±10,42). Робота виконана на базі кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

 Відповідно до поставлених завдань пацієнти були розподілені на групи:

І група – 33 особи з гепаторенальним синдромом, поєднаним з ХСН, які одержували тільки традиційну базисну терапію з приводу хронічної серцевої недостатності (сечогінні середники, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, в-адреноблокатори, нітрати, метаболічні препарати).

ІІ група – 57 пацієнтів, яким на фоні базисної терапії довенно крапельно вводили глутаргін (по 10 мл 40% розчину на 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду зі швидкістю 50-60 крапель за хвилину, один раз на добу протягом 7 днів). Через тиждень переходили на таблетовану форму препарату (по 500 мг 3 рази на день протягом 7 днів).

ІІІ група - 25 осіб із гепаторенальним синдромом і ХСН, яким на фоні базисної терапії та введення глутаргіну проводили 10 сеансів (тривалістю 30 хв.) терапії гіпо-гіпермагнітним полем згідно методики, розробленої працівниками ЛНМУ ім. Данила Галицького (Є.Х. Заремба, Є.М. Панасюк, В.І. Бабич, 1992). Використовували 4 пари кілець Гельмгольца, намотаних по периметру поверхонь кімнати (стіни, підлога, стеля). Три пари кілець після підключення до них джерела струму ослаблювали природне геомагнітне поле в 100 разів. Після перебування в ньому хворим протягом 10-15 хв проводили другий етап магнітотерапії – впливом змінним магнітним полем. Для створення останнього до низькочастотного генератора підключали четверту пару кілець Гельмгольца. Частоту магнітного поля змінювали у «стимулюючому» режимі: 5, 8, 13 Гц. Проводили по одній процедурі магнітотерапії в день між 11.00 та 13.00.

Контрольна група - 25 практично здорових осіб.

Діагноз ХСН встановлювали згідно рекомендацій Українського наукового товариства кардіологів (2005), рекомендацій Американської асоціації з вивчення серця (1999) та Європейського товариства кардіологів (2000). У дослідження включались особи із фракцією викиду ≤50%.

Гепаторенальну недостатність діагностували на підставі клінічних даних, лабораторних показників (проводили клінічне дослідження крові і сечі, біохімічне дослідження крові), інструментальних досліджень (УЗД).

Згідно класифікації ХСН Стражеска-Ланга-Василенка (1935), ІІА стадію СН виявлено у 29 (25,22%) хворих, ІІБ – у 61 (53,04%), ІІІ-ю – у 25 (21,74%) (рис. 2.1).У 42 (36,52%) пацієнтів виявлена артеріальна гіпертензія, 17 хворих (14,78%) перенесли інфаркт міокарда, у 23 (20,87%) спостерігалась перманентна фібриляція передсердь. Із супутніх захворювань у 25 (21,74%) виявлено хронічний бронхіт; у 50 (43,48%) - сечокам’яну хворобу; у 23 (20,0%) - різного ступеня ожиріння.

**Результати дослідження та їх обговорення**.Серед скарг при поступленні хворих у стаціонар домінувала симптоматика декомпенсації кровообігу, зокрема задишка та відчуття нестачі повітря (в стані спокою у 48,94% пацієнтів, при мінімальному навантаженні – у 73,40%, при помірному навантаженні – у 100,0%), часте сечевипускання (у 32,17% хворих), зменшення кількості добової сечі (у 73,04%), набряки (у 93,04%), асцит (у 27,39%), наявність рідини в плевральних порожнинах (у 13,91%).

Із симптомів ураження гепатобіліарної системи при госпіталізації виявлено скарги на важкість у правому підребер’ї (у 66,09% хворих), ознаки астенії (у 100,0%), жовтяницю (у 43,6%), збільшення розмірів печінки (у 72,53%).

