

ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Зінченко Тамара Миколаївна

УДК: 616.342-002.44-001.28-08

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕРСИСТУЮЧОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ
АСТМИ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ У ОСІБ ЖІНОЧОЇ
СТАТІ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

ë

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2005

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України, м. Полтави

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор Гольденберг Юрій Миронович, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб

Офіційні опоненти – доктор медичних наук, професор Хворостинка Володимир Миколайович, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської терапії;

доктор медичних наук, професор Мостовий Юрій Михайлович, Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб.

Провідна установа – Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра факультетської терапії з курсом ендокринології медичного факультету.

Захист відбудеться “25” листопада 2005 р. о 11.00. годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському державному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, проспект Леніна, 4

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського державного медичного університету (61022, м. Харків, проспект Леніна, 4)

Автореферат розіслано “26” вересня 2005р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. мед. н., доцент

Т.В.Фролова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сучасному етапі існування бронхіальна астма (БА) залишається важливою соціальною і медичною проблемою внаслідок зростання її поширеності, інвалідизації та смертності (Ю.І.Фещенко, 2000; Л.А. Яшина, 2000; Ю.М.Мостовий, 2000; R.G.Stoodley, 2000). Особливістю БА останніх десятиріч є: формування тяжких, погано контрольованих форм (Ю.І.Фещенко, 2000; Л.М.Огородова, 2000), зростання розповсюдженості супутньої з БА патології, (Н.В.Долбикова, 2002; А.В.Медведев, 2002), збільшення летальності, частіше у жінок (С.Н.Авдеев, 2000). Сучасний хворий – це хворий з поєднаною патологією, причому в усіх вікових групах за кількістю поліпатій переважають жінки (А.А.Крылов, 2000). Не дивлячись на значні досягнення у вивченні БА, багато питань ще є нез'ясованими (Л.В.Беш, 1999; В.Ф.Жданов, 2000). Так, недостатньо вивченим є питання взаємного впливу на перебіг БА супутньої патології, зокрема захворювань гепатобіліарної системи (А.В.Киррилов, 2000; Д.И.Корабельников, 2002). Дискусійними є і питання стратегії лікування хворих даної категорії (Н.В.Долбикова, 2002; О.М.Колошко, 2002). З іншого боку, ознакою сучасності є зміна демографічної структури населення України в бік збільшення відсотка людей старшого віку та переважання серед них осіб жіночої статі (Стан здоров'я населення України та результати діяльності закладів охорони здоров'я: щорічна доповідь, 2003). Це може привести до зростання поєднання захворювань. Оскільки, за даними багатьох авторів, як БА, так і хронічний холецистит (ХХ) є переважно „жіночими хворобами” (И.И.Дегтярева, 1999; В.Н.Швалев, 2000; В.М.Хворостинка, 2002), то в перспективі очікується збільшення розповсюдженості саме цих нозологічних форм та їх поєднання. Це, потребує розробки та впровадження схем лікування БА з врахуванням супутньої патології та використанням препаратів комплексної дії, що допоможе запобігти поліпрагмазії з одночасним зменшенням економічних затрат та поліпшенням якості життя (ЯЖ) пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в плані наукової теми Української медичної стоматологічної академії (УМСА): „Запальні та незапальні хвороби органів та систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо-, гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування” (номер державної реєстрації - 0198 V 000134). Особисто дисертантом були вивчені клініко-патогенетичні особливості поєднаних персистуючої бронхіальної астми та хронічного холециститу у жінок, розроблено схему диференційованого лікування.

Мета та завдання дослідження. Метою нашого дослідження була оптимізація лікування жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму, що перебігає на тлі хронічного холециститу, шляхом диференційованого лікування, з огляду на особливості перебігу бронхіальної астми і хронічного холециститу та включення в комплексну терапію, крім засобів базисної терапії, ербісолу та препаратів нейротропної дії.

Для досягнення поставленої мети потребували вирішення наступні завдання:

1. Виділити особливості клінічних проявів і перебігу поєднаних персистуючої бронхіальної астми та хронічного холециститу у осіб жіночої статі.
2. Визначити у жінок, хворих сполученими персистуючою бронхіальною астмою і хронічним холециститом рівень статевих гормонів.
3. Виявити у жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму в сполученні із хроніч-

ним холециститом функціонування надсегментарного і сегментарного відділів вегетативної нервової системи (ВНС), клітинного і гуморального імунітету, процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і активності ендогенної системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

4. Оцінити клінічну ефективність використання в комплексному лікуванні жінок, хворих персистою бронхіальною астмою в сполученні із хронічним холециститом наряду із засобами базисної терапії бронхіальної астми і хронічного холециститу ербісолу та препаратів нейротропної дії.

Об'єкт дослідження - бронхіальна астма, що перебігає на тлі хронічного холециститу у жінок.

Предмет дослідження - стани ендокринної, імунної, нервової систем, процесів перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту у жінок, хворих на персистою бронхіальну астму у поєднанні з хронічним холециститом. Вплив змін даних систем на формування особливостей перебігу бронхіальної астми та хронічного холециститу. Ефективність розробленої схеми лікування.

Методи дослідження - використано загально клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, рентгенологічні, імунологічні, імуноферментні дослідження, мікробіологічне дослідження харкотиння і жовчі, психологічне тестування, функціональні проби.

Наукова новизна одержаних результатів. Виявлено, що особливістю проявів БА поєднаної з ХХ у жінок є збільшення алергічної налаштованості організму та чутливості до неспецифічних чинників, поєднання симптомів астми з іншими проявами алергії, ранній початок, обтяжлива спадковість, переважання тяжких її форм, зменшення ефективності лікування засобами базисної терапії.

Вивчено особливості ХХ, сполученого з БА. Такими є переважання асептичного запалення в жовчному міхурі (ЖМ), взаємопов'язаність загострень із загостреннями БА, більш торпідний, порівняно з перебігом БА, та атиповий перебіг із зменшенням інтенсивності больового синдрому, переважанням дискінетичних явищ над запальними з формуванням дискінезій ЖМ за гіпотонічно-гіпокінетичним та гіпотонічно-нормокінетичним типом. Вивчені зміни імунної, нервової систем, активності процесів ПОЛ-АОЗ при поєднанні БА і ХХ. Виявлено, що у хворих на БА у поєднанні з ХХ загально діагностичними критеріями є наявність алергічного, невротичного синдромів та синдрому передменструального напруження.

Виявлений суттєвий дисбаланс у системі статевих гормонів, що формується на фоні слабкої статевої конституції (СК). Констатовано різну ефективність базисної терапії БА на перебіг ХХ. При наявності дискінезії ЖМ по гіпомоторному типу на фоні базисної терапії БА переважає посилення симптомів ХХ, при гіпертонічній – їх зменшення. Розроблена схема диференційованого лікування хворих на поєднані БА залежно клінічних форм обох захворювань з врахуванням дії препаратів базисної терапії БА і ХХ на стан бронхів та ЖМ. Обґрунтована ефективність включення в комплексну терапію хворих даної категорії препарату „ербісол”, нейротропних препаратів, залежно від функціонування ВНС.

Практичне значення одержаних результатів. Доведена значимість стану біліарної системи у формуванні клінічних, неврологічних, біохімічних, ендокринологічних, імунологічних змін у жінок, хворих на персистою БА. Розроблена схема ди-

ференційованого лікування даної категорії хворих дозволила зменшити термін досягнення клінічної ремісії БА та необхідність перебування хворих у стаціонарі.

За матеріалами дисертації розроблено і впроваджено інформаційний лист № 42 від 8.02. 2001 р. “Оптимізація лікування жінок, що хворіють на бронхіальну астму, залежно від властивостей їх особистості та стану перекисного окислення ліпідів – антиоксидантної системи”. Отримано патент 2015514 UA, МПК 7A61K35/54. „Спосіб лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холециститом”. Результати наукових розробок дисертаційної роботи впроваджені в практичну роботу п’яти терапевтичних, пульмонологічних, гастроентерологічних відділень Полтавської, Київської, Луганської, Херсонської, Миколаївської областей. Отримані нові дані впроваджені в навчальний процес чотирьох кафедр медичних вищих навчальних закладів України. Матеріали дисертації використовуються у читанні лекцій студентам УМСА, лікарям-терапевтам.

