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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**БАЛАН Уляна Володимирівна**

УДК 616-071+616-092+616-08+616.366-002

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ НЕКАМЕНЕВИХ ХОЛЕЦИСТИТІВ**

14.01.36 – гастроентерологія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському національному медичному університеті

МОЗ України.

**Науковий керівник:** академік АМН України, доктор медичних наук, професор

**НЕЙКО Євген Михайлович,**

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,

кафедра внутрішньої медицини №1, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **МІЩУК Василь Григорович**,

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України,

кафедра терапії і сімейної медицини факультету

післядипломної освіти, професор кафедри

доктор медичних наук, професор **ДУТКА Роман Ярославович**,

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького МОЗ України,

кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1, завідувач кафедри

Захист дисертації відбудеться 11 грудня 2009 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському національному медичному університеті за адресою: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського національного медичного університету за адресою: 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7.

Автореферат розісланий “9”листопада 2009 року.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради Д 20.601.01,

доктор медичних наук, професор **О. І. Дєльцова**

## *ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ*

**Актуальність теми.** За останні роки рівень первинної захворюваності та розповсюдженості хвороб органів травлення, зокрема захворювань гепатобіліарної системи, значно зріс. Високий рівень цивілізації зумовив ріст патології жовчного міхура (ЖМ) і жовчовивідних шляхів (ЖВШ). Питома вага захворювань ЖМ і ЖВШ серед захворювань органів травлення досягла 36,1-38,7% (Бурдум Н. М., Ронюк Л. Г., 2009).

Хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) є найбільш розповсюдженим захворюванням серед патологічних станів гепатобіліарної зони. Хворі на ХНХ, за даними різних авторів, становлять 17-19%, а в індустріально розвинутих країнах – до 20% (Решетников О. В. и соавт., 2004; Скворцов В. В., Тумаренко А. В., 2009). Уражаючи людей працездатного віку, ХНХ має схильність до рецидивів. Необхідність постійного диспансерного спостереження, частого обстеження, тривалих повторних курсів лікування обумовлює не тільки його медичне, а й соціальне значення. Крім того, спостерігається тенденція до зростання кількості ускладнень ХНХ, а саме жовчокам'яної хвороби (Харченко Н. В., Анохіна, Г. А., Харченко В. В., 2004; Дейнеко Н. Ф., 2002). Золотим стандартом її лікування вважається холецистектомія (Ильченко А. А., 2004). Однак, враховуючи, що патологія ЖВШ схильна до хронічного, рецидивуючого перебігу, а патогенетичні основи формування каменів у ЖМ не коригуються оперативними втручаннями, проведення холецистектомії не вирішує проблеми (Лейшнер У., 2001; Звягінцева Т. Д., 2008).

Велику увагу науковці надають вивченню патогенетичних ланок ХНХ (Пасиешвили Л. М., Власенко Е. В., 2004). Початок захворювання пов'язують із порушенням моторної функції ЖМ, особливо в поєднанні з дисхолією, що сприяє розвитку асептичного запалення в слизовій оболонці (Дегтярьова І. І., 2003). У подальшому приєднується інфекція, розвивається хронічний запальний процес, що локалізується не тільки в ЖМ, але й охоплює жовчні протоки. Зміни фізико-хімічних властивостей та біохімічної структури жовчі сприяють підтриманню запалення та каменеутворення в ЖМ. (Міщук В. Г., 2008). Тому дослідження дискінезії ЖВШ, вивчення феномену біліарного сладжу надзвичайно важливе для розуміння проблеми ХНХ.

У розвитку запального процесу важливе місце належить порушенням функціонування імунної системи та системи захисту організму від пошкоджуючих агентів. Недостатнє висвітлення ролі цитокінів, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у розвитку ХНХ зумовлює актуальність вивчення їх ролі при хронічній патології ЖВШ.

Одночасно з вивченням патогенетичних ланок захворювання актуальним залишається й пошук нових комплексів лікарських засобів, які б могли позитивно вплинути на згадані механізми розвитку та перебігу ХНХ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Матеріали дисертації є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи ”Перебіг та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах впливу модифікуючих чинників та поєднаної патології” (№ держреєстрації 0108U003987), що виконується в Івано-Франківському національному медичному університеті.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування хворих на ХНХ на основі вивчення клінічного перебігу захворювання, патогенетичних механізмів розвитку і прогресування та обґрунтування застосування в комплексному лікуванні глутаргіну та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

**Завдання дослідження**:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ХНХ з врахуванням кінетики ЖВШ та біохімічного складу жовчі.
2. Дослідити рівень окремих цитокінів (фактора некрозу пухлини-α, ФНП-α; інтерлейкіну-1β, ІЛ-1β та інтерлейкіну-10, ІЛ-10) у хворих на ХНХ та ступінь взаємозв’язку між ними.
3. Оцінити стан процесів вільнорадикального окислення та АОЗ у хворих на ХНХ.
4. Вивчити вміст заліза, міді, магнію, кальцію та цинку в еритроцитах у хворих на ХНХ та встановити зв’язки між ними та проявами патології.
5. Розробити та оцінити ефективність терапевтичного комплексу з застосуванням глутаргіну та УДХК за його впливом на клінічні, біохімічні та імунологічні показники в лікуванні хворих на ХНХ.
6. Проаналізувати клінічний перебіг ХНХ впродовж 6 місяців спостереження після курсу запропонованої терапії.

*Об’єкт дослідження:* хронічний некаменевий холецистит.

*Предмет дослідження:* клініко-патогенетичні особливості ХНХ та ефективність його лікування.

*Методи дослідження*. Загально-клінічне обстеження хворого; багатомоментне фракційне дуоденальне зондування з реєстрацією часу закритого сфінктера Одді, часу виділення і об’єму отриманої жовчі з наступним мікроскопічним, бактеріологічним та біохімічним дослідженням порцій жовчі В та С, яке включало визначення рівня жовчних кислот, білірубіну, холестерину та обчислення холато-холестеринового коефіцієнта (ХХК); ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепато-біліарної зони; визначення активності запального синдрому за показниками лейкограми периферійної крові, ШОЕ, інтерлейкінів ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-10; вивчення біохімічних показників – загального білірубіну, протеїнограми, активності трансаміназ, гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), тимолової проби, холестерину, активності α-амілази; проводилася оцінка ендотоксемії за вмістом середньомолекулярних пептидів (CМП) двох класів – СМП254 та СМП280; процесів ПОЛ – за показниками рівня в крові малонового альдегіду (МА) та дієнових кон’югатів (ДК); стану АОЗ – за активністю церулоплазміну (Цп), насиченням трансферину (Тф) залізом; вивчався вміст заліза, міді, цинку, магнію та кальцію в еритроцитах.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Доповнено дані про імунні та неімунні механізми розвитку запального процесу в стінці ЖМ. Уперше доведено, що при ХНХ спостерігається розбалансування роботи цитокінової системи, зокрема значне підвищення продукції прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1β) та зниження продукції протизапального цитокіну ІЛ-10.