При лабораторному дослідженні у хворих виявили підвищення рівня загального білірубіну (ЗБ), рівень якого у хворих із ІІІ ст. СН перевищував рівень ЗБ при ІІА ст. СН на 26,07%, р<0,01; трансаміназ (АсАТ – 0,58±0,07 у хворих ІІ ст. СН і 0,82±0,07 при ІІІ ст. СН - норма від 0,1 до 0,45 ммоль/л; АлАТ- 1,12±0,11 і 1,53±0,14 при нормі від 0,1 до 0,68 ммоль/л), креатиніну (на 40,88%; р<0,01), сечовини (на 17,3%; р<0,05), лактатдегідрогенази (на 19,79%; р<0,01), г-глутамілтранспептидази (на 23,76%; р<0,01) та лужної фосфатази (на 21,04%; р<0,01). Рівень цих показників підвищувався в міру наростання СН та погіршання загального стану хворих. Збільшення рівня ендотеліну-1 складало при ІІ А ст. СН 1,2±0,03 пмоль/л (р<0,001), при ІІІ ст. СН – 1,5±0,05 пмоль/л (р<0,001).

При аналізі показників ліпідного спектру крові у хворих на ХСН із гепаторенальним синдромом до лікування виявлено підвищення, у порівнянні з показниками здорових осіб, рівня ЗХС (в середньому на 28,6%); ХС ЛПНЩ (на 21,0%) і коефіцієнта атерогенності (на 63,7%). Вміст ХС ЛПВЩ був зниженим на 28,5%, що на фоні підвищення рівня ХС ЛПНЩ викликало підвищення рівня коефіцієнта атерогенності.

Перед лікуванням в усіх трьох групах хворих встановлено зростання активності ПОЛ, про що свідчило підвищення рівня МДА, в середньому, на 16,6%; ІАОА – на 16,0%. Зазначені зміни виявлено на фоні зниження антиоксидантного захисту (АОЗ), що підтверджено підвищенням активності каталази, в середньому, на 34,2% та зниженням рівня СОД – на 36,1%, у порівнянні з нормальними величинами.

Дослідженнями імунної реактивності організму у хворих на ХСН із ГРС встановлено розбалансованість та автоагресією імунного гомеостазу, які, можливо, й є патогенетичними факторами ризику виникнення та характеру перебігу захворювань серця в поєднанні з гепаторенальною дисфункцією. Лімфопенія порівняно з показниками здорових осіб становила 28,6% у хворих із СН ІІА ст. і 44,6% - при СН ІІІ ст. Показники Т-лімфоцитів (CD3+) були відповідно нижчими на 33,83% і 45,2%. У порівнянні з контрольними величинами відмічено достовірне зниження рівня Т-хелперів (CD4+) (на 30,69% при СН ІІА ст. і на 44,32% при СН ІІІ ст.) при відсутності достовірного (р>0,05) зниження рівня Т-супресорів (CD8+). Спостерігалась активація гуморального імунітету: підвищення рівня ЦІК на 30,6% при СН ІІА ст. і на 48,2% при СН ІІІ ст.; IgA на 30,28% і 36,5% та IgG – на 24,85% і 36,0% відповідно.

До лікування показники загального білірубіну, білкового обміну, функціонування печінки та нирок між окремими групами хворих достовірно не відрізнялись.

У хворих на ХСН із ГРС виявлені порушення балансу між окремими ланками системи гемостазу: підвищення активності коагулянтної і зниження антикоагулянтної та фибринолітичної ланок.

Встановлено скорочення протромбінового часу на 29,01% (р<0,02) при ішемічній хворобі і на 28,21% (р<0,01) – при ревматичних вадах серця; протромбінового індексу на 22,04% (р<0,05) і 21,74% (р<0,05) відповідно. Про зростання активності коагулянтного гемостазу свідчило підвищення, у порівнянні з даними здорових осіб, рівня фібриногену на 24,01% (р<0,05) у пацієнтів з ІХС і на 26,7% (р<0,01) – при ревматичних вадах серця.

У обстежуваних пацієнтів рівень антитромбіну ІІІ до лікування був знижений, у порівнянні з показниками здорових осіб, на 27,3% (р<0,01) при ІХС і на 26,9% (р<0,01) – при ревматичних вадах. Зниження спонтанного фібринолізу склало 32,56% (р<0,01) при ІХС і 31,52% (р<0,01) – при ревматичних вадах серця.

