

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ГАРАЗДЮК Олександр Іванович

УДК: 616.61-002.2: 616. 329-002-092-08

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ УДОСКОНАЛЕННЯ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ У ПОЄДНАННІ З
ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

КАЛУГІН Вадим Онисимович,

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини та ендокринології, професор кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

ШВЕД Микола Іванович,

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор

КАТЕРЕНЧУК Іван Петрович,

Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, кафедра госпітальної терапії, завідувач кафедри

Захист відбудеться „13” березня 2009 року о 13 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при Івано-Франківському національному медичному університеті МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

Із дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Івано-Франківського національного медичного університету за адресою: (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий „12” лютого 2009 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01,

доктор медичних наук, професор

О.І.Дельцова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Усе більш актуальною стає проблема поєднаної патології в терапевтичній практиці. При захворюваннях нирок часто виявляється супутня патологія органів травлення: доведена вища частота розвитку виразкової хвороби шлунка (Тутберидзе Н.Т., 2005), хронічного гастриту (García A., 2001) захворювань гепато-біліарної системи (Безрук Т.О., 2005) порівняно з загальною популяцією. За частотою інфекції сечових шляхів посідають друге місце після гострої респіраторної вірусної інфекції та домінують у структурі ниркової патології (Степанова Н.М., 2008; Milo G. et al., 2005; Steven D.E. et al., 2005). Ситуація набуває важливого значення, оскільки хвороба вражає переважно жінок репродуктивного віку (20-40 років). В Україні захворюваність на хронічний пієлонефрит (ХП) серед загальної кількості хворих на хронічну хворобу нирок становить 87,2 / 100 000 населення, поширеність – 816,6 / 100000 населення. Незважаючи на зростаючий арсенал медикаментозних засобів, ХП залишається однією з актуальних проблем нефрології. Видужання від ХП практично не настає, а стійка ремісія захворювання виявляється лише в 35-50% хворих (Піріг Л.А., 2005 та ін.).

Діагностика і лікування хворих на гастроєзофагальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) продовжує залишатися актуальною проблемою впродовж останнього десятиліття, що пов'язано з надзвичайною поширеністю ГЕРХ, яка включена в перелік найбільш поширених хвороб сучасності. У зв'язку з цим лікування, яке передбачає швидке усунення проявів хвороби, профілактику її прогресування і розвиток ускладнень, поряд з ранньою діагностикою, є ключовим завданням сучасної медицини (Фадєєнко Г.Д. и др., 2008; Tytgat G.N. et al., 2008).

Проте, проблема поєднання ГЕРХ та ХП практично не вивчалась, не розроблені терапевтичні підходи щодо діагностики та лікування вказаних хворих. Отже, актуальною на сьогодні є розробка та пошук нових, більш ефективних методів діагностики й комплексної терапії поєднання ХП і ГЕРХ, які врахували б патогенетичні ланки розвитку вказаних захворювань, із включенням до неї нових лікарських засобів, що ефективно могли б скорегувати біохімічний дисбаланс, володіли мембранопротекторними властивостями й позитивно впливали на перебіг обох захворювань. Наведені факти є достатньо переконливим обґрунтуванням проведення наукових пошуків у цьому напрямку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась, як фрагмент комплексної роботи кафедри внутрішньої медицини та ендокринології Буковинського державного медичного університету «Розробка методів профілактики та лікування хворих на хронічний пієлонефрит із застосуванням методики внутрішньоорганного електрофорезу, вітчизняних фітопрепаратів антибактеріальної дії, комплексного застосування мінеральної води «Нафтуся», блокаторів протонної помпи» (номер державної реєстрації 0102U128032), співвиконавцем якої є дисертант.

Мета дослідження. Підвищити ефективність лікування хворих на ХП у поєднанні з GERX шляхом клініко-патогенетичного обґрунтування застосування в комплексному лікуванні хворих омепразолу і внутрішньотканинного електрофорезу (ВТЕ) хлорофіліпту і тіотриазоліну.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність GERX у хворих на ХП, клінічні особливості перебігу поєднання вказаних захворювань та ефективність використання омепразолу в комплексному лікуванні хворих на ХП у поєднанні з GERX.

2. Визначити активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) та N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (НАГ) у сечі, екскрецію β_2 -мікроглобуліну (β_2 МГ) із сечею хворих на ХП із супутньою GERX та з'ясувати можливість їх використання в якості маркерів пошкодження канальців нирок.

3. Дослідити ефективність застосування комплексного лікування з включенням ВТЕ хлорофіліпту на перебіг ХП у поєднанні з GERX.

4. З'ясувати ефективність використання ВТЕ тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний із GERX.

5. Проаналізувати зміни функціонального стану нирок у хворих на ХП під впливом гальванічного струму на підставі радіоізотопної ренографії з I^{131} -гіпураном.

Об'єкт дослідження. Клінічні особливості перебігу поєднання ХП та GERX.

