

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Державний вищий навчальний заклад  
«ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**ПАВЛОВСЬКИЙ Сергій Анатолійович**

УДК: 616.366-002+616.839-008.6-07]:57.034

**ВПЛИВ ЦИРКАДНИХ РИТМІВ НА ПЕРЕБІГ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ЖОВЧНОГО МІХУРА, АСОЦІЙОВАНИХ З СОМАТОФОРМНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ  
ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**АВТОРЕФЕРАТ**

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Свінціцький Анатолій Станіславович,**  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, кафедра внутрішньої медицини  
№3, завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Волошин Олександр Іванович,**  
ВДНЗ «Буковинський державний медичний  
університет», кафедра пропедевтики внутрішніх  
хвороб, професор кафедри

доктор медичних наук, старший науковий співробітник  
**Радченко Ганна Дмитрівна,**  
Державна установа «Національний науковий центр  
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска  
НАМН України», відділ симптоматичних гіпертензій,  
провідний науковий співробітник

Захист відбудеться « 28 » грудня 2016 р. о 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 при ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2)

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України (76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий « 26 » листопада 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01,  
доктор медичних наук, професор

О. І. Дельцова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** У світі стрімко збільшується вплив цивілізації на здоров'я суспільства, тому великої ваги набули ті хвороби, перебіг яких залежить від цього фактору. Одним із найбільш значимих захворювань цієї групи є соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи (СДВНС). У тій чи іншій мірі 60-70% населення у світі відмічають різні клінічні прояви соматоформної дисфункції (Фадееенко Г.Д., 2013).

На думку В.В. Анікіна та ін. (2008) проблему соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи актуалізує той факт, що СДВНС – це порушення вищої нервової діяльності, пов'язане з відповідальністю за збереження і підтримку сталості внутрішнього середовища організму (температури тіла, артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), частоти дихання, потовиділення, швидкості обміну речовин тощо) і мобілізацію організму для адаптації до зміни умов навколишнього середовища (Звягинцева Т.Д., 2010). Це дає підставу вважати, що будь-яка дисфункція вегетативної нервової системи (ВНС) чинить безпосередній вплив на перебіг усіх процесів, що відбуваються в організмі людини, у тому числі й запальних.

Хронічний холецистит є найбільш розповсюдженим захворюванням серед патологічних станів гепатобіліарної зони. Хворі на хронічний холецистит (ХХ), за даними різних авторів, становлять 17 – 19%, а в індустріально розвинутих країнах – до 20% (Степанов Ю.М., 2014). Уражаючи людей працездатного віку, ХХ має схильність до рецидивів. Необхідність постійного диспансерного спостереження, частого обстеження, тривалих повторних курсів лікування обумовлює не тільки його медичне, а й соціальне значення. Крім того, спостерігається тенденція до зростання кількості ускладнень ХХ, а саме жовчнокам'яної хвороби (Харченко Н.В., 2000).

Велику увагу науковці приділяють вивченню патогенетичних ланок ХХ (Парфенов І.П. 2011; Пасиешвили Л.М., 2005). Початок захворювання пов'язують із порушенням моторної функції жовчного міхура (ЖМ), особливо в поєднанні з дисхолією, що сприяє розвитку асептичного запалення в слизовій оболонці (Калинин А.В., 2002; Дегтярева І.І., 2003). У подальшому приєднується інфекція, розвивається хронічний запальний процес, що локалізується не тільки в ЖМ, але й охоплює жовчні протоки. Зміни фізико-хімічних властивостей та біохімічної структури жовчі сприяють підтриманню запалення та каменеутворення в ЖМ.

У динаміці хронічного запального процесу ЖМ важливе місце належить його вегетативній іннервації. Первинне порушення функції ВНС обов'язково призводить до розвитку спочатку функціональних розладів, а в подальшому, із високою ймовірністю, до трансформації в органічну патологію. У зв'язку з цим, використання показників адаптаційних реакцій є перспективним для уточнення терапевтичної тактики, оцінки ефективності лікування, що проводиться, та визначення прогнозу захворювань (Drossman D. A., 2006). Тому вивчення соматоформних розладів ВНС є своєчасне і актуальне.

### **Зв'язок теми дисертації з державними програмами**

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Розробка та впровадження науково обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційного лікування коморбідної патології органів травлення, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату з урахуванням впливу екзогенних чинників, психологічного стану

та статево-вікового аспекту», номер державної реєстрації 0115U000911. Здобувач є виконавцем фрагменту роботи.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушень циркадних ритмів артеріального тиску та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи на основі вивчення клініко-лабораторних особливостей їх поєданого перебігу та оцінки ефективності комплексної терапії із застосуванням препарату Нервохеель поряд з модифікацією способу життя.