Дослідження результатів лікування свідчать про позитивні зміни в усіх трьох групах хворих, проте комплексне лікування у ІІ-й і особливо в ІІІ-й групах було ефективнішим, ніж у першій. Так, після загальноприйнятого лікування в стані спокою задишку відмічено у 18,2% хворих (до лікування вона спостерігалась у 48,5%), після комплексної терапії з використанням глутаргіну – у 7,5% (до лікування у 47,5%), при застосуванні глутаргіну та проведенні МТ – у 2,4% (до лікування у 47,61%). Значно частіше у пацієнтів усіх 3-х груп спостерігалась задишка при фізичному навантаженні: після мінімального навантаження (ходьба по палаті) при загальноприйнятій терапії задишка відмічена у 27,3% пацієнтів, при застосуванні глутаргіну – у 15,0%, при комбінації глутаргіну з МТ – у 11,4%. При помірному навантаженні після загальноприйнятої терапії майже у половини (45,5%) хворих було відмічено задишку, при застосуванні глутаргіну – у 17,5%; після комплексного лікування з використанням глутаргіну та проведенням МТ на фоні базисної терапії – у 14,3%.

Після проведеного лікування покращала функція печінки, доказом чого було зменшення кількості випадків гепатомегалії та жовтяниці. Після загальноприйнятої терапії кількість хворих із ознаками гепатомегалії зменшилась на 42,4% (р<0,001), жовтяниці - на 27,3% (р<0,01). У ІІ-й групі хворих кількість випадків гепатомегалії зменшилась, у порівнянні з даними до лікування, на 55,5% (р<0,001), жовтяниці – на 37,5% (р<0,01). Після комплексної терапії із застосуванням глутаргіну та проведенням магнітотерапії кількість випадків гепатомегалії зменшилась на 59,5% (р<0,001), жовтяниці – на 40,5% (р<0,001).

Проведення комплексного лікування у хворих з використанням глутаргіну (ІІ група) та глутаргіну в поєднанні з магнітотерапією (ІІІ група) сприяло достовірній динаміці показників ліпідного спектру крові, спостерігалось достовірне зниження концентрації ЗХС і ХС ЛПНЩ, у порівнянні з даними до лікування, у ІІ-й (р<0,01) і в ІІІ-й (р<0,001) групах. Вміст ХС ЛПВЩ перевищив показники до лікування на 23,58% (р<0,01) після курсу глутаргіну та на 32,86% (р<0,001) після лікування глутаргіном в комбінації з магнітотерапією. Коефіцієнт атерогенності знизився відповідно на 43,78% (р<0,001) і 56,74% (р<0,001).

Після комплексного лікування знизився рівень МДА на 23,67% (р<0,01) та ІАОА - на 18,13% (р<0,01) у хворих, які отримували глутаргін і на 31,41% (р<0,001) та 29,46% (р<0,001) – при поєднанні глутаргіну з магнітотерапією. Рівень каталази знизився відповідно на 33,33% (р<0,001) і 36,10% (р<0,001). Підвищення активності СОД становило відповідно 29,98% (р<0,01) і 36,10% (р<0,001). Із підвищенням ступеня СН вплив комплексного лікування на показники ліпідного спектру крові були менше вираженими. Як видно, при погіршанні стану хворих (при СН ІІІ ст.) зменшувалась ефективність лікування.

При вивченні показників ліпідного обміну після базисної терапії (група І) зміни відбувались у тому ж напрямку, що й при комплексному лікуванні, але були статистично недостовірними.

Після проведеної терапії в усіх трьох групах хворих спостерігалось підвищення реактивності імунної системи, у порівнянні з даними до лікуванням, яке було достовірним (р<0,01-0,001) лише після комплексної терапії. Так, при комбінації загальноприйнятого лікування з глутаргіном рівень загальних лімфоцитів підвищився, у порівнянні з показниками до лікуванням, на 24,76% (р<0,01); СD3+ - на 23,19% (р<0,01).

При застосуванні глутаргіну та проведені МТ на фоні загальноприйнятого лікування підвищення рівня загальних лімфоцитів і CD3+ було значно більше вираженим (на 34,75 і 31,41%; р<0,001 відповідно). При загальноприйнятому лікуванні також спостерігалось підвищення рівня цих показників, але зміни виявились статистично недостовірними (р>0,05).