Предмет дослідження. Зміни екскреторної функції нирок, активності реноспецифічних ферментів у сечі, протеолітичної (ПА) та фібринолітичної (ФА) активності сечі, екскреції β_2 МГ із сечею, показників ендоскопічної картини слизової оболонки стравоходу під впливом курсового прийому омепразолу та використання у комплексному лікуванні ВТЕ хлорофіліпту і тіотриазоліну у хворих на ХП у поєднанні з GERX.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження хворих, визначення функціонального стану нирок, мікробіологічне дослідження сечі, визначення ПА, сумарної (СФА), неферментативної (НФА) та ферментативної (ФФА) її активності, активності в сечі ЛДГ, ГГТ, НАГ, ЛФ, та екскреції β_2 МГ із сечею, радіоізотопна ренографія, езофагогастродуоденофіброскопія (ЕГДФС).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше виявлено вищу, порівняно з загальною популяцією, поширеність симптомів GERX у хворих на ХП і визначено резистентність вказаних пацієнтів до лікування, що виражалось у зберіганні періодичної відрижки і печії на 14 день лікування, ефективність чотирьохтижневого курсу лікування омеразолом у дозі 40 мг/добу.

Набуло подальшого розвитку вчення про закономірності змін активності ГГТ, ЛФ, ЛДГ і НАГ у сечі та екскреції β_2 МГ у хворих на ХП у поєднанні з GERX. Виявлено зростання реноспецифічної

ензимурії у хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ та її вірогідне зменшення під впливом комплексного лікування зі включенням ВТЕ хлорофіліпту й тіотриазоліну.

Уперше визначено зростання кислотності сечі, протеолітичної та фібринолітичної її активності у хворих на ХП із супутньою ГЕРХ під впливом курсового прийому омепразолу.

Продемонстровано вищу ефективність комплексного лікування хворих на ХП, у тому числі, у поєднанні з ГЕРХ, зі включенням до комплексу терапевтичних засобів ВТЕ хлорофіліпту, що проявилось скороченням температурної реакції на 1,5 доби, більш вираженою регресією дизуричного синдрому, зменшенням реноспецифічної ензимурії та екскреції β_2 МГ порівняно з групами хворих, що отримували тільки базову терапію.

Встановлено вищу терапевтичну ефективність комплексного лікування хворих на ХП, у тому числі, у поєднанні з ГЕРХ, зі включенням ВТЕ тіотриазоліну, що проявилось в більш вираженій, порівняно з контрольними групами та групою хворих, що отримували ВТЕ хлорофіліпту, регресії показників реноспецифічної ензимурії та екскреції β_2 МГ.

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано і впроваджено комплекс інформативних і доступних в умовах клініки методів діагностики ступеня ураження каналцевого апарату нирок та оцінки ефективності терапії у хворих на ХП із супутньою ГЕРХ.

Розроблено метод корекції порушень каналцевого апарату нирок у хворих на ХП з супутньою ГЕРХ за допомогою омепразолу.

Запропоновано метод підвищення ефективності лікування інфекційно-запальних захворювань нирок з використанням гальванічного струму (Патент України № 20449 «Спосіб лікування інфекційно-запальних захворювань нирок»).

Розроблено та впроваджено метод диференційованого використання омепразолу, ВТЕ хлорофіліпту й тіотриазоліну в комплексному лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ у залежності від особливостей клінічного перебігу поєднання вказаних захворювань.

Впровадження результатів дослідження. Методи комплексного лікування хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ із застосуванням омепразолу та ВТЕ лікарських засобів впроваджено в практику нефрологічного відділення обласної клінічної лікарні м.Чернівці, терапевтичних відділень Сторожинецької, Кельменецької, Сокирянської, Путильської центральних районних лікарень Чернівецької області, Снятинської центральної районної лікарні Івано-Франківської області, міської та центральної районної лікарень м. Кам'янець-Подільський Хмельницької області, а також у педагогічний процес кафедри внутрішньої медицини та ендокринології Буковинського державного медичного університету, кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та кафедри терапії стоматологічного факультету Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини Тернопільського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота була виконана під час навчання в аспірантурі та роботи на посаді асистента кафедри внутрішньої медицини та ендокринології БДМУ. Автором самостійно проведений патентно-інформаційний пошук і аналіз джерел за темою дисертації. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, методологічні основи її виконання. Самостійно розроблено програму та підібрано методики дослідження, проведено підбір, загальноклінічне обстеження, і, спільно з лікарями нефрологічного відділення обласної клінічної лікарні м.Чернівці, лікування хворих за розробленими методами. Дисертантом проведено аналіз і статистичну обробку одержаних даних, співставлено отримані дані з літературними, зроблено висновки та узагальнення, написано всі розділи дисертації й друковані праці, розроблено практичні рекомендації; забезпечено впровадження результатів у практику лікувальних закладів, висвітлення здобутків на наукових форумах та в періодичних виданнях.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації та одержані результати клініко-лабораторних досліджень доповідались та обговорювались на наступних наукових форумах: наукових конференціях співробітників (2004 – 2008) та наукових конференціях студентів і молодих вчених Буковинського державного медичного університету (м.Чернівці, 2001-2003); 76-й науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної та профілактичної медицини» (м. Дніпропетровськ, 2002); II Національному з'їзді нефрологів України (м. Харків, 2005); VI-му, VIII-му Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (м.Тернопіль, 2002, 2004); науково-практичній конференції «Фізіо- та фітотерапія в нефрології» (м.Чернівці, 2004).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них – 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (із них 2 одноосібні), Деклараційний патент України на винахід та 3 роботи в матеріалах конференцій і з'їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 136 сторінках основного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів досліджень, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список джерел літератури містить 249 праць, із них 110 – кирилицею та 139 – латиницею. Робота ілюстрована 25 таблицями та 7 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Робота ґрунтується на аналізі результатів динамічного клініко-лабораторного обстеження 146 хворих на ХП у фазі загострення, які лікувалися в нефрологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці у період із січня 2003 до грудня 2007 року та 26 практично здорових осіб. Ступінь хронічної хвороби нирок установлювали за рівнем

швидкості клубочкової фільтрації, яку вираховували за кліренсом ендогенного креатиніну (формула Кокрофта-Гольта).