Встановлено наявність дисбалансу між процесами ПОЛ і системи АОЗ у хворих на ХНХ, що проявляється зменшенням показника насиченості Тф залізом з одночасним підвищенням активності Цп у сироватці крові та збільшенням рівня (МА) та (ДК). Уперше виявлено порушення мікроелементного балансу у хворих на ХНХ, які проявлялись зменшенням вмісту в еритроцитах заліза, магнію, цинку, кальцію та зростанням рівня міді та вивчено зміни вмісту цих макро- і мікроелементів у процесі лікування.

На підставі встановлених закономірностей формування та перебігу ХНХ обґрунтовано доцільність включення до комплексної терапії цього захворювання УДХК та глутаргіну.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано з метою оцінки активності запального процесу при ХНХ визначати вміст у сироватці крові прозапальних (ФНП-α, ІЛ-1β) і протизапального (ІЛ-10) цитокінів.

На основі комплексного вивчення показників багатомоментного фракційного дуоденального зондування з наступним мікроскопічним, біохімічним та бактеріологічним дослідженням жовчі, даних УЗД органів гепатобіліарної зони у взаємозв’язку зі змінами в системі показників запалення, ендогенної інтоксикації та АОЗ розроблено диференційовані підходи до вибору адекватної терапії.

Хворим на ХНХ з проявами запального та цитолітичного синдромів, ознаками ендотоксемії доцільним є призначення глутаргіну, а пацієнтам із порушеннями колоїдальної стабільності жовчі, ознаками холестазу та ДЖВШ – УДХК.

**Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров'я.** Результати дослідження впроваджено в роботу гастроентерологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, терапевтичного відділення №2 центральної міської лікарні м. Івано-Франківська, гастроентерологічного відділення міської лікарні №1 м. Івано-Франківська, терапевтичного відділення Яблунівської районної лікарні, гастроентерологічного відділення Обласної комунальної установи «Лікарня швидкої медичної допомоги» м. Чернівці, гастроентерологічного відділення міської лікарні м. Хмельницького.

Матеріали дослідження використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1 Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Кандидатська дисертація є самостійною науковою працею здобувача. Дисертантом проведено літературний та патентний пошук, що дозволило визначити напрямок дослідження. Разом із науковим керівником сформульовані мета, завдання і висновки дослідження. Автором самостійно проведено підбір тематичних хворих, поділ їх на групи. Клінічне, біохімічне, імунологічне обстеження відібраних хворих, оцінка ефективності терапії, статистична обробка та інтерпретація отриманих даних, узагальнення результатів, оформлення, підготовка до друку дисертаційної роботи та друкованих праць виконані самостійно здобувачем.

**Апробація результатів роботи.** Основні результати дослідження обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю ”Хвороби печінки в практиці клініциста”, (Харків, 2007) та науково-практичній конференції ”Медична наука: сучасні досягнення та інновації” (Харків, 2007).

**Публікації.** Заматеріалами дисертації опубліковано 6 друкованих праць, у тому числі 4 статті (3 – одноособові) у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 2 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 116 сторінках основного тексту. Робота складається зі вступу, огляду літератури, описання об’єкту і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 23 таблицями, 22 рисунками. Покажчик літератури включає 230 джерел, із них 157 кирилицею, 73 – латиницею.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** У роботі наведені результати клінічного, лабораторно-інструментального обстеження та лікування 120 хворих на ХНХ, які перебували на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, міської клінічної лікарні №1 м. Івано-Франківська та санаторію «Дністер» м. Моршин. Паралельно нами обстежено 15 практично здорових осіб. Діагноз виставлявся згідно Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 ”Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю ”Гастроентерологія”.

Критерії включення: типова клінічна картина недуги (больовий, диспепсичний синдром), дані об’єктивного обстеження (позитивні міхурові симптоми), даних клініко-лабораторних (дослідження крові та жовчі) та інструментальних (ультразвукове обстеження ЖВШ) методів дослідження. Критерії виключення: наявність конкрементів ЖМ, постхолецистектомічний синдром, паразитарна інвазія, наявність важкої супутньої патології, яка б могла вплинути на інтерпретацію результатів дослідження.

У відповідності до застосованої терапії хворі були розподілені на 4 групи. Хворі І групи (30 осіб) отримували стандартне лікування згідно існуючих в Україні протоколів надання медичної допомоги (спазмолітик – мебеверину гідрохлорид 200 мг 1 капсула двічі на день упродовж 10 днів, жовчогінний препарат – екстракт артишоку 200 мг 2 драже тричі на день 10 днів, антибактеріальний середник – роксітроміцин по 150 мг двічі на день протягом 10 днів).

У хворих ІІ групи (30 осіб) стандартне лікування поєднували з використанням глутаргіну (фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна) у перші 5 днів – довенно крапельно по 5 мл 40% р-ну (свідоцтво про держреєстрацію № Р.06.03/07054 від 19.06.2003 до 19.06.2008 та № UA/4022/03/01 від 18.03.2008 до 18.03.2013) з 200 мл фізіологічного р-ну двічі на добу, наступні 5 днів перорально по 0,75 г тричі на добу (свідоцтво про держреєстрацію № Р.02.01/02790 від 22.02.2001 до 22.02.2006 та № UA/4022/02/01/ від 23.01.06 до 23.01.2011.).

Хворим ІІІ групи (30 осіб) стандартне лікування поєднували з використанням УДХК («Урсохол» фармацевтичної фірми «Дарниця», Україна, свідоцтво про держреєстрацію №Р.10.03/07467 від 04.10.2003 до 14.10.2008 та № UA/9018/01/01/ від 08.10.2008 до 08.10.2013) з розрахунку 10 мг/кг/добу всередину упродовж 10 днів.

Хворим ІV групи (30 чоловік) на фоні стандартного лікування застосовували глутаргін та УДХК у вказаних дозуваннях упродовж 10 днів.

Після виписки зі стаціонару пацієнти кожної з груп продовжували прийом глутаргіну по 0,75 мг 3 рази на день та УДХК по 10 мг/кг/добу всередину до 30 днів.

Усі обстеження проводили перед початком лікування, через 10 днів терапії, а також оцінювали клінічний перебіг захворювання через 6 місяців після проведеного лікування.

Обстеження хворих включало збір скарг, анамнезу хвороби, життя, об’єктивний огляд, лабораторне та інструментальне обстеження.

Для оцінки функціонального стану печінки досліджували активність аланінамінотрансферази (АлТ), аспартатамінотрансферази (АсТ), ЛФ, ГГТП у крові, визначали активність α-амілази, рівень холестерину (ХС), загального білірубіну, тимолової проби в сироватці крові, показники протеїнограми. Тонус і кінетику жовчовивідних шляхів вивчали за допомогою багатомоментного фракційного дуоденального зондування з реєстрацією часу закритого сфінктера Одді, часу виділення і об’єму отриманої жовчі з наступним мікроскопічним, бактеріологічним та біохімічним дослідженням жовчі порцій В та С (Денисюк В. Г., Ганджа І. М.,1992 ).