Рівень Т-лімфоцитів/хелперів (СD4+) у процесі лікування був статистично підвищеним як при вживанні глутаргіну на фоні загальноприйнятого лікування (на 23,19%; р<0,01), так і при застосуванні глутаргіну і проведенні МТ на фоні базисної терапії, що було більш вираженим (на 43,99%; р<0,001). У хворих, які приймали базисну терапію, підвищення рівня CD4+ після лікування було статистично недостовірним (на 14,49%; р>0,05).

Показники Т-лімфоцитів/супресорів (CD8+) мали тенденцію до підвищення в усіх трьох групах хворих, але виявлені зміни були статистично недостовірними (p>0,05), що викликало збільшення співвідношення CD4+/CD8+ на 23,88% (р<0,01) при застосуванні глутаргіну та на 27,66% (р<0,001) – при комплексному лікуванні з використанням глутаргіну та проведенням МТ. При базисній терапії співвідношення CD4+/CD8+ cуттєво не змінилося (p>0,05).

У хворих ІІ-ї та ІІІ-ї груп після лікування показники CD19+ підвищились на 21,72% (р<0,01) і 30,06% (р<0,001) відповідно і наблизились до норми. У І-й групі пацієнтів рівень CD19+ залишився нижче норми на 21,57%. Після комплексної терапії спостерігалось значне зниження рівня NK-клітин (СD16+) і ЦІК - на 26,20 і 28,93% (р<0,01) у ІІ-й групі та на 36,95 і 39,68% (р<0,0001) – у ІІІ-й.

Для з’ясування динаміки імунної реактивності організму хворих на ХСН із ГРС в процесі комплексного лікування з використанням глутаргіну та проведенням МТ в залежності від ступеня СН було проведено аналіз показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у пацієнтів з різними ступенями серцевої недостатності після проведеної терапії. Встановлено, що у хворих із СН ІІА ст. після лікування рівень CD3+ підвищився на 29,59% (р<0,001), CD4+ - на 29,13% (р<0,01), CD19+ - на 21,24% (р<0,05); показник ЦІК знизився на 23,79% (р<0,05). У хворих із СН ІІБ ст. показники змінилися відповідно на 30,36% (р<0,001); 28,22% (р<0,02); 18,55% (р<0,05) і 28,73% (р<0,01). Динаміка показників імунної системи у пацієнтів із СН ІІІ ст. після комплексного лікування була виражена в значно меншій мірі. Лише рівень ЦІК після лікування виявився достовірно зниженим (на 25,16%; р<0,01), зміни інших показників суттєво не змінились (р>0,05) – на 12,41; 14,7 і 10,14% відповідно.

Рівень IgA після комплексного лікування знизився на 25,17% (р<0,01) у ІІ-й групі хворих і на 29,72% (р<0,001) – у ІІІ-й. Динаміка показників IgG при цьому була аналогічна змінам рівня IgA: зниження на 26,46% (р<0,01) у ІІ групі та на 32,53% (р<0,0001) – у ІІІ-й. Після базисної терапії рівень IgA та IgG достовірно не змінився (р>0,05) і перевищував норму. Показники IgM у всіх трьох групах хворих після лікування залишилися без суттєвих змін (р>0,05).

Після лікування хворих на ХСН із гепаторенальним синдромом спостерігалось усунення дисбалансу між окремими ланками системи зсідання крові, відбувалося зниження рівня прокоагулянтної і підвищення антикоагулянтної та фібринолітичної активності плазми крові у пацієнтів усіх трьох груп.

Найбільш вираженими були зміни при застосуванні глутаргіну та проведенні МТ, найменшими – при загальноприйнятій терапії. Так, рівень тромбоцитів достовірно знизився (р<0,05) лише при застосовунні глутаргіну та проведенні МТ на фоні загальноприйнятого лікування. Індекс агрегації тромбоцитів після загальноприйнятої терапії знизився на 11,65% (р>0,05), при застосуванні глутаргіну – на 28,27% (р<0,05), при використанні глутаргіну в поєднанні із магнітотерапією на фоні традиційного лікування – на 30,72% (р<0,01). Індекс швидкості агрегації – на 11,54 (р>0,05); 15,38% (р<0,01) і 23,08% (р<0,001) відповідно.