Особистий внесок здобувача. Полягає у розробленні плану і програми виконання дисертаційної роботи, визначенні мети та завдань дослідження. Автор самостійно провела дослідження, здійснила набір тематичних хворих та осіб контрольної групи, проводила клінічне обстеження хворих та давала клінічну оцінку отриманих результатів. Здобувачем самостійно проведена статистична обробка матеріалу, сформульовані висновки. Автором розроблено метод комплексного лікування тематичних хворих, оцінена його ефективність. Виконано інформаційний аналіз, узагальнення результатів дослідження. Підготовлено 16 публікацій у наукових працях, фахових виданнях.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені і обговорені на науково-практичних конференціях молодих науковців УМСА (Полтава, 1998, 1999, 2000 рр.), на XIV та XV з’їзді терапевтів України (Київ, 1998, 2004 рр.), на Європейському конгресі по астмі (Москва, 9-12 вересня 2001 р.), на засіданнях Полтавського обласного товариства пульмонологів (Полтава, 2000, 2001, 2003). Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб, терапевтичній конференції Полтавської області від 23.05.2004 р., апробаційній раді №1 “Внутрішні хвороби” Української медичної стоматологічної академії (протокол № 21 29.06.2004 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, в тому числі 13 – у виданнях, рекомендованих ВАК України, інші 4 публікації, в наукових збірниках, тезах, матеріалах конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація складає 174 сторінки машинописного тексту і містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, розділи власних досліджень, обговорення отриманих даних, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел. Робота ілюстрована 29 таблицями (16 сторінок), 13 малюнками (10 сторінок). Бібліографічний покажчик містить 339 роботи, в тому числі 109 – іноземних авторів (32 сторінки).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для визначення частоти поєднання БА і ХХ було вивчено 536 історій хвороб архіву 4-ї міської клінічної лікарні за період 1993-1996 роки. Виявлено, що у жінок ХХ при БА діагностується у 33,1±3,3%, що у 2,5 рази частіше, ніж у осіб чоловічої статі і в 3 рази перевищує загальнопопуляційні

дані. Основою для клінічного розділу дисертації стали спостереження, проведені на базі терапевтичного та гастроентерологічного відділень 4-ї міської лікарні, пульмонологічного відділення 1-ї міської лікарні, алергологічного відділення обласної клінічної лікарні м. Полтави в період з 1996 по 2001 роки. Під наглядом знаходилась 116 жінок, хворих на БА, віком від 15 до 79 років. Середній вік обстежених хворих становив $43,6 \pm 0,2$ роки. Персистуючу БА з легким перебігом діагностовано у 11 осіб, середньої важкості - у 93, важким - у 12. Тривалість захворювання в середньому складала $21,6 \pm 8,6$ роки. ХХ було діагностовано у 114 хворих. Наявність больового синдрому було констатовано у 92 пацієнтів, диспепсичного - у 101, передменструального напруження - у 58 хворих, алергічного - у 95, вегетативної дисфункції - у 78, невротичного - у 79, правобічного реактивного - у 37. У 33 (32,6%) пацієнтів при бактеріальному дослідженні жовчі було виділено різноманітну бактеріальну флору. У 8 (7,9%) хворих виявлено холелітіаз. Дискінезія ЖМ за гіпертонічно-гіперкінетичним типом було діагностовано у 17 пацієнтів, гіпотонічно-нормокінетичним – у 17, гіпотонічно-гіпокінетичним – у 79. Рідко рецидивуючий перебіг спостерігався у 35 (34,7%) пацієнтів, часто рецидивуючий – у 21 (20,8%), монотонний – у 23 (22,8%), маскоподібний – у 22 (21,8%). На момент обстеження у 75 (74,3%) хворих захворювання було у фазі загострення, у 8 (7,9%) – фазі затухаючого загострення, і у 6 (5,9%) спостерігалась нестійка ремісія ХХ.

Хворих було розділено на групи. Першу (I) групу склали 89 хворих, у яких було діагностовано БА, що перебігала на тлі ХХ. Хворих I групи було розділено на дві підгрупи, залежно від проведеного лікування: I-а (33 особи), яким проводилась лише базисна терапія БА; I-б (56 осіб), яким на фоні базисної терапії БА призначалось диференційоване лікування, залежно від клінічних форм БА і ХХ, та призначались ербісол і нейротропні препарати. У другу (II) групу (група порівняння) увійшли 27 хворих на ізольовану БА. Третю (III) групу (група порівняння) склали 25 хворих з ізольованим ХХ. При призначенні базисної терапії враховувались рекомендації про ступеневий підхід до лікування БА. Лікування ХХ у хворих на БА I-б підгрупи проводилось з огляду на особливість його перебігу, дані клінічних і лабораторно-інструментальних методів. Призначались препарати, які нормалізують моторно-евакуаторну функцію біліарного тракту, відновлюють порушені процеси травлення, препарати протизапальної дії, дієтотерапія. Антимікробну терапію призначали за наявності вираженого запального процесу та виділенні мікрофлори із жовчі та харкотиння. При наявності розладів надсегментарного та сегментарного відділів ВНС, враховуючи їх характер, хворим призначались препарати вегето- та нейротропної дії через декілька днів після стабілізацію стану хворого. При переважанні у спектрі нервових розладів тривожного компоненту, призначався феназепам, при переважанні депресивного компоненту призначався антидепресант – амітриптилін мінімальних дозах, на ніч.

Діагноз БА верифікувався на підставі наказу МОЗ України від 30.12.99 за № 311 “Інструкція по діагностиці, клінічній класифікації і лікуванню бронхіальної астми”. Для виявлення характеру запального процесу в бронхіальному дереві проводилось клінічне та мікробіологічне дослідження харкотиння. Визначення змін в бронхолегеневій системі проводилось за допомогою рентгенографії органів грудної клітини. Наявність та ступінь сенсibiliзації організму хворих до тих чи інших алергенів, при відсутності протипока-

зань, вивчалась за допомогою алергологічних шкірних проб, при їх наявності - проб з алергенами *in vitro*. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) на спірографі "Метатест-1" та Fukuda denshi Spirosifi 3000 memo card (Японія) і включало в себе наступні показники: VC (життєва ємність легень), FVC (форсована життєва ємність легень), FEV₁ (об'єм форсованого видиху за 1 секунду), FEV₁/VC (індекс Тиффно), MVV (максимальна вентиляція легень), REF (пікова об'ємна швидкість видиху). Зворотність бронхіальної обструкції діагностувалась за допомогою проби з беротеком (A.L.Ries, 1982). Проба вважалась позитивною, коли фіксувалось збільшення бронхіальної прохідності у відповідь на введення речовини на 15% і більше за показниками REF). Верифікацію ХХ проведено за допомогою фізикального, лабораторного, інструментального дослідження. Проводили біохімічне дослідження крові, багатофракційне дуоденальне зондування з мікроскопічним, біохімічним і бактеріологічним дослідженням жовчі, статичну та динамічну ехоскопію ЖМ. Для визначення типу ускладнень ХХ застосовувалась рентгеноскопія травного каналу або езофагогастроуденоскопія. Ультразвукове дослідження (УЗД) ГБС проводилось за допомогою апарату Elscint EEI-1000 та секторного сканеру з частотою 5 МГц.

Застосовувалися також спеціальні методи дослідження. Для вивчення активності статевих гормонів проводили кількісне визначення в крові тестостерону, естрадіолу та прогестерону методом імуноферментного аналізу. Визначення СК проводилось за методикою І.Л.Ботневої (1983). Для оцінки функції надсегментарного відділу ВНС нами було застосовано скорочений варіант мінесотського багатофакторного опитувальника (ММРІ) – Міні-Мульти. Підвищення показників до 71-80 Т-балів за двома і більш шкалами діагностувалась емоційна напруженість I ступеню, 81-90 Т-балів – II ступеню, 90 і більше Т-балів – III ступеню. Стан сегментарного відділу оцінювалася за гістаміно-адреналіновою пробю Брейтмана-Льюїса та кількісною оцінкою потовиділення. Для оцінки виразності порушень функції сегментарного відділу була застосована наступна градація: I ступінь (помірно виражені порушення) – неадекватність функціонування одного з відділів (симпатичного чи парасимпатичного) на одній половині тіла; II (середньо важкі прояви) – зазначені порушення сполучалися з неадекватним функціонуванням одного з відділів на протилежній стороні тіла, III (важкі прояви) – реєструвалися хаотичні реакції симпатичного і парасимпатичного відділів на обох половинах тіла (А.М.Вейн, 1969). Імунологічне дослідження: нами вивчався стан як гуморального, так і клітинного імунітету з визначенням: кількості Т-, В-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів/кілерів, за допомогою моноклональних антитіл класів CD₃₊, CD₄₊, CD₈₊ і CD₂₂₊ (Ortho Diagnostic Systems Inc., USA) в цитотоксичному тесті. Проводилось визначення фагоцитарної активності лейкоцитів чашковим методом з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) і фагоцитарного числа (ФЧ). Визначення вмісту ЦК у сироватці крові проводилось методом преципітації в поліетиленгліколі по методу M. Digeon et al. (1977). Визначення імуноглобулінів основних класів (А, М, G) - методом радіальної імунодифузії в гелі по Mancini et al., (1965). Інтенсивність процесів ПОЛ-АОЗ вивчалась спектрофотометричним методом. Визначався рівень проміжних і кінцевих продуктів пероксидації ліпідів – діє нових кон'югатів, малонового диальдегіду (ДК, МДА). Функція АОЗ досліджувалась шляхом визначення в крові активності супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ) і церулоплазміну (ЦП). Для оцінки досягнутих у процесі лікування змін в