Літогенні властивості жовчі оцінювали за кількістю загального ХС (метод Ілька, 1988), жовчних кислот (ЖК) (метод, Reinhold J.G., Wilson D.W., 1988), білірубіну (метод Ієндрашика, 1988). Бактеріологічне дослідження жовчі проводили шляхом посіву нативної жовчі на кров’яний агар для виділення аеробної флори та на тіогліколеве середовище для виділення анаеробної флори згідно наказу МОЗ СРСР №538 від 22. 04.1985р.

Для характеристики запального синдрому вивчалися вміст лейкоцитів у периферійній крові, показник ШОЕ (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 1990), а також ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-10 у сироватці крові (методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “Stat Fax 303 Plus” (США) із використанням реагентів “IL-1β ELISA test kit”, “ФНП-α ELISA test kit”,“IL-10 ELISA test kit”, DIACLONE, Франція).

Вміст СМП в плазмі крові визначався за методом Н.І. Габріелян та співавт. (1981).

Вміст заліза, магнію, цинку, кальцію та міді в еритроцитах визначали методом атомно-сорбційної спектрофотометрії, насиченість Тф залізом та активність Цп в сироватці крові – методами Г.О. Бабенка (1999), вивчення інтенсивності процесів ПОЛ проводили за показниками вмісту в сироватці крові МА за методом Т.Л. Темирбулатова, С.А. Селезньова (1988) та ДК (за Гавриловим В.Б. та спіавт., 1988).

Ультразвуковими критеріями діагнозу ХНХ служили такі ознаки, як товщина стінки ЖМ, наявність деформацій ЖМ (перегини, перетяжки), відсутність рухомості внаслідок перихолециститу, позитивний сонографічний симптом Мерфі, структура жовчі, жовчний осад, холестероз стінки, об’єм ЖМ.

Статистичний аналіз проводився з використання пакету програм «Microsoft Exсel». Для аналізу взаємозв'язків між показниками проводили кореляційний аналіз із обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

**Результати дослідження та їх аналіз.** Серед обстежених 120 хворих переважали жінки, які становили 63,3%, вік пацієнтів коливався від 18 до 72 років, у середньому (41,45±6,23)роки. Аналіз клінічних особливостей виявив в 98,3% пацієнтів прояви больового, у 100,0% диспепсичного та в 62,5% астено-вегетативного синдромів. Серед особливостей больового синдрому слід виділити локалізацію болю у 88,3% у правому підребір'ї, а в 10,0% – в епігастральній ділянці. Позитивні міхурові симптоми (Кера, Ортнера, Мюсі-Георгієвського) виявляли в 95,0% обстежених хворих, на закрепи страждали 64,0% пацієнтів, у 18,3% випадків, навпаки, відмічався пронос.

За даними показників лейкограми у хворих на ХНХ спостерігалося помірне зростанням кількості лейкоцитів у 37,0% хворих до (9,51±0,18)∙109/л проти (4,37±0,19)∙109/лу здорових та підвищенням ШОЕ до (16,75±0,65) мм/год проти (8,86±0,63) мм/год (p<0,001) у здорових. Поряд із цими явищами констатували вірогідне зниження рівня альбуміну і зростання вмісту глобулінів – відповідно до (48,94±2,25)% і до (51,04±2,35)% проти (58,96±2,49)% і (41,03±2,48)% у здорових (p<0,01). За таких умов мав місце вірогідний приріст усіх фракцій глобулінів та вірогідне зниження альбумін-глобулінового коефіцієнту до (0,95±0,04) у порівнянні зі здоровими (1,44±0,08) (p<0,001).

Розвиток ХНХ супроводжувався зростанням рівня білірубіну сироватки крові до (23,84±1,85)мкмоль/л та ХС до до (7,02±0,25) ммоль/л (p<0,001). Відзначено також вірогідне зростання активності ряду ферментів. Зокрема, активність АсТ склала (0,61±0,06) ммоль/л∙год (p<0,05), АлТ – (0,82±0,07) ммоль/л∙год (p<0,01), ЛФ – (2144,1±83,91) ммоль/л∙сек (p<0,001). Поряд із цим, відмічали підвищення активності α-амілази в 1,4 рази і рівня ГГТП в 2,1 рази в порівнянні зі здоровими (p<0,001).

Оцінюючи кінетику ЖМ, у 60,9% хворих констатовано подовження часу закритого сфінктера Одді, у 89,0% – зростання часу появи міхурової жовчі та в 78,0% – збільшення її об’єму. Відсутність змін кінетичних властивостей ЖМ відмічено лише у 2 хворих (2,4%).

При ХНХ у жовчі хворих зменшувався вміст ЖК, особливо в порції В – (28,08±1,7) ммоль/л проти (42,70±2,81) ммоль/л у здорових (p<0,001). Поряд із цим мало місце зростання концентрації білірубіну до (951,96±36,59) мкмоль/л у порції В порівняно зі здоровими – (606,74±6,49) мкмоль/л (p<0,001) і, навпаки, зниження його рівня в порції С до (220,86±10,68) мкмоль/л проти (309,08±5,87) мкмоль/л (p<0,001) у здорових. Відмічено зростання рівня ХС жовчі в порції В та С відповідно до (9,75±0,45) ммоль/л та (4,87±0,26) ммоль/л проти (3,71±0,22) ммоль/л і (1,96±5,87) ммоль/л у здорових осіб.

Крім того, ХХК вірогідно зменшувався як у порції В – до (3,38±0,21) проти (11,76±0,52) у здорових (p<0,001), так і в порції С – (3,92±0,29) проти (10,91±0,10) (p<0,001).

Вивчаючи дані мікроскопічного дослідження центрифугату жовчі, у 85,4% виявлено у всьому полі зору клітини циліндричного епітелію та лейкоцити, а також значну кількість кристалів ХС та білірубінату кальцію, що свідчить про запалення та порушення колоїдальної стабільності жовчі.

При бактеріологічному дослідженні жовчі в 47,6% пацієнтів було виділено анаеробну флору, представлену Bacillus fragilis та Рерtоstreptococus у 2,4% хворих – E. coli, а в 50,0% обстежених пацієнтів не було відмічено росту патогенної флори, що вірогідно вказує на автоімунний механізм запалення в ЖМ.

Проведення УЗД дозволило констатувати збільшення розмірів та об’єму ЖМ у 78,0% хворих. При цьому збільшувалась як його довжина (в 1,5 рази, p<0,001), так і ширина (у 2,03 рази, p<0,001). Окрім того, спостерігали суттєве – в 1,95 рази – потовщення стінки ЖМ, у 88,3% хворих виявлено його деформацію. У 90,0% хворих такі структурні та об’ємні зміни супроводжувалися сладжем жовчі.