Доказом зменшення активності коагуляційного гемостазу під впливом лікування було зниження рівня фібриногену на 10,22% (р>0,05) при базисній терапії, на 20,99% (р<0,05) при застосуванні глутаргіну і на 24,59% (р<0,01) при використанні глутаргіну та проведенні МТ. Виявлено зниження прокоагулянтної активності плазми крові при базисній терапії на 8,93% (р>0,05); при застосуванні глутаргіну – на 28,59% (р<0,05), при комплексному використанні глутаргіну та МТ – на 29,8% (р<0,01).

Після лікування відмічено значні зміни в антикоагулянтній активності крові. Рівень антитромбіну ІІІ підвищився при базисній терапії на 12,71% (р>0,05), при застосуванні глутаргіну - на 20,6% (р<0,01), при поєднанні глутаргіну з магнітотерапією – на 26,3% (р<0,001). В результаті проведеної терапії досягнуто значного підвищення фібринолітичної активності крові. Рівень спонтанного фібринолізу підвищився на 13,88% (р>0,05) у першій групі хворих; на 25,52% (р<0,01) – у другій і на 32,17% (р<0,001) – у третій.

Таким чином, в результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих на ХСН спостерігаються симптоми дисфункції гепатобіліарної системи та нирок. Із симптомів ураження гепатобіліарної системи виявлено скарги на важкість в правому підребер’ї, ознаки астенії, жовтяницю, збільшення розмірів печінки. При лабораторному дослідженні виявлено підвищення рівня загального білірубіну, трансаміназ, креатиніну, сечовини, лактатдегідрогенази, г-глютамілтранспептидази, лужної фосфатази. Рівень цих показників підвищувався при наростанні СН. Установлено підвищення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, КА та зменшення вмісту ХС ЛПВЩ. Відмічено зростання активності ПОЛ на фоні зниження антиоксидантного захисту.

Дослідження імунної реактивності організму у хворих на ХСН із ГРС характеризуються розбалансованістю та автоагресією імунного гомеостазу, котрий є, можливо, патогенетичним фактором ризику виникнення та перебігу захворювань серця в поєднанні з гепаторенальною недостатністю.

При вивченні активності системи зсідання крові у обстежених хворих виявлено порушення динамічної рівноваги між судинно-тромбоцитарною, коагуляційною, антикоагуляційної та фібрино-літичною ланками.

Застосування запропонованої комплексної терапії хворим на ХСН із ГРС з використанням глутаргіну та проведенням МТ сприяє покращанню клінічних результатів лікування серцевої недостатності, відновленню функції печінки та нирок.

Позитивні клінічні результати лікування спостерігались у всіх трьох групах хворих, проте комплексна терапія, особливо при поєднанні глутаргіну з проведенням МТ була значно ефективнішою, і позитивно вплинула на обмін ліпідів, сприяла нормалізації функції системи ПОЛ-АОЗ, усувала розбалансованість та автоагресію імунного гомеостазу, нормалізувала функцію системи зсідання крові. При цьому динаміка показників була найкращою при застосуванні глутаргіну в поєднанні з магнітотерапією на фоні базового лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі приведені теоретичні узагальнення та нове вирішення наукового завдання, котре полягає в підвищенні ефективності лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом.