стані хворих використано умовний якісний інтегральний показник: “значне покращення стану здоров’я” - покращення показників $> 50\%$ від початкового рівня, “помірне покращення стану” – $< 50\%$ від початкового рівня, “без змін стану” – покращення показників не відбувалося, “погіршення стану” – спостерігалось збільшення вираженості порушення показників. Було використано також показник ЯЖ, який визначався за допомогою респіраторного опитувальника Сент-Джорджського госпіталю (SGRQ). Комплектування групи практично здорових осіб проводилось серед кола знайомих автора. В цю групу увійшли 22 жінки. Отримані числові дані обробляли методами математичної статистики. Обчислення проводили на персональному комп’ютері IBM PC Pentium 266 із використанням програм “Statistica for Windows. Release 4.3” і “SPSS for Windows. Release 8.0”.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що у хворих групи нагляду переважали більш тяжкі форми БА ($94,9 \pm 2,3$ проти $70,4 \pm 8,7$, $p < 0,05$). Кількість випадків легкої астми зустрічалась у 3,8 разів рідше ($5,1 \pm 2,3\%$ проти $19,6 \pm 7,6\%$, $p < 0,05$ у хворих групи порівняння). Для хворих групи спостереження був характерним ранній початок БА, в середньому захворювання починалось $24,4 \pm 4,5$ років, тоді, коли для хворих групи порівняння була характерною більш пізня астма ($39,6 \pm 9,4$ років, $p < 0,05$). При поєднанні БА і ХХ істотно частіше виявлялась обтяжлива спадковість ($46,7 \pm 5,2\%$ проти $22,7 \pm 8,1\%$, $p < 0,05$). У пацієнтів групи спостереження велику питому вагу складали атипові симптоми астми ($49,5 \pm 5,3\%$ і $25,3 \pm 8,4\%$, $p < 0,05$), такі, як задишка змішаного характеру, напади кашлю, дискомфорту у грудній клітині, переважали нічні симптоми астми. Поряд з неспецифічними чинниками, частіше спостерігалась сенсibiliзація до атопічних факторів, особливо до харчових та побутових алергенів. В анамнезі у хворих дослідної групи значно частіше виявлялись і позалегенові прояви алергії, такі як кропивниця і/або набряк Квінке ($36,4 \pm 3,45\%$ і $1,3 \pm 0,05\%$, $p < 0,05$), алергічний риносинусит (відповідно $26,9 \pm 5,32\%$ і $2,5 \pm 0,21\%$, $p < 0,05$), алергічний дерматит ($16,7 \pm 1,25\%$ і $2,3 \pm 0,06\%$, $p < 0,05$), нейродерміт ($28,3 \pm 2,47\%$ і $11,2 \pm 0,89\%$, $p < 0,05$). У 1,9 разів частіше хворі групи спостереження відмічали у себе посилення симптомів астми у передменструальний період. Більш тяжкий перебіг БА при наявності ХХ, значне зменшення фізичної активності, порушення сну, психоемоційного стану, приводили до вираженого зменшення ЯЖ. Так, відносний сумарний показник ЯЖ був ймовірно вищим (а отже ЯЖ меншою), у хворих групи спостереження і складав відповідно $0,85 \pm 0,04$ і $0,69 \pm 0,05$ при $p < 0,05$.

При аналізі клінічних проявів ХХ спостерігались наступні синдроми у порядку зменшення їх частоти: диспепсичний, больовий, алергічний, невротичний, синдром передменструального напруження, вегетативної дистонії. Характерною особливістю больового синдрому у хворих групи нагляду при збереженні типової локалізації було зменшення його інтенсивності, порівняно з хворими на ізольований ХХ. Так, $56,2 \pm 5,3\%$ хворих основної групи скаржились на постійну чи епізодичну тяжкість у правому під’ребер’ї, $31,4 \pm 4,9\%$ - на тупий ниючий біль, тоді, коли хворих групи порівняння у 4,8 разів частіше турбував гострий переймаючий біль. Виразність больового синдрому негативно корелювала із ступенем ДН ($r = -0,87$; $p < 0,05$), що очевидно було пов’язано з дією вуглекислоти. Провокація болю або його посилення у хворих основної групи викликалась тими ж факторами, що і у пацієнтів групи співставлення (нераціональне харчування, фізичне зусилля, тощо). Однак, у випадку поєднаної патології хворі у 2 рази частіше реагу-

вали на психоемоційні стреси. Більшість (55,6±2,8%) пацієнтів з БА посилення больового синдрому відмічали через деякий час після початку терапії загострення БА, і лише 10,3±2,4% - спостерігали його зменшення. При цьому його посилення позитивно корелювало з наявністю дискінезії ЖМ по гіпотонічному типу ($r=0,64$, $p<0,05$) і негативно – з наявністю дискінезії по гіпертонічному типу ($r=-0,71$, $p<0,05$). У 1,6 разів частіше, порівняно з хворими групи співставлення, пацієнти групи нагляду відмічали посилення симптомів ХХ у передменструальний період у вигляді посилення болю, диспепсії, вегето-судинних проявів, емоційної лабільності. При об'єктивному обстеженні виявлено, що при загостренні у хворих групи нагляду сегментарні рефлекси І групи (больові точки Маккензі, Босаса, кутанно-вісцеральні рефлекси Алієва, Айзенберга-І) викликались у 2 рази рідше ніж у пацієнтів групи співставлення. Іритативні ж симптоми ІІІ групи (Мерфі, Кера, Василенко, Ортнера, Айзенберга-ІІ) навпроти - у 2,6 разів частіше ($p<0,05$). Дані дуоденального зондування виявили суттєві розбіжності у порівнюваних групах за тривалістю і кількістю виділеної міхурової жовчі. Так, у хворих, відповідно основної групи і групи співставлення виділення міхурової жовчі тривало в середньому 45,3±2,6 і 25,3±4,5 хвилин ($p<0,05$). Її кількість становила, відповідно 72,6±2,8 і 51,2±5,3 мл ($p<0,05$), що вказувало на переважання гіпотонії і гіпокінезії ЖМ у хворих основної групи. Наявність дискінезії ЖМ по гіпертонічному типу, як правило, сполучалась з менш тривалим та легким перебігом БА ($r=-0,62$; $p<0,05$). Навпроти, дистонія ЖМ по гіпотонічному типу корелювала позитивно із тривалістю анамнезу БА ($r=0,74$; $p<0,05$) та тяжкістю перебігу БА ($r=0,69$; $p<0$). При дослідженні жовчі констатовано, що у хворих з поєднаною патологією у 1,8 разів частіше виявлялось підвищення щільності міхурової жовчі і у 2,8 разів рідше – її зниження, що вказувало на перевагу застійних явищ у ЖМ над запальними. У 12,7±3,6% хворих групи нагляду при бактеріальному дослідженні міхурової жовчі було виділено мікрофлору, що у 2,8 разів рідше у порівнянні з групою співставлення. Це могло вказувати на перевагу асептичного запалення в ЖМ. Серед виділеної мікрофлори найчастіше зустрічався стафілокок, стрептокок та ін., що збігалось з даними мікробіологічного дослідження харкотиння і могло свідчити про гематогенний або лімфогенний шлях проникнення її у ЖМ. Дані статичного та динамічного УЗД співпадали з даними дуоденального зондування.

Виявлено, що у жінок фертильного віку, хворих на БА, мав місце значний дисбаланс у системі статевих гормонів, який полягав у підвищенні рівню естрадіолу та зменшенні прогестерону і тестостерону, порівняно з показниками норми (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень статевих гормонів у жінок фертильного віку хворих на ізольовану БА та в сполученні з ХХ (М±m)

Вивчені показники	Групи обстежених			
	Норма	ІІІ група (n=6)	ІІ група (n=8)	І група (n=20)
Естрадіол, пкг/мл	160,0±90,0	115,2±6,4	251,0±7,2	299,0±4,7*)**
Прогестерон, нг/мл	14,5±10,5	10,6±1,3	4,6±0,2	4,2±0,9
Тестостерон, нг/мл	2,4±1,9	2,1±0,5	0,6±0,02	0,28±0,1**

Примітки:

- * - достовірність розбіжностей між здоровими та хворими;
- ** – достовірність розбіжностей між групами хворих.