Перебіг запального процесу в ЖМ характеризувався вірогідним зростанням рівня СМП різних класів (p<0,001), а також змінами в системі ПОЛ та АОЗ. Так концентрація СМП254 зросла в 1,59 рази, а СМП280 – в 1,36 рази (p1,2<0,001). Констатовано зменшення показника насиченості Тф залізом до (0,166±0,002) ум. од. проти (0,182±0,002) ум. од. у здорових з одночасним підвищенням активності Цп у сироватці крові в 1,79 рази в порівнянні зі здоровими (p<0,001). Крім того, рівень МА був в 1,71 рази, а вміст ДК – в 1,5 рази більшим у хворих, ніж у здорових осіб (для обох показників p<0,001).

Вивчаючи цитокіновий профіль у пацієнтів на ХНХ, виявлено чіткі закономірності: рівень ТНФ-α у хворих на ХНХ вірогідно зростав до (34,35±0,81) пг/мл у порівнянні зі здоровими (20,32±1,24) пг/мл (p<0,001). При цьому рівень ІЛ-1β був значно вищим – (130,41 ± 7,82) пг/мл, а ІЛ-10, навпаки, нижчим – (8,00±1,30) пг/мл – проти показників у здорових осіб відповідно (19,09 ±3,22) пг/мл і (17,84 ±1,30) пг/мл.

Мікроелементний склад еритроцитів у хворих на ХНХ характеризувався вірогідним зменшенням вмісту заліза, магнію, цинку, кальцію та достовірним зростанням міді. Вміст заліза в еритроцитах у хворих на ХНХ був у 2,6 раз меншим, ніж у здорових осіб (р<0,001). При цьому концентрація магнію в крові хворих була на 18,7%, кальцію – в 1,37 рази, цинку – на 7,9% нижча, ніж відповідні показники у здорових осіб (для всіх p<0,001). Вміст міді у хворих на ХНХ перевищував його в здорових у 2,14 рази (p<0,001). Крім того, виявлено прямий середньої сили, кореляційний зв'язок між рівнем заліза в еритроцитах і насиченістю Тф залізом (r=0,34; р<0,01), а також між вмістом ІЛ-1β та міді в еритроцитах (r=0,48; р<0,001).

Нами вперше виявлено прямий, сильний, достовірний кореляційний зв'язок між вмістом прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1β (r=0,79; р<0,001), тоді як між рівнем ФНП-α та ІЛ-10 встановлений зворотний достовірний зв'язок (r=-0,31; р<0,05). Виявлені агоністичні та антагоністичні взаємозв’язки між досліджуваними медіаторами підтверджують їх роль у розвитку запального процесу (Крилова Е.А., 2001).

На увагу заслуговує й кореляційна залежність між прозапальними цитокінами, показниками ендогенної інтоксикації та показниками ПОЛ. Встановлено прямий сильний достовірний зв'язок між ФНП-α та СМП280 (r=0,71; р<0,001), і недостовірний – між ФНП-α та СМП254  (r=0,30; р>0,05). Середньої сили, достовірний кореляційний зв'язок відмітили між вмістом ІЛ-1β і СМП254  (r=0,41; р<0,01) та ІЛ-1β і СМП280 (r=0,33 при р<0,05). Крім того, встановлено сильний, достовірний кореляційний зв'язок між ІЛ-1β та ДК (r=0,73; р<0,001). Також відмічено прямий середньої сили кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та рівнем насиченості Тф залізом (r=0,50; р<0,001) та зворотний середній достовірний зв'язок між ІЛ-10 та показником активності Цп (r=- 0,31; р<0,001).

У процесі лікування хворих на ХНХ спостерігалася позитивна динаміка більшості клінічних ознак захворювання. Водночас ефективність лікування залежала від обраного нами медикаментозного підходу. Найбільш значним було зменшення клінічних ознак ХНХ після лікування хворих при поєднанні стандартної терапії з глутаргіном та УДХК, про що свідчило зникнення больового синдрому у всіх хворих, тоді як у хворих І групи біль зник лише в 50,0%, у пацієнтів ІІ і ІІІ груп відповідно у 80,0% та 73,3%.

На нудоту натще, як на найбільш поширений прояв диспепсичного синдрому, скаржилися на початку лікування 80,0% пацієнтів І та ІІ групи, а після лікування відповідно 20,0% та 16,7% обстежених. Серед пацієнтів ІІІ групи цю скаргу відмічали до лікування 83,3% осіб, а після –16,7%. У хворих ІV групи вона реєструвалась до лікування у 86,7%, а після лікування її не відмічав жодний пацієнт.

Послаблення стільця, яке мало місце майже у чверті хворих до лікування, після лікування глутаргіном та УДХК не спостерігали. Частота закрепів зменшилася з 63,3% до 26,7% випадків у хворих І групи, із 63,3% до 16,7% хворих при застосуванні глутаргіну, із 60,0% до 16,7% серед осіб, лікованих УДХК, і з 66,7% до 6,7% пацієнтів групи поєднаного лікування.

Загальна слабкість, яку відмічали 66,6% хворих І групи до початку терапії, через 10 днів спостерігалася лише у чверті осіб (26,7%). У ІІ групі хворих цей відсоток зменшився з 63,3 % до 13,3 %, у ІІІ групі – із 60,0% до 20,0%. Найбільш значне зменшення ознак астено-вегетативного синдрому відмічено в ІV групі, про що свідчить зникнення загальної слабкості в 53,3% хворих.

Позитивні міхурові симптоми мали місце до лікування в І групі пацієнтів у 93,3%, ІІ групі – 96,7%, ІІІ групі – 96,7%, ІV групи – у 100,0% хворих. У ІV досліджуваній групі ці прояви після терапії не визначались, а у І, ІІ та ІІІ групах виявлялися, відповідно, у 23,3%,16,7% та 16,7%.

Таким чином, вказані дані свідчать, що найбільш виражена динаміка клінічних проявів ХНХ спостерігалася у групі хворих комплексного лікування.

Під впливом лікування у всіх групах відмічали зниження інтенсивності запалення про що свідчить зменшення рівня лейкоцитів, зниження ШОЕ, тимолової проби, нормалізація активності печінкових ферментів. У І групі хворих активність ГГТП зменшилася з (5,39±0,49) ммоль/л·год до (4,64±0,05) ммоль/л·год, у ІІ групі – з (5,59±0,47) мкмоль/л·год до (4,01±0,32) ммоль/л·год (р<0,05), у ІІІ групі – з (5,29±0,35) ммоль/л·год до (3,48±0,31) мкмоль/л·год (р<0,001), у ІV групі – з (5,29±0,33) ммоль/л·год до (2,86±0,26) ммоль/л·год (р<0,001), тобто нормалізувалася (у здорових –(2,71±0,18) ммоль/л·год). Активність ЛФ у ІІІ та ІV групі пацієнтів зменшилася в 1,44 та в 1,62 рази (для обох р<0,001), тобто наблизилася до рівня у здорових, тоді як у ІІ групі це зниження було менш значним, а в І групі спостерігалася лише тенденція до нормалізації.