Зважаючи на необхідність проведення комплексної оцінки, було підібрано наступні групи дослідження: група I (42 особи) - хворі на ХП із супутньою ГЕРХ. Серед них: група IA (14 осіб) - хворі на ХП із супутньою ГЕРХ, які на фоні базового лікування ХП отримували лише омепразол; група IB (13 осіб) - хворі на ХП із супутньою ГЕРХ, які на фоні базового лікування ХП отримували омепразол і сеанси ВТЕ хлорофіліпту; група IV (15 осіб) - хворі на ХП із супутньою ГЕРХ, які на фоні базового лікування ХП отримували омепразол і сеанси ВТЕ тіотриазоліну.

Група II (104 особи) хворі на ХП у фазі загострення, без супутньої ГЕРХ: група IIA (12 осіб) – хворі на ХП у фазі загострення, які отримували лише базове лікування; група IIB (29 осіб) – хворі на ХП у фазі загострення, яким на фоні базового лікування ХП проводили сеанси ВТЕ хлорофіліпту; група IIV (27 осіб) – хворі на ХП у фазі загострення, яким на фоні базового лікування ХП проводили сеанси ВТЕ тіотриазоліну; група IIГ (12 осіб) – хворі на ХП у фазі загострення, яким до базового лікування ХП додавали хлорофіліпт (перорально та внутрішньовенно); група IID (12 осіб) – хворі на ХП у фазі загострення, яким до базового лікування ХП додавали внутрішньом'язове введення тіотриазоліну, група IIE (12 осіб) - хворі на ХП у фазі загострення, яким до базового лікування ХП додавали гальванізацію на проекцію нирок.

Контрольну групу склали 26 практично здорових.

Середній вік хворих склав $35,20 \pm 4,33$ років (від 18 до 60 років), здорових осіб – $23,20 \pm 1,23$ роки (від 18 до 26 років). За статтю розподіл був наступний: серед хворих осіб – 112 жінок і 34 чоловіків (76,71 і 23,29% відповідно), серед здорових осіб - 18 і 8 (69,23 і 30,77%) відповідно.

Із метою діагностики ХП використовували клінічний метод. Діагноз верифікували за допомогою лабораторних (загальний і біохімічний аналіз крові, іонограма, загальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренко, проба Зимницького, посів сечі на живильні середовища з ідентифікацією збудника та визначенням його чутливості до антибактеріальних засобів, добова протеїнурія) та інструментальних (вимірювання артеріального тиску, УЗД органів черевної порожнини, радіоізотопна ренографія, внутрішньовенна екскреторна урографія) методів дослідження.

Для дослідження ступеня та глибини пошкодження канальцевого відділу нефрона визначали активність реноспецифічних ензимів у сечі: за допомогою колориметричних методів на біохімічному аналізаторі StatFax 1906 вивчали активність ГТТ за J.Westhuyzen (1988), ЛФ у сечі уніфікованим методом - метод O.A. Bessey, O.H. Lowry, M.J. Brock (1979), ЛДГ - за реакцією M. Sevela, J. Tovarek (1960), активність НАГ за J.M. Wellwood (1976).

Концентрацію β_2 МГ в сечі визначали за методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі Уніплан за допомогою набору реагентів ORG-5BM виробництва ORGENTEC Diagnostika GmbH.

Діагноз ГЕРХ встановлювали за Протоколом надання медичної допомоги хворим на гастроєзофагальну рефлюксну хворобу (Наказ МОЗ України N 271 від 13.06.2005). Із метою скринінгу ГЕРХ хворим на ХП пропонували заповнити опитувальник Карлссона-Дента (Carlsson R., 1998). Далі вказаним пацієнтам проводили ЕГДФС й омепразоловий тест. Омепразоловий тест проводили шляхом призначення хворим омепразолу (Омез™, Dr.Reddys) у дозі 20 мг двічі на добу впродовж 14 днів, після чого оцінювали результати.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали залежно від конкретної частини дослідження. Планування необхідного обсягу спостережень у кожній групі визначали на підставі обрахунків достатньої для конкретного статистичного методу, при чутливості – 0,80, рівня значущості – $p=0,05$. Крім того, застосовували попередню перевірку даних на нормальність розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. При нормальному розподілі використовували критерій Стюдента. При відхиленні гіпотези про нормальність розподілу у вибірках використовували критерій Манна-Уїтні. Статистичні розрахунки проводили у програмі Statistica 6.0. Вірогідними вважали зміни при $p<0,05$

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених хворих на ХП в поєднанні з ГЕРХ визначались наступні суб'єктивні симптоми ураження органів сечової системи: больовий (52,38%), фебрильний (40,48%), наявність ознобу (9,52%), дизуричних явищ (38,10%), набряків (4,76%). При порівнянні аналогічних скарг у пацієнтів на ХП з супутньою ГЕРХ і пацієнтів на ХП без такої виявлено меншу частоту ознобу, больового, дизуричного синдромів ($p<0,05$). Підвищення температури тіла виявляли в 57 пацієнтів II групи (54,81%) та 17 хворих I групи (40,48%). Серед пацієнтів із гарячкою більша частина – 42 особи (28,76%) мали субфебрильну температуру (до 38°C), причому 12 пацієнтів (8,22%), переважна більшість з яких – молоді жінки – скаржилися на тривалий (більше 2-х тижнів) субфебрилітет. Лише 18 пацієнтів (12,33%) мали підвищення температури більше 38°C. Меншою була частота больового синдрому - 78,57%, проти 100% у групі хворих на ХП ($p<0,05$) та частота скарг на поліурію і полакіурію ($p<0,05$).