Дисбаланс статевих гормонів у жінок поєднувався із порушеннями менструального циклу (76,2±2,13% - у хворих І групи і 58,3±2,6% - у хворих ІІ групи, $p<0,05$) жінок. При

однотипності порушень у хворих з ізольованою БА концентрація естрадіолу була дещо вищою, а вміст прогестерону і тестостерону був зменшеним, порівняно з умовною нормою, однак, достовірних розбіжностей показників знайдено не було. У хворих І групи зазначені порушення були більш виразними. Так, рівень естрадіолу у хворих з поєднаними БА і ХХ був суттєво (у 1,2 рази вищим), порівняно з хворими на ізольовану БА. Рівні прогестерону і тестостерону були меншими, відповідно у 1,1 та 2,5 рази. Викладені дані ілюструють зміни показників у хворих з середньо тяжким перебігом БА. У хворих на ХХ зазначені показники відповідали нормі. Анамнестично у 51,8±2,4% пацієнтів менопаузального періоду перебіг БА змінився. У хворих із сполученими БА і ХХ у 2,1 рази частіше спостерігалась трансформація БА у більш тяжкі форми. У жінок менопаузального періоду, хворих на БА, також мали місце подібні розлади в системі статевих гормонів (табл. 2). Так, у всіх обстежених хворих на БА менопаузального періоду спостерігалось підвищення естрадіолу при деякому зменшенні рівню тестостерону, однак у хворих основної групи ці зміни були більш виразні. Так, у хворих на БА без супутнього ХХ рівень естрадіолу був у 1,5 рази більший за норму, у хворих на ізольований ХХ величина цього показника була у підвищеною у 1,3 рази, тоді, коли у випадку сполучення БА і ХХ концентрація цього гормону в крові хворих у 1,8 разів перевищувала нормальні показники. Рівень тестостерону був зменшеним, відповідно у 6,7, 1,2 та 10 разів. Концентрація прогестерону була практично незмінною у всіх хворих.

Таблиця 2

Рівень статевих гормонів у жінок менопаузального періоду хворих на ізольовану БА та в сполученні з ХХ (M±m)

Вивчені показники	Групи обстежених			
	Норма	ІІІ група (n=6)	ІІ група (n=6)	І група (n=15)
Естрадіол, пкг/мл	37,5±22,5	39,8±6,7	58,1±2,3	69,4±4,7*
Прогестерон, нг/мл	0,6±0,4	0,8±0,1	0,9±0,06	0,8±0,05
Тестостерон, нг/мл	0,6±0,4	0,5±0,2	0,09±0,01	0,06±0,009

Примітка: * - вірогідність розбіжностей $p < 0,05$ між групами хворих.

В період загострення БА у значної частини хворих ми виявляли скарги астено-невротичного характеру (головний біль, запаморочення, слабкість, розлади сну, підвищену дратівливість, плаксивість). Подібні явища були помірно вираженими у хворих на ізольовану БА, тоді як у хворих дослідної групи зазначені скарги були значно виразнішими і реєструвалися частіше. Відхилення особистісних профілів у хворих на БА в сполученні з ХХ виявлялося в 89,0±9,9% випадків і при БА без супутнього ХХ – у 68,7±4,8% обстежених. Найбільш часто у хворих виявлялися піки відхилень в діапазонах шкал ММРІ: F, 1, 2, 3, 6, 7, 8. Зазначені зміни відбивали формування невротичного і психастенічного профілів особистості, високий ступінь витісненої і соматизованої тривоги, зниження контролю емоцій. Найвищими були величини показників за шкалами „невротичної тріади” з піками на шкалах іпохондрії та істерії. Значно вищими, порівняно з умовною нормою, були вони і у правій частині профілю (за шкалою психастенії) і суттєво нижчими – за шкалою гіпоманії. Це вказувало на формування більш стійких та глибоких психоемоційних змін з тривожно-депресивним компонентом та неадекватну перебудову функціонування надсегментарного відділу ВНС. Виразність зазначених порушень істотно відрізня-

лася. Так, у хворих групи спостереження відхилення в діапазонах “більш трьох” шкал ММРІ виявлялися вірогідно частіш, порівняно з групами порівняння (у 1,8 разів порівняно з хворими на ізольовану БА і у 1,6 – з хворими на ізольований ХХ (табл. 3).

На сегментарному рівні розлади симпатичної і парасимпатичної регуляції проявлялися порушеннями дермографізму, гіпер- або гіпогідрозом, нестійкістю пульсу, артеріального тиску, тощо. При подібності проявів у всіх обстежених хворих їхня виразність була різною. Наприклад, асиметрія потовиділення серед хворих з ізольованою БА діагностувалася у 55,0±5,2%, у пацієнтів з ізольованим ХХ – 56,4±5,0% випадків, тоді, коли у групі нагляду – у 86,4±6,8%.

Сумарні порушення функції сегментарного відділу відзначалися серед хворих на БА з ХХ – у 89,1±3,3%, проти 68,7±8,9% і 70,6±9,1% ($p < 0,05$) у групах співставлення. Менш виражені порушення сполучалися з легким перебігом БА та коротким анамнезом захворювання. Незважаючи на однотипність симпто-парасимпатичних порушень, найбільшу виразність останніх ми реєстрували серед хворих на БА з ХХ: I ст. виявлялася у 8,3±2,9% випадків ($p < 0,05$) проти 30,1±8,8% і 25,3±8,7% у групах співставлення, II ст. – відповідно 52,2±5,0% і 36,6±8,1% та 30,3±8,7%, III – 28,0±4,8% і 6,7±4,8% та 7,7±5,3% ($p < 0,05$). Одночасно з цим у хворих на БА з ХХ проба Брейтмана-Льюїса частіш, ніж у групах порівняння, виявляла дисфункцію парасимпатичного відділу (57,1±6,8% і 35,5±8,1% та 40,4±8,2% випадків, ($p < 0,05$). Останнє, ймовірно, було причиною більш значної виразності у цих хворих бронхообструктивного синдрому. Даний факт підтверджувався позитивним кореляційним взаємозв'язком між діагностованою парасимпатикотонією і виразністю бронхообструкції ($r=0,656$, $p=0,002$). У цих осіб ми також більш часто відзначали хаотичність симпто-парасимпатичної регуляції (парна асиметрія була виявлена, відповідно, у 33,6±5,6% і 18,2±7,8% та 20,4±8,2% обстежених, ($p < 0,05$).

Між величинами показників, що характеризували функціонування ендокринної та нервової систем виявлено достовірні кореляційні зв'язки: концентрація естрадіолу була пов'язана з показниками на шкалах істерії ($r=0,655$, $p=0,005$), та іпохондрії ($r=0,452$, $p=0,002$), рівень тестостерону корелював з величинами показників на шкалі гіпоманії ($r=0,520$, $p=0,005$). Це підтверджувало взаємопов'язаність функціонування даних систем у формуванні патогенетичних змін у обстежених нами хворих.

Таблиця 3

Порушення функцій вегетативної нервової системи у хворих на БА в сполученні з ХХ та БА без супутнього ХХ під час загострення захворювання - % (M±m)

Аналізовані показники	Групи хворих		
	III група (n=25)	II група (n=27)	I група (n=89)
Надсегментарний рівень	70,6±9,1	68,7±8,9	89,1±3,3*
-менше 3 шкал	21,4±8,2	25,3±8,4	8,1±2,8
-більше 3 шкал	55,3±9,9	49,2±9,6	88,9±4,9*
Сегментарний рівень (інтегральний показник):			
-I ст.	32,5±9,4	30,1±8,8	8,3±2,9*
-II ст.	30,3±8,7	26,7±8,5	52,2±5,3*
-III ст.	7,7±5,3	6,7±4,8	20,0±4,8*

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні показників між групами.

У хворих на БА в сполученні з ХХ в період загострення ми виявляли суттєві відхилення імунних показників, порівняно з нормою (табл. 4).