1. При хронічній серцевій недостатності із гепаторенальним синдромом спостерігалося підвищення рівня загального білірубіну в міру наростання серцевої недостатності (у хворих ІІІ ст. СН рівень ЗБ перевищував показник при ІІ А ст. СН на 26,07%; р<0,01); трансаміназ (АлАТ – на 29,27%, р<0,01; АсАТ – на 26,8%, р<0,01); креатиніну (на 40,88%; р<0,001), сечовини (на 17,2%; р<0,05), лактатдегідрогенази (на 19,79%; р<0,01); збільшення рівня ендотеліну-1 склало при ІІ А ст. СН 1,2±0,03 пмоль/л (р<0,001), при ІІІ ст. СН – 1,5±0,05 пмоль/л (р<0,001).
2. Хронічна серцева недостатність із гепаторенальним синдромом викликає депресію Т-клітинної ланки імунітету з розвитком дисбалансу субпопуляцій Т-лімфоцитів: зниження рівня Т-хелперів (CD4+) (р<0,01) при відсутності достовірних змін Т-супресорів (CD8+) (>0,05) і зниження імунорегуляторного індексу (ІРІ) (р<0,001). Активація гуморального імунітету супроводжувалась підвищення рівня ЦІК (на 30,6% при СН ІІ А і на 48,2% при СН ІІІ ст.), Ig А (на 30,28% і 36,5%); IgG (на 24,85% і 36,5 відповідно), збільшення кількості NK-клітин (на 33,91% і 42,25%), що вказує на автоагресію.
3. У хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом спостерігаються порушення ліпідного обміну, активація процесів перекисного окислення ліпідів і пригнічення антиоксидантного захисту, стимуляція агрегаційних процесів зсідання крові, пригнічення антикоагулянтної функції та фібринолізу, вираженість яких залежала від важкості перебігу захворювання.
4. Комплексна терапія оптимізувала клінічні результати, покращувала клініко-функціональний стан хворих, мала нормалізуючий вплив на стан ендотеліальної дисфункції. Кількість хворих, у яких відмічено задишку при помірному навантаженні, після застосування глутаргіну була на 28,0%, а після застосування глутаргіну та проведення МТ – на 31,2% менша, ніж після загальноприйнятої терапії. Ознаки гепатомегалії зменшились відповідно на 13,1 і 17,1%; жовтяниці - на 10,2 і 13,2%; концентрації сечовини - на 13,52 і 26,27%; креатиніну – на 7,23 і 17,74%.
5. Комплексне лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом з використанням глутаргіну та проведенням магнітотерапії стимулює імунологічні резерви організму, на що вказує достовірне підвищення рівня CD3+ (в середньому, на 34,75%; р<0,001) та імунореактивного індексу (на 31,41%; р<0,001); сприяє нормалізації показників CD19+ (p<0,01-0,001), зниженню рівня ЦІК (на 26,2%; p<0,001); Ig A (на 29,72%; р<0,001) і Ig G (на 32,53%; p<0,001). При цьому спостерігається зниження прокоагулянтної активності крові (зниження рівня фібриногену на 20,99% у ІІ групі та на 24,59% - у ІІІ), підвищення антикоагулянтної (рівень антитромбіну ІІІ підвищився на 20,6% у ІІ групі та на 26,3% - у ІІІ), та фібринолітичної активності (рівень спонтанного фібринолізу підвищився на 25,52% у ІІ групі та на 32,17 – у ІІІ).
6. В процесі лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом запропонованим методом комплексної терапії спостерігалося зниження рівня ЗХ (в середньому, на 22,48%; р<0,01) і ХС ЛПНЩ (на 32,86%; р<0,001), підвищення показників ХС ЛПВЩ (на 32,86%; р<0,001), зниження активності перекисного окислення ліпідів (зниження рівня МДА на 31,41%; р<0,001) і підвищення антиоксидантного захисту (підвищення активності СОД на 36,10%; р<0,001).

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У комплекс діагностичних заходів у хворих на ХСН із ГРС включати дослідження активності окисно-відновних процесів, системи зсідання крові та імунітету, оскільки оволодіння гемостазіологічними, гемодинамічними та імунологічними показниками полегшить визначення важкості захворювання, планування лікувальних заходів, оцінку їх результатів і прогнозування одужання.
2. Практичне запровадження комплексного лікування хворих на ХСН із ГРС з використанням глутаргіну та гіпо-гіперпермагнітного поля є методом вибору, оскільки сприяє нормалізації гемостазіологічних, гемодинамічних та імунологічних показників, покращує клінічні результати лікування.
3. Пропонується глутаргін вводити внутрішньовенно крапельно по 10 мл 40% розчину у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду зі швидкістю 50-60 крапель за 1-ну хвилину один раз на добу протягом 10 днів з послідуючим переходом на таблетовану форму препарату (по 500 мг 3 рази денно протягом місяця).
4. Комплексне лікування хворих на хронічну серцеву недостатність із гепаторенальним синдромом з використанням глутаргіну та МТ на фоні базової терапії потрібно використовувати з метою зменшення дози медикаментозних препаратів, оскільки воно потенціює дію фармакологічних засобів.

# СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Беседіна А.С. Особливості перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з хронічною серцевою недостатністю //Acta Medica Leopolencia. – 2007. - №3. - С. 17-20.

2. Заремба Є.Х., Беседіна А.С. Застосування L-аргініну-L-глутамату у кардіологічних хворих із супутньою хронічною гепатопатією //Фітотерапія. Часопис. - 2005. - №1. - С.11-14.

3. Заремба Є.Х., Беседіна А.С. Особливості лікування хронічної серцевої недостатності у хворих з печінково-нирковою недостатністю в практиці сімейного лікаря //Acta Medica Leopolencia. – 2006. - Т.ХІІ, №3-4. - С.22-23.

4. Заремба Є.Х., Беседіна А.С. Метод лікування резистентної хронічної серцево-судинної недостатності у хворих з хронічним медикаментозним гепатитом. Інформаційний лист №38-2006. - 3 с.

**5. Заремба Є.Х., Беседіна А.С., Коростиль Л.В. Підходи до лікування печінково-ниркової недостатності у хворих з серцево-судинною патологією //Зб. робіт наук.-практ. конф. “Досягнення та перспективи вітчизняного препарату Глутаргін в клініці внутрішніх хвороб”. - Харків. - 2005. - С.174-176.**

6. Заремба Є.Х., Беседіна А.С., Молчко О.Ю., Білавка І.В. Особливості системи зсідання крові в залежності від етіології ураження печінки //Матеріали ІХ міжнародної нуково-практичної конференції «Наука та освіта - 2006». - Дніпропетровськ. - 2006. - С.77-79.

7. Білавка І.В., Беседіна А.С. Вплив надмірного вживання алкоголю на розвиток ішемічної хвороби серця і токсичної кардіоміопатії //Тези доповідей 67-ї студентської наукової конференції. – Львів. – 2006. - С.197.

8. Заремба Є.Х., Беседіна А.С. Вплив гіпо-гіпермагнітного поля на імунну систему хворих із серцево-судинною недостатністю //Матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. „Здобутки та перспективи внутрішньої медицини”. – Тернопіль. – 2006. - С.34-35.

АНОТАЦІЯ

**Беседіна А.С.** Особливості перебігу гепаторенального синдрому у хворих на хронічну серцеву недостатність та методи лікування. **-** Рукопис.

 Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,, Київ, 2008.

 У роботі вивчаються показники функції печінки та нирок, систем імунітету, гемостазу, ПОЛ-АОЗ та ефективності різних програм лікування при хронічній серцевій недостатності. Обстежено 115 хворих. Встановлено, що симптоми ураження гепатобіліарної системи та функції нирок підвищуються при наростанні ХСН. Спостерігається розбалансованість та автоагресія імунного гомеостазу. Виявлено дисбаланс між судинно-тромбоцитарною, коагуляційною, антикоагуляційної та фібринолітичною ланками системи зсідання крові. Застосування комплексної терапії хворим на ХСН із ГРС з використанням глутаргіну та МТ покращує клінічні результати лікування, функцію печінки та нирок, зменшує функціональний клас ХСН і потребу в медикаментах.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, гепаторенальний синдром, перекисне окислення ліпідів, гемостаз, імунна система, магнітотерапія, глутаргін.

# АННОТАЦИЯ

 **Беседина А.С.** Особенности течения гепаторенального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы лечения. - Рукопись.

 Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, 2008.

 Работа посвящена изучению показателей функции печени и почек, состояния систем иммунитета, гемостаза, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных хронической сердечной недостаточностью с проявлениями гепаторенального синдрома, а также выяснению эффективности комплексной терапии с проведением магнитотерапии и введением гепатопротектора с антиоксидантными свойствами глутаргина на течение заболевания. С этой целью было обследовано 115 больных с симтоматикой хронической сердечной недостаточности, которые находились на лечении в кардиологическом и инфарктном отделениях больницы скорой медицинской помощи г.Львова.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных хронической сердечной недостаточностью с гепаторенальным синдромом, кроме признаков сердечной недостаточности, наблюдаются симптомы поражения гепатобилиарной системы и функции почек. Среди симптомов поражения гепатобилиарной системы выявлено жалобы на тяжесть в правом подреберье, признаки астении, желтуху, увеличение размеров печени. Патологию почек установлено у 54,78% пациентов.