При аналізі скарг хворих на ХП в поєднанні з ГЕРХ, відмічено переважання в них ознак, характерних для ГЕРХ: дисфагія і біль за грудиною відрізнялися з вірогідністю $p<0,01$, а печія, відрижка кислим і повітрям – із вірогідністю $p<0,05$. Не відрізнялася частота скарг пацієнтів на частий болісний сечопуск, нічний сечопуск, озноб, набряки гомілок, пастозність повік ($p>0,05$), що, пояснюється яскравим емоційним забарвленням скарг (частий болісний сечопуск), або ж порушенням якості життя пацієнтів (набряки гомілок, озноб, нічний сечопуск). Вірогідно відрізнялася частота головного болю – 40,0% проти 14,29% ($p<0,05$). Можна констатувати той факт, що пацієнти не звертали достатньої уваги на симптоми ураження сечових шляхів, оскільки на перший план у них висувалися скарги на ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Таким чином, у пацієнтів на ХП із супутньою ГЕРХ рідше виявлялися озноб, ознаки больового, дизуричного синдромів, що призводить до стертості клінічної картини ХП у вказаній категорії хворих, утруднює його діагностику і потребує підвищеної уваги з боку лікарів-інтерністів.

За результатами анкетування, серед хворих на ХП діагноз ГЕРХ запідозрено в 28 (41,17%) хворих. За даними ЕГДФС, виявлено гіперемію (86,43% випадків), набряк (82,46%), підвищену ранимість (57,86%) і розпушеність слизової оболонки стравоходу (61,43%). Неерозивну форму ГЕРХ (НЕРХ) було виявлено у 28 осіб (71,42%) рефлюкс-езофагіт стадії А - у 7 осіб (14,29%) і у 7 осіб (14,29%) – рефлюкс-езофагіт стадії В.

Частота ГЕРХ серед хворих на ХП перевищує поширеність ГЕРХ у загальній популяції (20-25%). Більш висока частота ГЕРХ у пацієнтів на ХП нами пояснюється наступним чином: по-перше, це підвищена продукція дофаміну ентерохромафінними клітинами шлунково-кишкового тракту й нирок, індукована патогенною мікрофлорою, що призводить до зростання рівня дофаміну в крові й стимуляції дофамінових рецепторів як нижнього стравохідного сфінктеру, так і рецепторів сечоводів, мисок нирок і уретеро-везикального сегменту. По-друге - порушення трансформації біопептидів у паренхімі нирок, обумовлене ХП. Через це зростає активність у крові гастрину, вазоінтестинального поліпептиду, кальцитонін-ген-спорідненого пептиду, які призводять до підвищення шлункової секреції, збільшують внутрішньошлунковий тиск, що є однією з причин ГЕРХ. По-третє – прийом лікарських засобів пацієнтами на ХП (атропін, платифілін, блокатори кальцієвих каналів), які призводять до розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру.

Встановлено, що у хворих на ХП має місце зниження ПА та ФА сечі за азоальбуміном в 1,5 рази ($p < 0,05$), азоказеїном - у 2,05 рази ($p < 0,05$), азоколагеном - у 2,04 рази ($p < 0,05$), а також СФА - у 4,5 рази ($p < 0,05$) за рахунок як НФА, так і ФФА.

Дослідження реноспецифічної ензимурії у хворих на ХП, у тому числі, у поєднанні з ГЕРХ, показало суттєве, порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб, зростання активності ЛФ (у 3,1 раза, $p < 0,05$) та ГГТ (у 9,8 разів, $p < 0,05$). Вказані ферменти локалізовані на щіточковій облямівці, яка в першу чергу пошкоджується при ХП. Менш вираженим є зростання ЛДГ – у 3,0 раза ($p < 0,05$), яка є цитозольним ферментом і НАГ – у 2,9 раза ($p < 0,05$), яка локалізована у лізосомах. Вказані показники не відрізнялися у I та II групах хворих ($p > 0,05$)

Аналіз клінічної симптоматики після двотижневого прийому омепразолу виявив суттєву регресію симптомів із боку органів травлення, проте залишалися періодична печія і відрижка кислим (50,0% хворих). Одержані нами дані розходяться з даними літератури про високу ефективність двотижневого прийому омепразолу у хворих на

ГЕРХ, що пов'язано з наявністю ХП, оскільки за 2 тижні лікування неможливо досягти повної клінічної ремісії ознак ХП і зберігається порушення функції нирок, що, як було нами визначено, підтримує перебіг ГЕРХ. Пацієнтам, в яких зберігалися періодична відрижка кислим і печія, було продовжено прийом омепразолу в дозі 20 мг двічі на добу. Прийом омепразолу впродовж місяця в дозі 40 мг призвів до повної регресії клінічної симптоматики, причому вказані симптоми були відсутні як у хворих з ерозивною, так і з неерозивною формами ГЕРХ. Віддалені результати лікування підтвердили високу ефективність запропонованої нами схеми: періодичні печія чи відрижка кислим повністю усувалися прийомом омепразолу «за вимогою». Виходячи з одержаних результатів, запропонована нами схема прийому омепразолу в дозі 40 мг упродовж 4-х тижнів із подальшим зменшенням дози до 20 мг упродовж місяця і переходом на терапію «за вимогою» є ефективним методом лікування хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ.