Таблиця 4

**Імунні показники у хворих на БА в сполученні з ХХ у фазі загострення
(M±m)**

Аналізовані показники	Практично здорові особи (n=22)	III група (n=15)	II група (n=18)	I група (n=60)
- CD ₃₊ : абс.(г/л)	1,3±0,2	0,80±0,06	0,78±0,07*	0,67±0,03*
-%	74,8±1,7	66,5±3,1	69,7±2,8*	58,3±2,1*
- CD ₄₊ : %	54,6±2,5	60,1±2,0	57,7±1,5	62,6±1,1*
- CD ₈₊ : %	21,0±2,1	18,0±1,3	17,9±1,1*	16,3±0,3*
- CD ₄₊ / CD ₈₊	2,61±0,4	2,32±0,21	2,82±0,05*	3,33±0,20*
- CD ₂₂₊ : абс.(×10 ⁹ /л)	0,46±0,01	0,55±0,08	0,53±0,04	0,59±0,02*
-%	21,8±1,1	29,8±3,1	27,1±2,6	32,2±1,3*
-ФІ	29,5±2,2	18,7±1,0	17,4±1,2*	14,1±1,5*
-ФЧ	3,4±0,3	2,9±0,3	3,0±0,2	1,50±0,01*)**
-ЦК:од. опт. щільн.	76,8±3,7	95,3±6,5	98,4±5,3*	121,4±3,6*)**
-Ig A (г/л)	2,2±0,2	2,3±0,6	2,1±0,2	2,0±0,9
-Ig M (г/л)	1,2±0,1	1,3±0,2	1,2±0,1	1,5±0,1*)**
-Ig G (г/л)	8,3±0,1	13,2±0,4	15,7±0,5*	18,3±0,4*

Примітки:

- * - p < 0,05 при порівнянні з показниками у практично здорових осіб.
- ** - p < 0,05 при порівнянні показників у хворих I і II і III груп.

В клітинній ланці імунітету було виявлено зменшення тотальної популяції CD₃₊-клітин: абсолютна кількість їх у пацієнтів дослідної групи була зменшеною в 1,9 разів, відносний вміст – відповідно, на 16,5% (p < 0,05). Таке зменшення вмісту Т-лімфоцитів відбувалось переважно за рахунок кількості CD₈₊. Вміст CD₄₊ навпаки відносно зростав. Імунорегуляторний індекс при цьому (CD₄₊/CD₈₊) збільшувався у 1,3 рази, порівняно з показниками норми. Загострення БА у хворих з ХХ супроводжувалось тенденцією до суттєвого збільшення в крові абсолютного вмісту CD₂₂₊. Відносний вміст цих клітин перевищував показники норми на 10,4%. Одночасно у цієї категорії хворих виявлялось істотне пригнічення фагоцитарної активності моноцитів, що проявлялось зменшенням показників ФІ і ФЧ, яке у 2,2 і 2,4 рази було у них нижче, ніж у практично здорових осіб (p < 0,05). Вміст у сироватці крові Ig A практично не змінювався у пацієнтів всіх груп, хоча відмічалась певна тенденція до зменшення. Вміст Ig M і Ig G в гострій фазі захворювання був достовірно вищим. Збільшення вказаних імуноглобулінів приводило до підвищення вмісту ЦК у 1,6 разів. Порівняння проаналізованих показників клітинного і гуморального імунітету в крові у хворих на БА без ознак ХХ та ізольованим ХХ виявило наявність односпрямованої з пацієнтами групи нагляду тенденції до змін, однак, менш виражену. Деякі імунні показники у хворих груп співставлення достовірно не відрізнялись від таких у хворих дослідної групи (вміст в крові CD₃₊ і CD₂₂₊). Разом з тим було виявлено відмінності. Так, у хворих з ізольованою БА мали місце не такий

високий вміст CD₄₊ і не такий низький рівень CD₈₊, суттєво вищими були і показники фагоцитарної активності моноцитів. Деякі відмінності було знайдено і при аналізі гуморальної ланки імунітету. Так, у хворих з ізольованим ХХ не виявлено достовірного підвищення вмісту Ig M, в порівнянні з нормою, значно нижчим був рівень в сироватці крові ЦК. Виявлені нами розбіжності у хворих на поєднані БА і ХХ ми пояснюємо негативним впливом на імунологічні показники сполучення цих захворювань за механізмом взаємного обтяження.

У період загострення БА у всіх обстежених хворих були виявлені виражені метаболічні порушення – активація процесів ПОЛ на тлі неадекватного функціонування ендогенної системи АОЗ (табл. 5).

Таблиця 5

Деякі показники ПОЛ та АОЗ у хворих на БА в стадії загострення захворювання (M±m)

Аналізовані показники	Групи обстежених			
	Практично здорові (n=22)	ІІІ група (n=19)	ІІ група (n=24)	І група (n=61)
ДК, мкмоль/л	34,3±1,7	42,5±1,9	40,2±3,2	44,9±1,8*
ΔМДА, ммоль/л	4,4±0,4	5,6±0,4	5,8±0,2*	6,5±0,4*
ПРЕ, %	2,2±0,2	3,0±0,2	2,7±0,5	2,6±0,1
КТ, од.	2,5±0,1	3,1±0,3	2,1±0,1	1,9±0,2
СОД, ум.од.	1,10±0,08	1,00±0,06	0,8±0,06	0,70±0,01
ЦП, мг/л	155,3±11,2	186,3±12,3	178,3±10,4	165,6±21,5
СОД/ΔМДА	0,25±0,06	0,18±0,2	0,14±0,1	0,11±0,01*
ЦП/ΔМДА	35,3±3,2	33,3±5,3	30,7±6,2	23,3±2,1*

Примітка: * - p < 0,05 при порівнянні з показниками у практично здорових осіб.

В порівнянні з показниками норми ми відзначали в них зростання в крові вмісту проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ - ДК і МДА. Так, рівень ДК у хворих груп співставлення та групи спостереження перевищував в цей період нормальні показники, відповідно, в 1,2 і 1,3 рази. В окремих осіб вміст ДК досягав 60,3-65,2 мкмоль/л (збільшення в 1,8-1,9 разів). Як правило, у цих хворих одночасно відмічалось тяжке загострення БА. Збільшеним був також вміст МДА, рівень якого в групах в 1,3-1,5 разів перевищував аналогічний показник у практично здорових осіб. Підвищення МДА йшло синхронно із зміною ДК, досягаючи в окремих випадках концентрацій 11,6-12,8 мкмоль/л (кратність збільшення – 2,6-2,9 разів). Активація процесів ПОЛ у всіх пацієнтів на БА супроводжувалася відносно недостатньою активністю АОЗ. Останнє виявлялося в деякому зниженні каталітичної здатності ключових ензимів - КТ і СОД. Зниження цих показників було виражено тим сильніше, чим інтенсивніше у хворих перебігали процеси ПОЛ. Кратність зниження активності КТ складала 1,2-1,3 рази, аналогічна динаміка спостерігалась у відношенні СОД. При аналізі вмісту ЦП нами виявлено деяке збільшення величини цього показника у всіх хворих, однак воно було неадекватним відповідно активності ПОЛ, що виявлялось у зменшенні

коефіцієнта ЦП/ΔМДА. Значення коефіцієнту СОД/ΔМДА у загальній популяції хворих в цей період також істотно зменшувалося і кратність зниження його складала в групах, відповідно, 1,4, 1,8, 2,3. Дана обставина свідчила про наявність у хворих на БА неадекватного функціонування системи АОЗ в умовах значного активування процесів ПОЛ.

Виявлено кореляційні залежності між величинами показників, що характеризують функціонування нервової, ендокринної та імунної систем: кількість CD_{8+} корелювала з показниками на шкалі психастенія ($r=-0,75$, $p=0,0023$); концентрація IgM – з показниками на шкалі іпохондрія ($r=0,49$, $p=0,0012$); вміст IgG – з показниками на шкалі паранойяльності ($r=0,58$, $p=0,001$); рівень IgG – з показниками на шкалі психастенія ($r=0,71$, $p=0,0002$), вміст тестостерону – з концентрацією клітин CD_{8+} ($r=0,26$, $p=0,003$). Подібний взаємозв'язок міг свідчити про негативний взаємний вплив метаболічних порушень на імунний, ендокринний гомеостаз та функціонування ВНС.

Проведена диференційована терапія у хворих на БА в поєднанні з ХХ сприяла позитивній динаміці клінічних проявів БА, найбільш істотній у хворих з середньо важким перебігом БА (рис. 1). У пацієнтів рідше розвивалась резистентність до лікування, швидше і більший мірі відновлювалась ФЗД, порушені величини лабораторних показників, в більш короткий термін нівелювались та піддавались фармакологічному контролю симптоми астми, що приводило до збільшення фізичної активності хворих та поліпшення ЯЖ. Так, при лікуванні лише засобами базисної терапії у 2,1 разів частіше не було отримано бажаного клінічного ефекту, тоді, коли при виписці із стаціонару у пацієнтів групи нагляду значного покращення стану не було отримано лише у $10,8 \pm 4,7$.