При лабораторном исследовании выявлено повышение уровня общего биллирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы, г-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Уровень этих показателей повышался при возрастании сердечной недостаточности. Установлено повышение показателей общего холестерина, ХС ЛПНП, коэффициэнта атерогенности и уменьшение содержания ХС ЛПВП. Отмечено наростание активности ПОЛ на фоне снижения активности антиоксидантной защиты.

 Исследование иммунологической реактивности организма у больных ХСН с ГРС характеризируются автоагрессией иммунного гомеостаза, который есть, вероятно, патогенетическим фактором риска возникновения и протекания заболеваний сердца в комбинации с гепаторенальным синдромом.

При изучении активности системы свертывания крови у обследованных больных обнаружено нарушение динамического равновесия между основными ее ланками: сосудисто-тромбоцитарной, коагуляционной, антикоагуляционной и фибринолитической.

Использование предложенной нами комплексной терапии больным ХСН и ГРС с назначением глутаргина и проведением МТ способствует улучшению клинических результатов лечения сердечной недостаточности, восстановлению функции печени и почек. Положительные клинические результаты лечения наблюдались во всех трех группах больных, но комплексная терапия, особенно при комбинации глутаргина с проведением МТ была болем эффективной, чем общепринятое лечение. Проведенная комплексная терапия положительно влияла на обмен липидов, способствовала нормализации функции системы ПОЛ-АОА, ликвидации автоагрессии иммунного гомеостаза, нормализации функции системы свертывания крови. При этом динамика показателей была лучше при использовании глутаргина в комплексе с магнитотерапией на фоне базисного лечения.

 В диссертационной работе обосновано применение комплексного лечения больных ХСН с сопутсвующим гепаторенальным синдромом с использованием глутаргина в комплексе с магнитотерапией. Издан 1 информационный лист по методике комплексного лечения больных хронической сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, гепаторенальный синдром, перекисное окисление липидов, система гемостаза, иммунная система, магнитотерапия, глутаргин.

**ANNOTATION**

 **Besedina A.S.** Features of the clinical course of the hepatorenal syndrome in patients with chronic heart insufficiency and methods of treatment. – Manuscript.

 Dissertation for the Candidate of Medical Degree in Internal Diseases. – 14.01.02.- National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk. – Kyiv, 2008.

 The scientific research work represents the study of the liver and renal function, the state of the immune system, haemostasis, lipid peroxydation and antioxidant protection and therapeutic efficiency of the magnetic field therapy and administration of the hepatoprotector with antioxidative properties glutargin for manegement of chronic heart failure. Administration of the complex therapy in patients with chronic heart failure and hepatorenal syndrome with usage of glutargin and providing of magnetic field therapy favours the improvement of clinical results of treatment, decreasethe functional class of heart failure and the recessing of drugs, enhances the reneval of liver and kidney functions.

**Key words:** chronic heart failure, hepatorenal syndrome, lipid peroxydation, immune system, magnetic field therapy, glutargin.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АКТ автокоагуляційний тест

АлАТ аланінамінотрансфераза

АОА антиоксидантна активність

АОЗ антиоксидантний захист

АсАТ аспартатамінотрансфераза

АТ артеріальний тиск

ГРС гепаторенальний синдром

ЗХС загальний холестерин

ІАОА індекс антиоксидантної активності

ІРІ імунорегуляторний індекс

ІХС ішемічна хвороба серця

КА коефіцієнт атерогенності

ЛПВЩ ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ ліпопротеїди низької щільності

МДА малоновий диальдегід

МТ магнітотерапія

ПОЛ перекисне окислення ліпідів

СОД супероксиддисмутаза

ТГ тригліцериди

УЗД ультразвукове дослідження

ХСН хронічна серцева недостатність

ЦІК циркулюючі імунні комплекси

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