Виявлено зміни функціонального стану нирок під впливом омепразолу: зростання концентрації в сечі натрію в 1,41 рази ($p < 0,05$), збільшення хвилинного діурезу в 1,23 рази ($p < 0,05$), що призводило до зростання кліренсу натрію в 1,2 рази ($p < 0,05$).

Під впливом курсового прийому омепразолу у хворих на ХП зростали переважно ФА - в 1,58 рази ($p < 0,05$) та ПА за азоальбуміном - в 1,7 рази ($p < 0,05$).

Нами відмічена більш швидка регресія дизуричного синдрому: у хворих на ХП з ГЕРХ (II група), які приймали омепразол, скарги на частий болісний сечопуск зникали, у середньому на 4-у добу, тоді як у хворих на ХП без ГЕРХ (I група), ці скарги продовжувалися, у середньому, 5,5 діб.

Виявлений ефект, на нашу думку, пояснюється закисленням сечі, яке має місце при прийомі омепразолу (рН $5,77 \pm 0,52$, проти $6,82 \pm 0,67$, $p < 0,05$), активацією ФА і ПА сечі, що, з одного боку, має позитивний вплив на ефективність антибактеріальної терапії і елімінацію збудника, а з іншого – покращує пасаж сечі по каналцях нефронів.

На підставі одержаних даних нами розроблено алгоритм ведення хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ.

Виявлено позитивні зміни у хворих основної групи під впливом ВТЕ хлорофіліпту в сечовому осаді. У всіх групах після лікування досягнуто зменшення вираженості проявів ХП порівняно з показниками до лікування. У групі ІБ вірогідно, порівняно з показниками групи ПА, зменшувалися лейкоцитурія ($3,14 \pm 0,47$, проти $5,68 \pm 0,79$ клітин у полі зору в загальному аналізі сечі та $0,91 \pm 0,11$, проти $1,83 \pm 0,19$ тис. клітин в 1 мл

сечі в аналізі за Нечипоренко). Аналогічні зміни відбувалися і в групі ПБ ($3,11 \pm 0,31$, проти $5,68 \pm 0,79$ лейкоцитів у полі зору в загальному аналізі сечі та $0,91 \pm 0,11$ проти $0,92 \pm 0,10$ тис. лейкоцитів в 1 мл сечі в аналізі за Нечипоренко). Менш виражені, проте вірогідні зміни, мали місце і в групі ПГ, порівняно з показниками групи ПА. Відмічено позитивну динаміку клінічних змін (зменшення інтенсивності больового синдрому, скорочення тривалості температурної реакції на 1,5 діб ($p < 0,05$), активності ГГТ (на 30,6%), ЛФ (на 40,3%), ЛДГ (у 1,3 рази, $p < 0,05$) та НАГ (у 1,2 рази, $p < 0,05$) у сечі й екскреції β_2 МГ (у 1,5 рази, $p < 0,01$) під впливом комплексного лікування зі включенням ВТЕ хлорофіліпту, порівняно з групою хворих, які отримували лише базову терапію. Метод ВТЕ хлорофіліпту на фоні базової терапії є ефективним методом лікування хворих на ХП, у тому числі, у поєднанні з ГЕРХ, оскільки сприяє регресії больового, інтоксикаційного, дизуричного, гарячкового та гіпертензивного синдромів. Особливо ефективним цей метод є при тривалій гарячці та стійкій лейкоцитурії і в тих випадках, коли ХП обумовлений грампозитивною флорою або мікст-інфекцією.

При використанні ВТЕ тіотриазоліну нами виявлено зменшення частоти основних клінічних синдромів після лікування. У групах ІВ, ІВ і ІЕ частота больового синдрому була вірогідно нижчою, ніж у пацієнтів ПА і ПД груп. Вірогідні зміни нами виявлені в сечовому синдромі: його частота була меншою в групах ІВ, ІВ і ІЕ, порівняно з групами ПА і ПД ($p < 0,05$). Після лікування дизуричні прояви не спостерігалися в пацієнтів ІВ і ІВ груп і мали місце в 1 пацієнта (7,57%) ІЕ групи, тоді як у 3 хворих групи ПА (25%) і 3 пацієнтів групи ПД (21,42%) виявлялися стерті ознаки вказаного синдрому. Суттєво знижувалася і частота гіпертензивного синдрому в пацієнтів ІВ, ІВ, ПД і ІЕ, груп порівняно з показниками ПА групи.

При вивченні реноспецифічної ензимурії виявлено, що у хворих груп ІВ і ІВ спостерігалася більш виражене ($p < 0,05$), ніж у хворих груп ПА, ПД і ІЕ, зменшення активності ГГТ і ЛДГ у сечі ($p < 0,05$), що вказує на покращення функціонального стану мембран цих клітин. Більш виражену регресію екскреції ЛФ і НАГ із сечею нами відмічено в групах ІВ і ІВ, порівняно з групами ПА і ПД ($p < 0,05$).