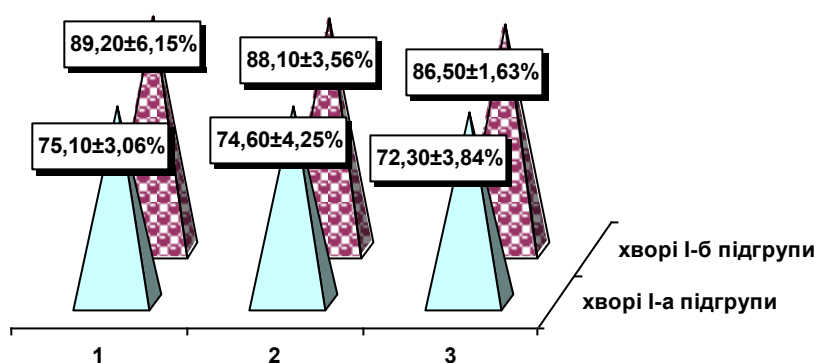


Рис. 1. Виразність основних проявів БА при виписці із стаціонару у хворих на БА з середньо важким і важким перебігом БА I-а і I-б груп після проведеного диференційованого лікування (1 – послаблення симптомів астми; 2 – поліпшення легеневої функції; 3 – поліпшення інтегрального індексу ЯЖ)

В кінці лікування наявність синдрому бронхіальної обструкції у 1,5 разів рідше був наявний у хворих, яким проводилось лікування за запропонованою нами схемою, що корелювало з позитивними змінами ФЗД, у 2,5 рази рідше зберігалось виділення харкотиння, у $4,3 \pm 4,1\%$ хворих спостерігались зміни гемограми запального характеру. Таке лікування сприяло і зменшення термінів ліквідації симптомів ХХ. Відмічено більш швидка ліквідація больового, диспепсичного синдромів. Так, у хворих І-б прояви ХХ зменшувались на четверту добу, зникали – на п'яту добу у $24,6\%$ хворих, на шосту добу – у $50,1\%$, на десяту добу – у $96,2\%$, на чотирнадцяту добу – у 100% . У хворих групи співставлення, прояви ХХ зменшувалися на шосту добу, зникали – на восьму добу у $10,5\%$ хворих, на дев'яту добу – у $35,6\%$, на десяту добу – у $87,9\%$, на чотирнадцяту добу – у $96,3\%$. Під впливом проведеного лікування у пацієнтів основної групи нормалізувались біохімічні показники крові, зникала еозинофілія в крові, інші прояви алергічної налаштованості організму. Нормалізація гемограми, даних біохімічного аналізу крові у 1,6 разів частіше спостерігалась при виписці із стаціонару у хворих, які отримували диференційоване лікування, і у 2,3 рази частіше поліпшувалась моторно-евакуаторна функція ЖМ за даними УЗД. Результатом проведеного диференційованого лікування стало зменшення термінів досягнення клінічної ремісії БА і ХХ та днів перебування хворих в стаціонарі на 3,1 дні і на 1,9 днів раніше хворі виписувались із стаціонару. Після проведення диференційованого лікування разом із зменшенням вираженості змін клінічних та лабораторно-інструментальних величин показників у хворих спостерігалась позитивна динаміка відновлення концентрації статевих гормонів. Так, у фертильному віці констатовано суттєве зменшення рівню естрадіолу (в 1,2 рази). Концентрація прогестерону і тестостерону зросли, відповідно у 2,3 і 4,3 рази. У жінок клімактеричного віку, які отримували диференційовану терапію, в кінці лікування концентрація естрадіолу зменшилась 1,3 рази, тоді, коли у хворих, які не отримували подібного лікування цей показник зменшився лише у 1,1. Рівень тестостерону збільшився, відповідно у 2,2 і 1,5 разів. У хворих, які лікувались засобами базисної терапії БА спостерігалась подібна динаміка, однак достовірні зміни не виявлялись. Диференційоване лікування хворих на БА з ХХ приводило до зменшення астено-невротичних проявів. Позитивні зміни з боку надсегментарного відділу ВНС мали місце в обох групах, але, при виписці із стаціонару зазначені порушення зберігалися в $78,9 \pm 5,5\%$ хворих групи порівняння і $52,3 \pm 4,7\%$ хворих основної групи ($p < 0,05$). Позитивні зміни були менш виражені у хворих І-а підгрупи і у 1,5 разів частіше спостерігались у групі нагляду. Відмічено достовірне зниження показників за шкалами „невротичної тривоги”. Так, до проведення лікування у хворих основної групи показники за шкалою іпохондрії досягали $73,4 \pm 2,6$ Т-балів, після лікування – $65,6 \pm 1,2$ Т-бали, за шкалою тривоги і депресії, відповідно, $68,3 \pm 2,5$ і $61,2 \pm 1,8$ Т-балів, за шкалою істерії – $75,6 \pm 2,8$ і $68,8 \pm 1,6$ Т-балів ($p < 0,05$). Хворі ставали менш фіксованими на своїх соматичних відчуттях, були налаштовані на виписку із стаціонару. З боку сегментарного відділу спостерігалась подібна тенденція – після проведеного лікування у цих хворих рідше виявлялися важкі порушення симпато-парасимпатичної регуляції (II та III ступеня). Так, після лікування такі зміни (сумарно) виявлялися, відповідно, у $65,8 \pm 6,4\%$ і $41,8 \pm 2,3\%$ випадків ($p < 0,05$). Порушені показники імунітету також виявляли більш значну тенденцію до

позитивних змін, порівняно з динамікою таких у пацієнтів групи співставлення. Останнє виявлялося в вираженій тенденції до відновлення в сироватці крові належного абсолютного і відносного вмісту CD_{3+} , CD_{4+} , CD_{8+} і CD_{22+} , значень індексу імунорегуляції, відмічалось значне збільшення показників фагоцитарної активності моноцитів, показник ЦК максимально наближався до референтної норми. Подібні зміни виявлялися при порівнянні показників ФІ, ФЧ, Ig G, ЦК. Спостерігався позитивний вплив проведеного лікування і на процеси ПОЛ-АОЗ - у цих осіб було констатовано істотне зменшення вмісту в сироватці крові ДК і МДА та збільшення ферментативної активності ЦП і СОД. Співвідношення зазначених процесів у цих хворих (коефіцієнти СОД/ΔМДА і ЦП/ΔМДА) максимально наближалось до належних величин. При виписці із стаціонару після завершення лікування за запропонованою нами схемою у порівнянні з пацієнтами, в лікуванні яких використовували тільки базисну терапію в 1,5 раз був меншим вміст в сироватці крові ДК, в 1,3 – МДА, в 1,3 раз була вищою активність СОД, що привело до збільшення в 2,7 раз коефіцієнту СОД/ΔМДА.

Виходячи з вище сказаного, можна вважати, що запропоноване нами лікування хворих на БА в поєднанні з ХХ, є патогенетично обґрунтованим і клінічно ефективним.

ВИСНОВКИ

1. На основі вивчення особливостей клінічних проявів та перебігу поєднаних персистоючої бронхіальної астми і хронічного холециститу у жінок, а також стану нервової, імунної систем, функціонування статевих гормонів, системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту розроблено диференційоване лікування, що дозволило зменшити термін досягнення ремісії обох захворювань.
2. Особливостями клінічних проявів персистоючої бронхіальної астми асоційованої з хронічним холециститом у жінок є: зростання у сенсibiliзації організму до алергенів; збільшення частоти виникнення чутливості до неспецифічних чинників, збільшення частоти поєднання симптомів астми з позалегеновими проявами алергії; ранній початок на тлі обтяжливої спадковості; переважання тяжких форм; зменшення ефективності лікування засобами базисної терапії.
3. Особливістю хронічного холециститу, сполученого з бронхіальною астмою, у жінок є: збільшення частоти асептичного запалення у жовчному міхурі; взвємопов'язаність загострень хронічного холециститу із загостреннями бронхіальної астми; більш торпідний перебіг, порівняно з перебігом основного захворювання; збільшення частоти дискінетичних явищ у жовчному міхурі над запальними; збільшення частоти дискінезії за гіпотонічно-гіпокінетичним та гіпотонічно-нормокінетичним типом; зменшення інтенсивності больового синдрому; збільшення частоти алергічного синдрому, синдрому передменструального напруження; невротичного синдрому та синдрому вегетативної дисфункції.
4. Поєднання бронхіальної астми з хронічним холециститом у жінок приводить до більш суттєвого дисбалансу статевих гормонів у період загострення, який полягає у збільшенні концентрації в крові естрадіолу та зменшенні - прогестерону і тестостерону. Частіше спостерігаються розлади менструального циклу (фертильний вік). Для жінок клімактеричного віку характерне збільшення естрадіолу і зниження тестосте-

рону. Розвитку дисбалансу в системі статевих гормонів у жінок хворих на бронхіальну астму сприяє наявність генетично слабкої статевої конституції.