Після проведення курсу лікування відмічено підвищення рівня альбуміну та зниження рівня глобулінів у сироватці крові. Зокрема, якщо в І групі хворих відсоток альбуміну зріс із (48,9±0,35)% до (50,74±0,38)%, а глобулінів зменшився з (51,05±0,34)% до (49,25±0,38)%, то в ІV групі він зріс із (49,16±0,57)% до (55,16±0,97)% стосовно альбуміну і знизився з (50,82±0,56)% до (44,83±0,97)% (р<0,001) стосовно глобуліну. В інших двох групах відмічали аналогічні закономірності. Найбільш значне підвищення альбуміно-глобулінового коефіцієнта мало місце в ІV групі– з (0,96±0,02) до (1,24±0,05) проти (1,44±0,05) у здорових осіб (р<0,001).

Зниження активності α-амілази крові виявлено у всіх групах, однак найбільш значима динаміка відмічалася в пацієнтів ІV групи із (27,70±1,31) г/л∙год до (19,63±1,05) г/л∙год (р<0,001), що наближалося до показника в здорових – (19,02±0,91) г/л∙год.

Рівень ХС в сироватці крові обстежених осіб під впливом лікування знижувався, причому ступінь цих змін залежав від способу лікування. Так, у хворих І та ІІ груп, вміст ХС після лікування, незважаючи на його вірогідне зниження, залишався підвищеним, то в інших двох групах хворих, він нормалізувався (р<0,001).

При вивченні показників кінетики ЖМ після лікування виявлено нормалізацію часу закритого сфінктеру Одді в 31,8% хворих І групи, у 42,1% – ІІ групи, у 30,0% – ІІІ групи та в 54,8% – ІV групи.

Аналізуючи результати біохімічного дослідження жовчі в процесі лікування, нами констатовано вірогідне збільшення концентрації ЖК, зменшення білірубіну та ХС у порції В у І групі хворих. У ІІ групі рівень ЖК збільшився з (27,31±1,35) ммоль/л до (35,59±0,99) ммоль/л у ІІІ групі з (28,40±0,81) до (40,21±0,85) ммоль/л. Застосування глутаргіну та УДХК у ІV групі хворих сприяло нормалізації рівня ЖК – з (27,37±1,38) ммоль/л до (42,27±0,55) ммоль/л (р<0,001) проти (42,70±0,81) ммоль/л у здорових.

Рівень ХС навпаки зменшувався у всіх групах хворих, проте лише у хворих ІV групи – на відміну від пацієнтів інших груп – він нормалізувався і склав (3,84±0,61) ммоль/л при показнику (3,71 ±0,22) ммоль/л у здорових.

Одночасно спостерігали різне за вираженістю зростання ХХК. Так, якщо у групі хворих стандартного лікування він зріс лише з (3,55±0,49) до (4,51±0,51) (p<0,05), під впливом лікування глутаргіном – з (3,01±0,36) до (5,10±0,55) (p<0,01), то в групі хворих, що ліковані УДХК, зростання цього показника було більш значним – із (3,24±0,39) до (7,47±0,63) при (p<0,001), хоча він і не досяг рівня в здорових. Нормалізацію ХХК відмічали лише під впливом лікування глутаргіном і УДХК: після терапії він складав (11,77±1,03), що відповідало такому в здорових осіб – (11,76±0,52) (p<0,001).

Позитивний ефект лікування підтверджувався і динамікою показників мікроскопічного та бактеріологічного дослідження жовчі. Проведене лікування сприяло збільшенню кількості осіб, в яких у центрифугаті жовчі зустрічалися лише поодинокі клітини циліндричного епітелію та лейкоцити. Зокрема, після стандартного лікування клітинні елементи не візуалізувались у 18,2% хворих, після лікування УДХК – у 40,0% осіб, при застосуванні глутаргіну – в 47,4% і у хворих при комбінованому лікуванні – у 93,2%.

Встановлено, що в ІІ групі хворих патогенна флора після лікування виділена в 21,0% хворих (Bacillus fragilis – 10,5%, Рерtоstreptococus – 10,5%) проти 47,4% до лікування (Bacillus fragilis – 21,1%, Рерtоstreptococus – 26,3%), у ІІІ групі – в 25,0% після лікування (Bacillus fragilis – 10,0%, Рерtоstreptococus – 15,0%) проти 50,0% до лікування (Bacillus fragilis – 25,0%, Рерtоstreptococus – 25,0%). Серед пацієнтів, які отримували глутаргін і УДХК, після лікування з жовчі патогенну флору (Bacillus fragilis) виділено лише в 4,8% випадків, що свідчить про значне підвищення бактерицидних властивостей жовчі за умови покращення її реологічних властивостей та нормалізації відтоку. Тобто, комплексна терапія створила сприятливі умови для усунення інфекційного чинника при ХНХ.

При вивченні динаміки рівня СМП у крові хворих на ХНХ нами встановлено вірогідне зменшення їх вмісту у хворих всіх груп. Найбільш суттєвим воно було в хворих, що отримували комплексну терапію з використанням двох препаратів, і менш вираженим – в інших групах хворих. Зокрема, рівень СМП254 у ІV групі хворих зменшився з (0,309±0,008) ум. од. до (0,213±0,006) ум. од. (p<0,001), тоді як у І групі– лише з (0,314±0,009) ум. од. до (0,273±0,06) ум. од. (p<0,01).

Відмічено вірогідне зменшення рівня СМП280 у всіх групах хворих і нормалізацію – у пацієнтів, яким призначали комбінацію глутаргіну та УДХК. У цій групі динаміка рівня СМП280 була найбільш значимою про що свідчить зменшення цього показника з (0,368±0,009) ум. од. до (0,266±0,009) ум. од проти (0,269±0,003) ум. од. у здорових (p<0,001). Зниження рівня СМП280 у сироватці крові також відмічено у пацієнтів ІІ групи – від (0,373±0,011) ум. од. до (0,289±0,011) ум. од. (р<0,001), та ІІІ групи – від (0,382±0,021) ум. од. до (0,290±0,011) ум. од. (р<0,001). При стандартному лікуванні рівень СМП280 знизився з (0,345±0,015) ум. од. до (0,292±0,014) ум. од. (p<0,05).

Рівень МА вірогідно зменшився: в І групі хворих з (124,15±3,89) мкмоль/л до (104,53±3,79) мкмоль/л (p<0,01), у ІІ групі – з (134,74±3,54) мкмоль/л до (98,63±3,73) мкмоль/л (p<0,001), у ІІІ групі – з (136,72±3,45) мкмоль/л до (98,14±4,26) мкмоль/л (p<0,001). Проте, у жодній із цих груп він після лікування не досягав рівня (77,39±2,20) мкмоль/л у здорових осіб. Лише під впливом комбінованої терапії цей показник нормалізувався – він зменшився з (132,30±4,29) мкмоль/л до (71,30±3,89) мкмоль/л (p<0,001). У процесі лікування виявлено зміни рівня ДК. Так, якщо у І групі він знизився лише з (2,74±0,12) ум.од. до (2,14±0,11) ум.од., то у ІV групі – з (2,49±0,10) ум.од. до (1,49±0,05) ум.од. (p<0,001) при рівні у здорових осіб (1,57±0,06) ум.од.