ВТЕ тіотриазоліну більшою мірою, ніж хлорофіліпту, сприяє стабілізації мембран клітин каналців нирок, що проявлялося більш вираженою регресією протеїнурії, реноспецифічної ензимурії ($p < 0,05$) та екскреції β_2 МГ ($p < 0,01$). Одержані нами дані дозволили розробити алгоритм лікування хворих на ХП.

Ефективність ВТЕ підтверджена на підставі радіоізотопної ренографії, результати якої вказують на кумуляцію радіофармпрепарату в паренхімі нирок.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної задачі діагностики та лікування хворих на хронічний пієлонефрит у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, яке полягає в тому, що вдосконалено існуючі методи діагностики та лікування хворих на пієлонефрит з урахуванням функціонального стану нирок та обґрунтовано призначення омепразолу і методу внутрішньотканинного електрофорезу хлорофіліпту або тіотриазоліну при поєднанні вказаних захворювань.

1. Виявлено вищу, порівняно із загальною популяцією, поширеність печії ($p < 0,05$), відрижки ($p < 0,05$), за грудиного болю ($p < 0,05$) у хворих на хронічний пієлонефрит, зменшення вказаних симптомів та підвищення кислотності сечі ($p < 0,05$), її протеолітичної та фібринолітичної активності ($p < 0,05$) під впливом курсового призначення омепразолу.

2. Знайдено підвищення активності гамма-глутамілтрансферази ($p < 0,05$), лужної фосфатази ($p < 0,05$), лактатдегідрогенази ($p < 0,05$) та N-ацетил- β -D-глюкозамінідази ($p < 0,05$) у сечі, екскреції β_2 -мікроглобуліну ($p < 0,01$) у хворих на хронічний пієлонефрит, у тому числі, у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, що дозволяє розглядати ферментурію та β_2 -мікроглобінурію, як маркери пошкодження проксимальних канальців нефрона.

3. Виявлено позитивну динаміку клінічних змін (зменшення інтенсивності больового синдрому, скорочення тривалості температурної реакції на 1,5 дні ($p < 0,05$), активності гамма-глутамілтрансферази (на у 4,9 раза), лужної фосфатази (на 60,3%), лактатдегідрогенази (в 2,0 раза, $p < 0,05$) та N-ацетил- β -D-глюкозамінідази (в 1,43 раза, $p < 0,05$) у сечі й екскреції β_2 -мікроглобуліну (в 5,7 раза, $p < 0,01$) під впливом комплексного лікування хворих на хронічний пієлонефрит, у тому числі, у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою зі включенням внутрішньотканинного електрофорезу хлорофіліпту порівняно з групами хворих, які отримували лише базову терапію.

4. Із метою цитопротекторного впливу на клітини канальців нирок у хворих на хронічний пієлонефрит, у тому числі, у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою використано внутрішньовенне краплинне введення тіотриазоліну в поєднанні з гальванічним струмом на проекцію нирок – внутрішньотканинний електрофорез - ефективність якого підтверджена зменшенням активності гамма-глутамілтрансферази ($p < 0,05$), лужної фосфатази ($p < 0,05$),

лактатдегідрогенази ($p < 0,05$) та N-ацетил- β -D-глюкозамінідази ($p < 0,05$) у сечі й екскреції β_2 -мікроглобуліну (у 7,9 разів, $p < 0,05$).

5. Клінічна ефективність використання внутрішньотканинного електрофорезу підтверджена сповільненням виведення радіоізоотопу з сечею під час гальванізації проєкції нирок, що може бути свідченням кумуляції лікарських речовин у паренхімі нирок під впливом постійного електричного струму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на хронічний пієлонефрит рекомендовано проводити скринінг на наявність гастроєзофагальної рефлюксної хвороби за допомогою опитувальника Карлссона-Дента з наступним проведенням омепразолового тесту в дозі 20 мг двічі на добу впродовж 14 днів пацієнтам, в яких кількість балів за результатами анкетування становила 4 і більше. За позитивного результату на фоні модифікації стилю життя пацієнтів продовжити прийом омепразолу в дозі 20 мг 2 рази на день із наступним переходом на прийом омепразолу в дозі 20 мг на добу впродовж місяця, після чого продовжити застосування омепразолу «за вимогою». При збереженні симптомів через 1 місяць від початку лікування рекомендовано проведення езофагогастродуоденофіброскопії.

2. При загостренні хронічного пієлонефриту, у тому числі, у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, рекомендовано використання 4 мл 0,25% розчину хлорофіліпту, розведеного в 100 мл 0,9% NaCl, внутрішньовенно краплинно на фоні гальванізації на проєкцію нирок - внутрішньотканинний електрофорез - 1 раз на день упродовж 7 днів, комбінуючи з внутрішньовенним введенням 2 мл 0,25% розчину хлорофіліпту, розведеного на 38 мл води для ін'єкцій увечері і пероральним прийомом 5 мл 1% розчину хлорофіліпту упродовж 14 днів, розведеного у 50 мл води, тричі на добу за 30 хвилин до їди на фоні перорального прийому хіміотерапевтичних засобів групи фторхінолонів у середньотерапевтичних дозах в якості емпіричної антибактеріальної терапії.