5. Поєднання бронхіальної астми і хронічного холециститу у жінок приводить до більш значного порушення функціонування надсегментарного та сегментарного відділів вегетативної регуляції. При цьому розлади надсегментарного відділу полягають у наявності високого ступеню витісненої і соматизованої тривоги, формуванні невротичного профілю особистості з астено-депресивним компонентом. На порушення в функціонування надсегментарного відділу значною мірою негативно впливають тривалість анамнезу, тяжкий перебіг астми та хронічного холециститу і збільшення віку хворих. Частіше спостерігаються розлади сегментарного відділу вегетативної регуляції у вигляді дисфункції парасимпатичного відділу.

6. У жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму при наявності хронічного холециститу частіше спостерігаються виражені зміни функціонування імунної системи, які полягають у зменшенні в крові тотальної популяції Т-лімфоцитів (CD_{3+}) за рахунок кількості CD_{8+} , зростанні числа хелперів/індукторів (CD_{4+}), підвищенні у імунорегуляторного індексу (CD_{4+}/CD_{8+}), збільшенні в крові абсолютного вмісту В-лімфоцитів (CD_{22+}), пригніченні фагоцитарної активності лейкоцитів, збільшенні концентрації Ig M і Ig G, ЦІК.

7. У жінок, хворих на бронхіальну астму з наявністю хронічного холециститу виявляються більш глибокі розлади рівноваги перекисного окислення ліпідів - антиоксидантного захисту у вигляді зростання активності пероксидації ліпідів тлі неадекватного функціонування ендогенної системи антиоксидантного захисту.

8. При поєднанні бронхіальної астми і хронічного холециститу зменшується ефективність базисної терапії. При цьому не спостерігається повного відновлення значень порушених показників ендокринної, нервової, імунної систем, рівноваги процесів перекисного окислення ліпідів - антиоксидантного захисту. Проведення запропонованої нами диференційованої терапії збільшує у даній категорії хворих темп та виразність усунення синдрому бронхіальної обструкції, відновлення та нормалізацію значень біохімічних, імунологічних, ендокринних показників, системних порушень клітинного і гуморального імунітету, метаболічних процесів і призводить до скорішого досягнення клінічної ремісії. При цьому найбільш виражений ефект спостерігається у разі середньо важкого перебігу бронхіальної астми. Вказані позитивні зміни обумовлюють зменшення термінів перебування хворих в стаціонарі на 1,5-2 дні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Відсутність належного ефекту від проведення базисної терапії при лікуванні жінок, хворих на бронхіальну астму, уповільнена позитивна динаміка клінічних, лабораторно-інструментальних показників, наявність больового, диспепсичного, вираженого астено-вегетативного, алергічного синдромів є підставою для обстеження у них гепатобіліарної системи.

2. Вивчення функціонування системи статевих гормонів, нервової, імунної систем, системи перекисного окислення ліпідів - антиоксидантного захисту покращує якість діагностики у жінок, що хворіють на бронхіальну астму в поєднанні з хронічним холециститом, і дозволяє оптимізувати терапію.

3. Виявлення у жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму, хронічний холецистит є підставою для проведення диференційованої терапії, яка включає:

- а) при наявності вираженого запального процесу та виділенні мікрофлори із жовчі показані напівсинтетичні пеніциліни в поєднанні з аміноглікозидами або цефалоспориною II-III покоління, при наявності алергії до них показані макроліди в стандартних дозах. При наявності гіпокінетичної дискінезії жовчного міхура віддавати перевагу макролідам. При наявності гіперкінетичної дискінезії жовчного міхура віддавати перевагу напівсинтетичним пеніцилінам або цефтриаксону;
- б) при наявності запального процесу без виділення мікрофлори показані як прокінетики макроліди у стандартних дозах, а при відсутності вираженого запалення – церукал по 10 мг тричі на добу протягом 10 днів;
- в) для нормалізації моторно-евакуаторної функції жовчного міхура при гіпермоторній дискінезії показаний еуфілін, за наявності гіпомоторної дискінезії жовчного міхура – магнія сульфат 25% по 1 ст. л. три рази на добу до їжі протягом 10 днів;
- г) незалежно від типу дискінезії хворим в якості холеретика показаний ліобіл;
- д) при наявності у спектрі розладів надсегментарного відділу вегетативної нервової системи тривожного компоненту призначати феназепам 0,0005 на ніч протягом 10-12 днів. При наявності депресивного компоненту – амітриптилін у дозі 0,025 на ніч протягом 10-12 днів;
- е) всім хворим на бронхіальну астму сполучену з хронічним холециститом призначати ербісол. Препарат вводити за схемою, рекомендованою МОЗ України.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зінченко Т.Н., Гольденберг Ю.М. Психологические особенности женщин, болеющих бронхиальной астмой // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. - № 32. – С. 92-96.
2. Зінченко Т.М. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та особливості вищої нервової діяльності у жінок, хворих на бронхіальну астму, залежно від особливостей лікування // Український медичний альманах. – 2000. - Т.3, № 4. – С.77-80.
3. Зінченко Т.М. Особливості клінічного перебігу бронхіальної астми у жінок з різними типами статевої конституції // Проблеми екології та медицини”. – 2001. - № 4. –С.24-27.
4. Зінченко Т.М. Стан вищої нервової діяльності у жінок, що хворіють на бронхіальну астму // Лікарська справа. – 2001. - № 3-4. – С. 105-107.
5. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М., Петров Є.Є., Костіна В.М. Клініко- патогенетичні особливості перебігу бронхіальної астми у жінок з наявністю патології гепатобіліарної системи // Український медичний альманах. – 2001. - Т. 4, № 6. – С.66-70.
6. Зінченко Т.М. Особливості клінічних проявів та перебігу сполучених персистоючої бронхіальної астми та хронічного холециститу у жінок клімактеричного періоду // Проблеми екології та медицини. – 2002. – Т. 6, № 5. – С. 21-23.
7. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М., Петров Є.Є. Рівень статевих гормонів у жінок менопаузального періоду хворих на бронхіальну астму в сполученні з хронічним холециститом // Буковинський медичний вісник. – 2002. - № 4. – С. 71-74.
8. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. Стан системи статевих гормонів у жінок фер-

тильного віку, хворих на асоційовані персистуючу бронхіальну астму і хронічний холецистит в умовах диференційованого лікування // Вісник Вінницького держ. медич. універ. – 2003. - № 2/1. – С. 492-493.

9. Зінченко Т.М. Стан пероксидації ліпідів та ендогенної системи антиоксидантного захисту у жінок, хворих на персистуючу бронхіальну астму, поєднану з хронічним холециститом в умовах диференційованого лікування // XV з'їзд терапевтів України: Збірник наукових праць. - Київ, 2004. – С. 162-164.

10. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. Особливості перебігу та лікування поєднаних персистуючої бронхіальної астми та хронічного холециститу у осіб жіночої статі // Проблеми екології та медицини. – 2004. - № 1-2. – С. 19-24.

11. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. Особливості деяких імунних показників у жінок, хворих на поєднані персистуючу бронхіальну астму і хронічний холецистит в умовах диференційованого лікування // Буковинський медичний вісник. – 2004. - № 3. – С. 81-84.

12. Пат. 2015514 UA, МПК 7A61K35/54. Спосіб лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холециститом / Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. (UA). – Заявка № 20040907749; Заявл. 23.09.2004; Опубл. 15.06.2005; Бюл № 6.

13. Гольденберг Ю.М., Зінченко Т.М. Сучасна фармакотерапія бронхіальної астми // Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора І.Ф.Єрмалінського: Збірник наукових праць, Полтава, 23-24 січня, 2004. – С. 63-76.

14. Зінченко Т.М. Особливості сексологічного стану жінок, що хворіють на бронхіальну астму // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України: тези доповідей. - Київ, 1998. – С. 39-40.

15. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. Стан перекисного окислення ліпідів і активності антиоксидантної системи у жінок, хворих на бронхіальну астму, залежно від статевої конституції // Фізіологія і патологія перекисного окислення, гемостазу та імуногенезу: Тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених. - Полтава, 1998. – С. 23.

16. Зінченко Т.М. Стан перекисного окислення ліпідів і активності антиоксидантної системи в залежності від темпераменту у жінок, що хворіють на бронхіальну астму // Фізіологія і патологія перекисного окислення, гемостазу та імуногенезу: Тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених. – Полтава, 1998. – С. 11.

17. Зінченко Т.М., Гольденберг Ю.М. Особенности половой конституции, сексологического и психологического статуса у женщин, болеющих бронхиальной астмой // Европейский конгресс по астме: Тезисы докладов конгресса / Москва, Россия, 9-12 сентября, 2001. – С. 199-200.

АНОТАЦІЯ

Зінченко Т.М. “Особливості перебігу та лікування персистуючої бронхіальної астми у поєднанні з хронічним холециститом у осіб жіночої статі”. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. – Внутрішні хвороби. – Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2005 р.