Показник насиченості Тф залізом вірогідно не змінився в І групі, зріс у хворих під впливом глутаргіну, УДХК і практично нормалізувався при застосуванні комбінації препаратів.

Активність Цп у хворих І групи знизилася з (60,99±1,99) ум.од. до (41,86±2,18) ум.од. (p<0,001). Вірогідне зменшення цього показника констатовано при використанні глутаргіну, і дещо менш виражене – у ІІІ групі хворих. У групі комбінованого лікування активність Цп знизилась до (31,47±1,37) ум.од. проти (30,63±0,78) ум.од. у здорових осіб.

Таким чином, вивчення впливу терапії на показники ПОЛ-АОЗ дозволяє стверджувати, що у запропонованих схем лікування є наявні антиоксидантні властивості. Нами встановлено, що найбільш виражений антиоксидантний ефект має комплекс із поєднаним використанням глутаргіну та УДХК.

Рівень ФНП-α після проведеного лікування в сироватці крові хворих І, ІІ та ІІІ груп вірогідно знижувався, але залишався суттєво вищим від показників у здорових – (20,32±1,24) пг/мл. Нормалізація рівня ФНП-α була констатована після поєднаної терапії обома препаратами, про що свідчить його зниження з (35,31±1,81) пг/мл до (22,07±2,43) пг/мл (р<0,001).

Аналіз вмісту ІЛ-1β у сироватці крові після проведеного курсу лікування показав зменшення його високих вихідних показників. Лікування поєднаним комплексом сприяло зменшенню рівня ІЛ-1β з (129,22±11,89) пг/мл до (32,70±4,96) пг/мл, тобто в 3,95 рази (р<0,001) при показнику (19,09±3,22) пг/мл у здорових. Слід зазначити, що навіть після курсу лікування цей показник продовжував залишатися дещо підвищеним у всіх групах спостереження.

Рівень ІЛ-10, який є медіатором протизапальної дії, мав протилежну динаміку і зростав у процесі лікування (найбільш значно – у групі, що отримувала глутаргін та УДХК). Важливо відмітити, що повної нормалізації рівня ІЛ-10 теж не наступило в жодній групі спостереження.

Усе вище вказане дозволяє стверджувати про наявність у застосованих комплексів терапії імуномодулюючих властивостей, які найбільш вираженими були у ІV групі пацієнтів, тобто при поєднаному використанні глутаргіну та УДХК.

Під впливом терапії відмічалося зростання вмісту заліза в еритроцитах. Найменш значним воно було у І групі – з (1761,0±131,6) мг% до (2521,1±175,9) мг% (p<0,001), дещо більшим – у ІІ та ІІІ групі (р1,2<0,001). Використання в комплексі глутаргіну та УДХК сприяло зростанню вмісту заліза в еритроцитах до (3505,7±196,6) мг%, тобто на 98,1%, що було найбільш значним серед усіх груп. Зворотна динаміка (зниження рівня в процесі лікування) виявлена при вивченні вмісту міді в еритроцитах. У І групі рівень міді знизився з (20,20±2,29) мг% до (14,72±2,35) мг% (p<0,05), у ІІ та ІІІ групі динаміка була дещо більшою – із (20,60±1,61) мг% до (11,83±1,67) мг% та з (20,56±1,31) мг% до (11,03±1,66) мг% відповідно (p1,2<0,001). У ІV групі зниження рівня міді було найбільш значним – із (21,35 ±1,24) мг% до (10,69 ±0,95) мг% (p<0,001) проти (9,65 ±0,21) мг% у здорових.

Вміст магнію в еритроцитах, який був зниженим у хворих на ХНХ, під впливом терапії зростав. Найбільш значним такий приріст відмічали в групі з поєднаним використанням глутаргіну та УДХК, про що свідчить його підвищення на 49,2%, тоді як при використанні глутаргіну – на 30,1% (р<0,001), УДХК – 25,7% (р<0,01), стандартного комплексу терапії – лише на 20,6% (р<0,01). Вміст цинку в еритроцитах при лікуванні ХНХ дещо підвищувався, проте ці зміни не були вірогідними. Такі зміни в комплексі мікроелементів, з одного боку, пов’язані з покращенням їх всмоктування в кишечнику за умов нормалізації відтоку жовчі, а з іншого, є свідченням зменшення активності запального процесу.

Аналіз клінічної симптоматики упродовж 6 місяців після проведеного лікування підтвердив дієвість розроблених нами лікувальних підходів. Встановлено, що в І групі хворих зафіксовано 8 (32,0%) випадків повторних госпіталізацій, у ІІ та ІІІ групі хворих – по 4 (15,4% та 16,7% відповідно), а у ІV групі – лише 1 (4,0%) випадок. Більше того, в ІV групі хворих після застосованого лікування сладж-синдром виявили лише у 8,0% осіб проти 60,0% у І групі, а появи конкрементів взагалі не зафіксовано.

Комплексне лікування хворих на ХНХ дозволило суттєво зменшити кількість повторних загострень та госпіталізацій, попередити утворення конкрементів, що вказує на підвищення ефективності лікування таких хворих.

**ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуального питання гастроентерології з підвищення ефективності лікування хворих на ХНХ на основі вивчення клінічного перебігу, патогенетичних механізмів розвитку та прогресування захворювання з застосуванням глутаргіну та УДХК.