3. За наявності ознак пошкодження проксимальних каналців нирок (зростання в сечі рівня β_2 -мікроглобуліну у 10 і більше разів, лужної фосфатази в 3 і більше разів, гамма-глутамілтрансферази у 8 і більше разів, лактатдегідрогенази в 3 і більше разів, N-ацетил- β -D-глюкозамінідази в 3 і більше разів) у хворих на хронічний пієлонефрит, у тому числі, у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, рекомендовано призначення 4 мл 2,5% розчину тіотриазоліну, розведеного в 100 мл 0,9% NaCl з одночасним проведенням гальванізації на проєкцію нирок - внутрішньотканинний електрофорез - 1 раз на день упродовж 7 днів як мембраностабілізуючого засобу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гараздюк О.І. Клінічна ефективність внутрішньотканинного електрофорезу з тіотриазоліном в комплексному лікуванні хворих на хронічний пієлонефрит / О.І. Гараздюк, О.В. Кокошук, Т.П. Мороз // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004.- Т.ІІІ, № 3. – С.8-10. *(Здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Лікарі О.В. Кокошук і Т.П. Мороз допомагали в підборі хворих).*

2. Гараздюк О.І. Канальцеві дисфункції у хворих на хронічну хворобу нирок: хронічний пієлонефрит та метод їх корекції за допомогою внутрішньотканинного електрофорезу з хлорофіліптом / О.І. Гараздюк // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006.- Т.V, № 3. – С.20-23.

3. Гараздюк О.І. Показники ферментурії у хворих на хронічний пієлонефрит під впливом комплексного лікування з включенням внутрішньотканинного електрофорезу з хлорофіліптом / О.І. Гараздюк, В.О. Калугін // Галицький лікарський вісник. – 2006. – №2. – С. 14-16. *(Здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Проф. В.О. Калугін редагував статтю).*

4. Гараздюк О.І. Вплив гальванізації на функціональний стан нирок у хворих на хронічну хворобу нирок: пієлонефрит / О.І. Гараздюк, В.О. Калугін, І.В.Гараздюк, Н.В. Рижова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. - Т.6, № 2. – С.20-22. *(Здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Проф. В.О. Калугін редагував статтю. Доц. І.В. Гараздюк та лікар-нефролог Н.В. Рижова брали участь у підборі пацієнтів)*

5. Гараздюк О.І. Зміни функціонального стану нирок у хворих на хронічний пієлонефрит, поєднаний з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, під впливом омепразолу / О.І. Гараздюк //Галицький лікарський вісник. – 2008. – Т. 15, №2. – С.26-28.

6. Пат. 20449 UA, МПК (2006) А61В 18/04. Спосіб лікування інфекційно-запальних захворювань нирок / О.І. Гараздюк, В.О. Калугін, Б.І. Шевченко, І.В. Гараздюк; заявник і патентовласник Бук. держ. мед. ун-т. - № u 200609012 ; заявл. 14.08.2006 ; опубл. 15.01.2007, Бюл. №1/2007. *(Здобувачем проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Проф. В.О. Калугін корегував матеріали патенту. Доц. І.В. Гараздюк та асистент Б.І. Шевченко допомагали в підборі хворих).*

7. Гараздюк О.І. Блокатори протонної помпи: нові аспекти застосування / О.І. Гараздюк, І.В. Гараздюк, Т.П. Мороз // Матеріали доповідей VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль. - 2002. - С.8. *(Дисертантом проведене обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Доц. І.В. Гараздюк корегував тези, лікар Т.П. Мороз допомагала в підборі хворих).*

8. Гараздюк О. Функціональний стан нирок у хворих хронічний пієлонефрит за умов прийому блокаторів водневої помпи / О. Гараздюк, І. Гараздюк //Матеріали доповідей VIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль, - 2004. - С.11. *(Здобувачем проведене*

обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Доц. І.В. Гарздюк допомагав у підборі хворих.)

9. Гарздюк О.І. Оптимізація антибактеріальної терапії хворих на хронічну хворобу нирок: хронічний пієлонефрит за допомогою внутрішньотканинного електрофорезу з хлорофіліптом та тіотриазоліном / О.І. Гарздюк, Т.П. Мороз, І.В. Гарздюк //Матер. всеукр. наук.-практ. конф. «Здобутки і перспективи внутрішньої медицини». - Тернопіль, - 2006. - С.96-97. *(Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз та узагальнення результатів, формування висновків. Доц. І.В. Гарздюк корегував тези, лікар Т.П. Мороз допомагала у підборі хворих).*

АНОТАЦІЯ

Гарздюк О.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів удосконалення лікування хворих на хронічний пієлонефрит у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби, Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2009.

Дисертація присвячена питанням вивчення клінічних особливостей та лікування хворих на хронічний пієлонефрит (ХП) у поєднанні з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Обстежено 146 хворих на ХП та 26 здорових осіб. Виявлено вищу, порівняно із загальною популяцією, поширеність симптомів ГЕРХ у хворих на ХП, резистентність вказаних пацієнтів до лікування омепразолом. Знайдено підвищення активності лактатдегідрогенази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази і N-ацетил-бета-D-глюкозамінідази у сечі та екскреції β_2 -мікроглобуліну у хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ та зменшення їх екскреції під впливом комплексного лікування зі включенням внутрішньотканинного електрофорезу хлорофіліпту й тіотриазоліну. Виявлено підвищення кислотності сечі, протеолітичної та фібринолітичної її активності у вказаних хворих під впливом курсового прийому омепразолу.

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, омепразол, внутрішньотканинний електрофорез.

АННОТАЦИЯ

Гарздюк А.И. Клинико-патогенетическое обоснование методов усовершенствования лечения больных хроническим пиелонефритом в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2009.