Дисертація присвячена вивченню особливостей перебігу, клінічних проявів, функціонування системи статевих гормонів, вегетативної нервової, імунної систем, процесів перекисного окислення ліпідів – системи антиоксидантного захисту і лікування поєднаних персистуючої бронхіальної астми (БА) та хронічного холециститу (ХХ) у жінок. Показано, що наявність ХХ приводить до формування більш тяжких форм БА, резистентністю до загальноприйнятого лікування засобами базисної терапії. При цьому ХХ має більш атипичний та торпідний перебіг з переважанням дискінетичних явищ над запальними. Відпрацьовані загальні діагностичні та специфічні для обох захворювань критерії діагностики. Вивчено у жінок із асоційованими БА і ХХ стан імунної, нервової систем, активності процесів ПОЛ-АОЗ. Визначено взаємозв'язок даних процесів і вплив на перебіг поліпатії у даної категорії хворих. Відпрацьовані схеми диференційованого лікування хворих на підставі виявлених особливостей та доведена його ефективність.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічний холецистит, жіночі статеві гормони, вегетативна регуляція, імунна система, перекисне окислення ліпідів.

АННОТАЦІЯ

Зинченко Т.Н. “Особенности течения и лечения персистирующей бронхальной астмы в сочетании с хроническим холециститом у лиц женского пола”. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни. – Харьковский государственный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2005 г.

Диссертация посвящена изучению особенностей течения, клинических проявлений сочетанных бронхиальной астмы (БА) и хронического холецистита (ХХ) у женщин, а также, особенностей состояния у них системы половых гормонов, иммунной, вегетативной нервной систем (ВНС), процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) и разработке схем дифференцированного лечения. Показано, что наличие ХХ ведет к формированию более тяжелых, резистентных к проводимой базисной терапии форм БА. Это сопровождается более выраженным, по сравнению с больными изолированной астмой, дисбалансом в системе половых гормонов, более значительными нарушениями в иммунной системе, ВНС, более выраженной активацией процессов ПОЛ на фоне снижения АОЗ. Определены особенности клинических проявлений БА на фоне ХХ. Таковыми есть: увеличение сенсibilизации организма, повышение неспецифической реактивности к физическому напряжению, метеофакторам, нервным стрессам; сочетание астмы с внелегочными проявлениями аллергии в виде крапивницы, дерматитов, риноконъюнктивального синдрома. Ассоциация БА и ХХ чаще встречается у женщин с ранней астмой с наследственной отягощенностью, длительным анамнезом.

Выявлено, что особенностью сопутствующего ХХ у больных БА является более частое развитие асептического воспаления в желчном пузыре (ЖП), взаимосвязь обострений ХХ с обострением БА, более торпидное течение, по сравнению с течением БА, преобладание дискинетических явлений в ЖП над воспалительными преимущественно с дискинезией ЖП по гипотонически-гипокинетическому и гипото-

нически-нормокинетическому типу, уменьшение интенсивности болевого синдрома. У больных БА, ассоциированной с ХХ, общими диагностическими критериями является наличие аллергического, невротического синдромов, синдрома предменструального перенапряжения. Констатировано, что у женщин фертильного возраста с сочетанными БА и ХХ чаще встречаются нарушения менструального цикла, что сопровождается более значительным дисбалансом в системе половых гормонов, который проявляется увеличением концентрацией эстрадиола и снижением уровня прогестерона и тестостерона. У женщин менопаузального периода – гиперэстрогемией и понижением концентрации тестостерона. В менопаузальном периоде у данной категории больных БА чаще, по сравнению с больными с изолированной астмой, чаще трансформируется в более тяжелые формы. Нарушению равновесия в системе половых гормонов способствуют генетически слабая половая конституция.

Выявлено, что у данной категории больных являются более частыми и более выраженными нарушения в функционировании ВНС. На надсегментарном уровне это проявляется формированием невротических расстройств с астено-депрессивным компонентом, в основе которых лежит высокая степень вытесненной и соматизированной тревоги, на сегментарном уровне – более значительными нарушениями симпатопарасимпатической регуляции с преобладанием дисфункции парасимпатического отдела, коррелирующими с выраженностью бронхообструктивного синдрома. Констатированы однонаправленные, по сравнению с больными с изолированными БА и ХХ, а также более тяжелые нарушения как в клеточном, так и гуморальном звеньях иммунитета при сочетании БА с ХХ, проявляющиеся тотальным уменьшением абсолютного количества Т-лимфоцитов, дисбалансом в соотношении их субпопуляций за счет уменьшения Т-супрессоров и увеличения Т-хелперов, увеличением активности В-лимфоцитов с ростом концентрации основных классов иммуноглобулинов (Ig M и Ig G), а также напряженности аутоиммунных процессов в виде повышения уровня ЦИК, угнетением фагоцитарной активности моноцитов. Изучено, что у женщин болеющих БА в сочетании с ХХ имеют место более глубокие нарушения равновесия в системе ПОЛ-АОЗ в виде повышения активности ПОЛ, которое проявляется ростом концентрации в крови ДК, МДА на фоне неадекватного функционирования эндогенной системы АОЗ в виде снижения активности СОД и ЦП. Уровень активности ПОЛ-АОЗ контролируется нервной, эндокринной, иммунной системами.

Сочетание БА и ХХ у женщин приводит к уменьшению эффективности базисной терапии. При этом не наблюдается полного восстановления измененных клинических и лабораторно-инструментальных показателей, что может быть патогенетической основой для возникновения последующих обострений, хронизации и формирования тяжелых форм БА. Применение дифференцированного лечения с учетом клинических форм БА и ХХ и включение в комплексную терапию эрбисола и нейротропных препаратов ускоряет сроки устранения бронхиальной обструкции, симптомов ХХ, восстановление биохимических, иммунологических, эндокринных показателей, системных нарушений иммунной системы, метаболических процессов и приводит к более быстрому наступлению клинической ремиссии как БА, так и ХХ. Указанные позитивные изменения приводят к повышению качества жизни больных и

сокращению сроков пребывания больных в стационаре в среднем на 1,5-2 дня.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронический холецистит, женские половые гормоны, вегетативная регуляция, иммунная система, перекисное окисление липидов.

THE SUMMARY

Zincenko T.N. " Features of current and treatment of the women sick bronchial asthma, combined with chronical cholecystitis ". - The Manuscript.

Dissertation for the candidate of medical sciences degree in speciality 14.01.02. - internal illnesses. - Kharkov state medical university AMS Ukraine, Kharkov, 2005.

The dissertation is devoted to study of features of current, clinical displays, functioning of system sex hormones, sympathico-parasympathic nervous, immune of systems, processes lipid peroxidation - activity of endogenous antioxidation system (LP-AOS) and treatment in combination bronchial asthma (BA) and chronical cholecystitis (CC) at the women. Is shown, that the presence CC results in formation of heavier forms BA, Absence of sensitivity to the standard treatment by basic preparations. Thus CC gets more not typical and less sharp current. The criteria, not typical and specific to both diseases, of diagnostics are fulfilled. The LP - AOS is investigated at the women with associated BA and CC a condition immune, nervous of systems, activity of processes. The circuits differential of treatment of the patients are developed on the basis of the investigated features and is proved him effectiveness.

Key words: bronchial asthma, chronical cholecystitis, sex hormones, immune system, sympathico-parasympathic violences, lipid peroxidation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОЗ	антиоксидантний захист	ФЧ	фагоцитарне число
БА	бронхіальна астма	ХХ	хронічний холецистит
ВНС	вегетативна нервова система	ЯЖ	якість життя
ДК	дієнові кон'югати	Ig A	імуноглобулін А
ЖМ	жовчний міхур	Ig M	імуноглобулін М
CD ₃₊	T – лімфоцити	Ig G	імуноглобулін G
CD ₄₊	T-хелпери/індуктори	FVC	форсована життєва ємність
CD ₈₊	T-супресори/кілери	легень	
CD ₂₂₊	B-лімфоцити	VC	життєва ємність легень
КТ	каталаза	FEV ₁	об'єм форсованого видиху за 1
МДА	малоновий діальдегід	секунду	
ПРЕ	перекисна резистентність	FEV ₁ /VC	індекс Тиффно
еритроцитів		MVV	максимальна вентиляція ле-
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів	гень	
СОД	супероксиддисмутаза	REF	пікова об'ємна швидкість ви-
ЦП	церулоплазмін	диху	
ФІ	фагоцитарний індекс		

Підписано до друку 23.06.05. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Друк. різнографія.

Умовних друк. арк. 0,9. Тир. 100 прим. Зам. № 066-05.

Надруковано у друкарні ПП „Стиль-Іздат”.

61022, м. Харків, майдан Свободи, 7. Т. (0572) 580-108.