1. Перебіг хронічного некаменевого холециститу характеризується активацією запального синдрому в поєднанні зі змінами кінетики жовчовивідних шляхів (подовженням часу закритого сфінктеру Одді та часу витікання міхурової жовчі за умов збільшення її об’єму) при одночасній зміні біохімічних показників жовчі (збільшення вмісту в жовчі білірубіну та холестерину і зменшенням жовчних кислот).
2. При хронічному некаменевому холециститі має місце збільшення концентрації в крові фактора некрозу пухлин-α в 1,69 рази, інтерлейкіну-1β – у 6,83 рази, та зменшення рівня інтерлейкіну-10 в 2,23 рази, що свідчить про значне зростання активності як стимуляторів запалення, так і антифлогістичних медіаторів. Між рівнем фактора некрозу пухлин-α та інтерлейкіну -1β виявлено прямий сильний достовірний кореляційний зв'язок (p<0,001), а між рівнями фактора некрозу пухлин-α та інтерлейкіну-10 – зворотний достовірний середньої сили зв'язок, що вказує на агоністичні та антагоністичні взаємозв’язки різних компонентів цитокінового профілю.
3. У хворих на хронічний некаменевий холецистит виявлено підвищення активності процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у вигляді зростання рівня в крові малонового альдегіду в 1,7 рази та дієнових кон’югатів у 1,5 рази, підвищення активності церулоплазміну сироватки крові на 79,2%, а також зниження показника насиченості трансферину залізом до (0,166±0,002) ум. од. проти (0,182 ±0,02) ум. од. у здорових (p<0,001). Ці зміни поєднуються зі збільшенням у крові рівня середньомолекулярних пептидів різних класів (p<0,001). Виявлено прямі достовірні кореляційний зв'язки між рівнем інтерлейкіну-1β, середньомолекулярного пептиду-254 та середньомолекулярного пептиду-280, а також між рівнями фактора некрозу пухлин-α та середньомолекулярного пептиду-280, що вказує на тісний взаємозв’язок між процесами запалення та ендотоксемії.
4. У хворих на хронічний некаменевий холецистит спостерігається зміна мікроелементного складу крові: зменшення вмісту в еритроцитах магнію (на 18,7%), заліза (в 2,61 рази), кальцію (в 1,37 рази), цинку (на 7,9%) та збільшення вмісту міді (в 2,14 рази) (для всіх показників p<0,001). Також виявлено прямий середньої сили достовірний кореляційний зв'язок між рівнем заліза в еритроцитах і показником насиченості трансферину залізом (r=0,34; р<0,01), а також між вмістом інтерлейкіну-1β та міді в еритроцитах (r=0,48; р<0,001), що свідчить про взаємозалежність між процесами перекисного окислення ліпідів, запалення та обміну мікроелементів.
5. Застосування у хворих на хронічний некаменевий холецистит глутаргіну дозволяє покращити результат лікування, за рахунок його впливу на цитолітичний синдром, диспротеїнемію, оксидативний стрес і цитокіновий дисбаланс. Включення до комплексу лікування урсодезоксихолевої килоти забезпечує поліпшення біохімічного складу жовчі, її реологічних властивостей, нормалізацію рівня холестерину крові та кінетики жовчовивідної системи. Спільне застосуванням глутаргіну та урсодезоксихолевої килоти забезпечує більш швидке та виражене зменшення запального, інтоксикаційного та цитолітичного синдромів, нормалізацію вмісту холестерину в крові та мікроелементів в еритроцитах, зменшення оксидативного стресу та цитокінового дисбалансу, зменшення диспротеїнемії, нормалізацію жовчоутворення і жовчовиділення.
6. Поєднане застосування глутаргіну та урсодезоксихолевої кислоти в комплексі лікування хворих на хронічний некаменевий холецистит сприяє зменшенню частоти загострень та повторних госпіталізацій, тривалій (упродовж 6 місяців) ремісії захворювання і дозволяє попередити утворення конкрементів у жовчному міхурі.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У діагностичний комплекс хворих на ХНХ рекомендовано включати дослідження рівня інтерлейкінів ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-10 у сироватці крові, маркерів ендогенної інтоксикації та показників обміну мікроелементів у поєднанні з визначенням літогенних властивостей жовчі.
2. У хворих на ХНХ із проявами запального, цитолітичного синдромів та ознаками ендотоксемії доцільним є використання глутаргіну довенно крапельно по 5,0 мл 40% розчину з 200 мл фізіологічного р-ну двічі на добу упродовж 5 днів із подальшим переходом на прийом глутаргіну всередину по 0,75 г тричі на добу 30 днів.
3. Для пацієнтів з ХНХ із порушеннями біохімічного складу жовчі, проявами холестазу та ДЖВШ необхідно призначати препарат УДХК у дозі 10 мг/кг/добу всередину 30 днів.
4. Хворим на ХНХ за наявності виражених запального, інтоксикаційного синдромів, диспротеїнемії, цитокінового дисбалансу, оксидативного стресу, із порушенням жовчоутворення і жовчовиділення та зі значними порушеннями обміну мікроелементів обґрунтованим є поєднане застосування глутаргіну та УДХК.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Нейко Є. М. Клінічна ефективність глутаргіну в комплексному лікуванні хронічних некаменевих холециститів / Є. М. Нейко, У. В. Балан // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2007. – Вип. 16, кн. 2. – С. 55–58. *Здобувачем проведено аналіз літератури, збір і аналіз матеріалу, оформлення статті до друку. Науковим керівником академіком АМН України Є.М. Нейком відредаговано висновки*.

2. Балан У. В. Динаміка ознак клініко-біохімічних синдромів у хворих на хронічний некаменевий холецистит у поцесі лікування глутаргіном, урсохолом та роксилідом / У. В. Балан // Галицький лікарський вісник. – 2008. – № 4. – С. 5–8.

3. Балан У. В. Показники ліпопероксидації, ендотоксемії, цитокінового профілю та рівня мікроелементів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит під впливом лікування глутаргіном, урсохолом та роксилідом / У. В. Балан // Буковинський медичний вісник. – 2009. – № 1. – С. 18–22.

4. Балан У. В. Динаміка показників дуоденального дослідження та УЗД у хворих на хронічний некаменевий холецистит у процесі лікування глутаргіном, урсохолом, роксилідом / У. В. Балан // Архів клінічної медицини – 2008. – № 2 (14). – С. 21– 23.

5. Нейко Є.М., Балан У. В. Ефективність застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хронічних некаменевих холециститів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю [”Хвороби печінки в практиці клініциста”], (Харків, 1-2 березня 2007) / М-во охорони здоров'я України, М-во освіти і науки, Академія медичних наук України, Харк. медична академія післядипломної освіти. – Х.: Харк. медична академія післядипломної освіти, 2007. – С. 211–212. *Здобувачем проведено збір і аналіз матеріалу, підготовку до друку. Науковим керівником академіком АМН України Є.М. Нейком запропоновано ідею роботи, відредаговано тези*.

*6*. Балан У. В. Вплив урсохолу на біохімічні показники жовчі у хворих на хронічний некаменевий холецистит : матеріали науково-практичної конференції [”Медична наука: сучасні досягнення та інновації”], (Харків, 22 листопада 2007) / М-во охорони здоров'я України, Харк. медична академія післядипломної освіти. – Харків: Харк. медична академія післядипломної освіти, 2007. – С. 8.

**АНОТАЦІЯ**

**Балан У. В. Клініко-патогенетичні особливості комплексного лікування хронічних некаменевих холециститів**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.36 – гастроентерологія. Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2009.

Дисертація присвячена питанням підвищення ефективності лікування хворих на хронічний некаменевий холецистит на основі вивчення клінічного перебігу, патогенетичних механізмів розвитку і прогресування недуги, обґрунтування застосування у комплексному лікуванні глутаргіну та УДХК та вивчення перебігу ХНХ впродовж 6 місяців спостереження після курсу запропонованої терапії.

Обстежено 120 хворих на ХНХ та 15 практично здорових людей. Встановлено, що активація вільнорадикального окислення, розвиток синдрому ендогенної інтоксикації, зміни в системі мікроелементів та цитокіновий дисбаланс є важливими ланками в патогенезі ХНХ.

Розроблено схему лікування хворих на ХНХ зі застосуванням глутаргіну та УДХК. Застосований лікувальний підхід дає можливість отримати упродовж 6 місяців зменшення частоти загострень, попередити утворення конкрементів і підвищити клінічну ефективність лікування.

**Ключові слова:** хронічний некаменевий холецистит, дуоденальне зондування, цитокіни, перекисне окислення ліпідів, мікроелементи, глутаргін, урсодезоксихолева кислота.

**АННОТАЦИЯ**

**Балан У. В. Клинико-патогенетические особенности комплексного лечения хронических некаменных холециститов**. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.36 – гастроэнтерология. Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2009.