Проведено изучение клинических особенностей течения хронического пиелонефрита (ХП) в сочетании с гастроэзофагальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Работа основана на анализе результатов динамического клинико-лабораторного обследования 146 больных хронической болезнью почек I-II степени: пиелонефритом (ХП) в фазе обострения и 26 здоровых. С целью диагностики ХП использовали клинический метод. Диагноз верифицировали с помощью лабораторных (общий и биохимический анализ крови, ионограмма, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, проба Зимницкого, посев мочи на питательные среды с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибактериальным средствам, суточная протеинурия) и инструментальных (измерение артериального давления, УЗИ органов брюшной полости, радиоизотопная ренография, внутривенная экскреторная урография) методов исследования. Для оценки степени и глубины повреждения канальцевого отдела нефрона определяли активность в моче гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы и экскрецию β_2 -микроглобулина.

Доказана более высокая, по сравнению с общей популяцией, распространенность симптомов ГЭРБ у больных ХП. Выявлена резистентность пациентов ХП в сочетании с ГЭРБ к лечению омепразолом.

Выявлены закономерности изменений активности реноспецифической энзимурии и экскреции β_2 -микроглобулина у больных с ХП в фазе обострения в динамике лечения, которые проявлялись в повышении реноспецифической энзимурии у больных ХП, в том числе, в сочетании с ГЭРБ и ее достоверном уменьшении под влиянием комплексного лечения с включением внутритканевого электрофореза (ВТЭ) хлорофиллипта и тиотриазолина.

Определено повышение кислотности мочи, протеолитической и фибринолитической ее активности у больных ХП с сопутствующей ГЭРБ под влиянием курсового приема омепразола. Выявлена эффективность использования омепразола в суточной дозе 40 мг в течение месяца на частоту отрыжки, изжоги, дисфагии по сравнению с аналогичным лечением в течение 2-х недель.

На основании показателей радиоизотопной ренографии доказана кумуляция лечебных средств в почках под влиянием гальванического тока. Выявлена более высокая эффективность комплексного лечения больных ХП с сопутствующей ГЭРБ с включением ВТЭ хлорофиллипта, что проявилось сокращением температурной реакции на 1,5 дня, более выраженной регрессией дизурического синдрома, уменьшением реноспецифической энзимурии и β_2 -микроглобулинурии.

Установлена более высокая терапевтическая эффективность комплексного лечения больных ХП в сочетании с ГЭРБ с включением ВТЭ тиотриазолина, что проявлялось в более выраженной, по

сравнению с контрольной группой и группой больных, которые получали ВТЭ хлорофиллипта, регрессии показателей реноспецифической энзимурии и β_2 -микроглобулинурии.

Разработаны схемы комплексного лечения больных ХП с сопутствующей ГЭРБ в зависимости от функционального состояния почек с использованием омепразола, ВТЭ хлорофиллипта и тиотриазолина.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, омепразол, внутритканевый электрофорез.

SUMMARY

Harazdiuk O.I. Clinical-pathogenetic substantiation of the patients with chronic pyelonephritis, combined with gastroesophageal reflux disease methods' of treatment improvement - Manuscript.

The Dissertation for the Candidate of Medical Sciences degree for specialty 14.01.02 – internal diseases, Ivano-Frankivsk national medical university, Ivano-Frankivsk, 2009.

Dissertation is devoted the questions of clinical features study and treatment of patients with a chronic pyelonephritis (CP) in combination with gastroesophageal reflux disease (GERD). 146 patients with CP were inspected. Found out higher, by comparison with general population, prevalence of GERD symptoms in patients with CP, resistance of the patients to treatment with omeprazole. Found out the increasing of lactatedehydrogenase, gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase and N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity in urine and β_2 -microglobuline excretion in patients and diminishing of their urine excretion under act of complex treatment with including of interstitial electrophoresis of chlorophyllipt and thiotriazoline. Found out the increasing of urine acidity, urine proteolytic and fibrinolytic activity in the patients after treatment with omeprazole.

Keywords: chronic pyelonephritis, gastroesophageal reflux disease, omeprazole, interstitial electrophoresis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

β_2 МГ - β_2 - мікроглобулін

ВТЕ - внутрішньотканинний електрофорез

ЕГДФС - езофагогастродуоденофіброскопія

ГГТ – гамма-глутамілтрансфераза [КФ 2.3.2.2]

ГЕРХ - гастроезофагальна рефлюксна хвороба

ЛДГ - лактатдегідрогеназа [КФ 1.1.1.27]

ЛФ - лужна фосфатаза [КФ 3.1.3.1]

НАГ - N - ацетил - β - D - глюкозамінідаза [КФ 3.2.1.52]

НЕРХ – неерозивна гастроезофагальна рефлюксна хвороба

НФА - неферментативна фібринолітична активність

ПА - протеолітична активність

СФА - сумарна фібринолітична активність

ФФА - ферментативна фібринолітична активність

ХП - хронічний пієлонефрит

Підписано до друку 6 лютого 2009 року
Формат 60x84/16 Гарнітура Таймс
Друк офсетний. Папір офсетний
Умовн. друк. арк. 1,0. Тираж 100 примірників

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців, виготовлювачів та розповсюджувачів книжкової продукції
Серія ДК №617 від 2.10.2001 року

Видавничо-інформаційний центр «Місто»
Україна, 58022 м. Чернівці, вул. Головна 173А
тел. 8(0372) 58-53-11, 58-53-12