Диссертационная работа посвящена изучению вопросов повышения эффективности лечения больных хроническим некаменным холециститом на основе изучения клинической картины, патогенетических механизмов развития и прогресирования заболевания и обоснованию использования в комплексном лечении глутаргина и УДХК, а также изучению течения ХНХ в течении 6 месяцев после курса проведенного лечения.

Обследовано120 больных на ХНХ и 15 практически здоровых людей Установлено, що ХНХ характеризируется клинической картиной воспалительного процесса в желчном пузыре, который супровождается функциональными и структурными его изменениями. Для ХНХ характерно наличие болевого, диспептического и астено-вегетативного синдромов. Среди клинических признаков важно отметить боль в правом подреберье, тошноту, метеоризм, нарушение стула, положительные пузырные симптомы. У больных ХНХ происходит активация воспалительного синдрома, о котором свидетельствует повышение в крови уровня лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, повышение тимоловой пробы. При оценке кинетики желчного пузыря установлено у половины больных удлинение времени закрытого сфинктера Одди и у большинства – удлинение времени выделения пузырной желчи на фоне увеличения ее объёма. В биохимическом составе желчи обнаружено увеличение концентрации билирубина в порции В и уменьшение его в порции С. Уменьшение концентрации желчных кислот и увеличение уровня холестерина отмечено в обеих порциях желчи, що приводит к уменьшению холато-холестеринового коэфициента. При бактериологическом исследовании желчи у половины пациентов не наблюдалось роста патогенной флоры, а у 48% пациентов было выделено анаэробную флору. При ультразвуковом обследовании у больных диагностировали утолщение и уплонение стенок желчного пузыря, а у 88% больных возникла его деформация.

У больных ХНХ диагностировано наличие синдрома эндогенной интоксикации. Изучая цитокиновый профиль у пациентов на ХНХ, нами установлено увеличение уровня ФНО-α (фактора некроза опухоли α) и ИЛ-1β, и, напротив, снижение уровня ИЛ-10. Установлена кореляционная связь между ФНО-α та СМП, но сила их отличалась в зависимости от фракций: связь между уровнем ФНО-α и СМП280 имела коэффициент (r=0,71; р<0,001), тогда как между ФНО-α та СМП254 – (r=0,30; р>0,05). Между содержанием провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-1β обнаружена прямая корреляционная связь с (r=0,79; р<0,001), тогда как между уровнем ФНО-α и противовоспалительного ИЛ-10 – (r=-0,31; р<0,05). Микроэлементный состав эритроцитов у больных на ХНХ характеризовался достоверным уменьшением содержания железа, магния, цинка, кальция и достоверным увеличением уровня меди.

Изложенные результаты позволили охарактеризовать ХНХ как болезнь с наличием воспалительного процесса в желчном пузыре, который сопровождается не только функциональными, но и структурными его изменениями. Также это заболевание характеризовалось нарушением реологических свойств желчи. Установлено, что активация свободнорадикального окисления, развитие синдрома эндогенной интоксикации, изменения в системе микроэлементов и цитокиновий дисбаланс являются важными звеньями в патогенезе болезни. Подтверждены иммунные и неиммунные механизмы развития воспалительного процесса в стенке желчного пузыря.

Разработаны и апробированы схемы лечения больных ХНХ с использованием глутаргина, УДХК и их комбинации. Включение в схему лечения глутаргина показано для более быстрого купирования воспалительного, интоксикационного и цитолитического синдромов, а также для коррекции диспротеинемиии, нарушений в обмене микроелементов, устранения цитокинового дисбаланса и оксидативного стресса. Использование УДХК дает возможность повлиять на нарушение кинетики желчевыводящей системы, перенасыщения желчи холестерином, увеличить содержание желчных кислот в желчи, уменьшить билиарный сладж и гиперхолестеринемию.

Использование в лечении больных на ХНХ глутаргина и УДХК позволяет снизить интенсивность липопероксидации и эндотоксемии, уменьшить напряжение в роботе антиоксидантной системы, минимизировать нарушение обмена микроэлементов, устранить дисбаланс в системе цитокинов, то есть имеет противовоспалительное, антиоксидантное и имуномодулирующее действие, позволяет улучшить желчеобразование и желчеотделение, устранить нарушения в обмене микроэлементов.

Анализ клинической симптоматики на протяжении 6 месяцев после проведенного лечения подтвердил действенность разработанных лечебных подходов. Комплексное лечение больных на ХНХ позволило существенно уменьшить количество повторных обострений, предупредить образование конкрементов, что в целом свидетельствует о повышении эффективности лечения таких больных.

**Ключевые слова:** хронический некаменный холецистит, дуоденальное зондирование, цитокины, свободнорадикальное окисление, микроэлементы, глутаргин, урсодезоксихолевая кислота.

**ANNOTATION**

**Balan U. V. Clinical and pathogenetical features of treatment of chronic acalculous cholecystitis.** – A manuscript.

Thesis for the scientific degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.36 – Gastroenterology. Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2009.

Dissertation is devoted the questions of increase of efficiency of treatment of patients with a chronic acalculous cholecystitis (CAC) on the basis of study of clinical motion of disease, pathogenetical mechanisms of development and ground of application of Glutargin and Ursodeoxycholic Acid (UDCA). The motion of CAC during 6 months of supervision after the course of the offered therapy was studied.

120 patients with CAC and 15 practically healthy people were examined. It is set that activation of free-radical oxidization, development of endogenous intoxication syndrome, changes in the system of microelements and cytokin dysbalance is important links in pathogenesis of illness.

The algorithm of treatment of patients with CAC is developed with the use of Glutargin and UDCA. Applied medical approach is given by possibility to get diminishing of frequency of sharpening during next 6 months, to warn formation of concrements and to promote clinical efficiency of treatment.

**Key words:** chronic acalculous cholecystitis, duodenal sounding, cytokin, lipid oxidization, microelements, Glutargin, Ursodeoxycholic acid.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АлТ | – аланінамінотрасфераза |
| АОЗ | – антиоксидантний захист |
| АсТ | – аспартатамінотрансфераза |
| ГГТП | – гамаглутамілтранспептидаза |
| ДК | – дієнові кон’югати |
| ЖК | – жовчні кислоти |
| ЖМ | – жовчний міхур |
| ІЛ | – інтерлейкін |
| ЛФ | – лужна фосфатаза |
| МА | – малоновий альдегід |
| ПОЛ | – перекисне окислення ліпідів |
| СМП | – середньомолекулярні пептиди |
| Тф | – трансферин |
| УДХК | – урсодезоксихолева килота |
| УЗД | – ультразвукове дослідження |
| ФНП-α | – фактор некрозу пухлин α |
| ХНХ | – хронічний некаменевий холецистит |
| ХС | – холестерин |
| ХХК | – холато-холестериновий коефіцієнт |
| Цп | – церулоплазмін |
| ШОЕ | – швидкість осідання еритроцитів |

Підписано до друку 29.10.2009 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 29

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського

національного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру

видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018 м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

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