**Завдання:**

Оцінити клінічні особливості перебігу хронічного некаменевого холециститу на тлі порушення циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Вивчити зміни лабораторних показників запального процесу, функціонального стану печінки, жирового обміну та вмісту мелатоніну в крові хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушення циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Визначити особливості показників добового моніторування артеріального тиску і варіабельності серцевого ритму у хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушення циркадного ритму артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Дослідити клінічні особливості соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи у хворих на хронічний некаменевий холецистит.

Вивчити варіабельність серцевого ритму у хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушення циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Оцінити ефективність комплексної терапії з застосуванням гомеопатичного препарату Нервохеель та модифікації способу життя хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушення циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

*Об'єкт дослідження:* особливості перебігу хронічного некаменевого холециститу на тлі порушення циркадних ритмів та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональний стан ЖМ, циркадних ритмів АТ (ЦР АТ), частоти серцевих скорочень, варіабельності серцевого ритму (ВСР), ліпідограми, показників функціонального стану печінки та вмісту мелатоніну і С-реактивного білка (СРБ) у крові хворих на хронічний некаменевий холецистит (ХНХ) на тлі СДВНС.

*Методи дослідження:* загальноклінічні з використанням анкет А.М. Вейна (2000) для виявлення ознак СДВНС, А.М. Вейна та А.М. Вейна (1998) для оцінки характеру сну з розрахунком індексу Кердо, антропометричні, інструментальні (УЗД органів черевної порожнини, добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), визначення ВСР, біохімічні з визначенням вмісту загального білірубіну, холестерину та його фракцій, тригліцеридів, активності аланін- (АлАТ) та аспартатамінотрансфераз (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), імуноферментні з визначенням вмісту мелатоніну та СРБ у крові; статистичні методи дослідження.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше доведено несприятливий опосередкований вплив на перебіг ХНХ порушень ЦР АТ і СДВНС, що проявляється

переважанням диспепсичного синдрому, більш вираженими змінами з боку ЖМ щодо його об'єму, складу, товщини стінки ЖМ.

Встановлено, що СДВНС у хворих на ХНХ на тлі порушень ЦР характеризувалася дисбалансом вегетативної нервової системи з переважанням симпатичної складової зі збільшенням індексів Вейна та Кердо, показника LF/HF та порушенням якості сну.

Доповнено відомості щодо зменшення вмісту мелатоніну в крові хворих на ХНХ на тлі порушень циркадних ритмів АТ і СДВНС, що супроводжується збільшенням активності запального процесу за показником вмісту СРБ, дисліпідемією та змінами показників функціонального стану печінки.

Пріоритетною є результати щодо ефективності запропонованої схеми комплексної терапії із застосуванням гомеопатичного препарату Нервохеель поряд з модифікацією способу життя у хворих на ХНХ на тлі порушення циркадних ритмів артеріального тиску і СДВНС.

**Практичне значення отриманих результатів.** Обгрунтовано включення в алгоритм обстеження хворих на ХНХ опитувальників Вейна, розрахунок індексів Вейна та Кердо, добового моніторингу АТ, оцінку варіабельності серцевого ритму з визначенням співвідношення симпатичної та парасимпатичної складової ВНС за показником LF/HF з метою виявлення порушень циркадного ритму та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

Науково доведено доцільність визначення вмісту мелатоніну в крові хворих на ХНХ на тлі порушення циркадних ритмів АТ і СДВНС для прогнозування перебігу захворювання.

Автором розроблена, науково обгрунтована і апробована схема комплексної терапії хворих на ХНХ за наявності порушень циркадних ритмів АТ і СДВНС з використанням препарату Нервохеель на тлі модифікації способу життя пацієнтів.

**Впровадження отриманих результатів.** Результати дослідження впроваджені в роботу Київської міської клінічної лікарні №2 (затв. 03.09.2015 р.), Київської міської клінічної лікарні №4 (затв. 03.09.2015 р.), Дорожньої клінічної лікарні №1 станції «Київ» (затв. 09.09.2015 р.), Дорожньої клінічної лікарні №2 станції «Київ» (затв. 03.09.2015 р.), Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (затв. 09.09.2015 р.) та в навчальний процес кафедр пропедевтики внутрішньої медицини №1 (затв. 15.09.2015 р.) та кафедри внутрішньої медицини №3 (затв. 18.09.2015 р.) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто проаналізовано наукову літературу, сформульовано мету та завдання дослідження, виконано інформаційно-патентний пошук та здійснено тематичний підбір пацієнтів. Особисто проведено клінічні дослідження. Дисертант особисто систематизував отримані результати, узагальнив їх та провів математичну обробку, підготував до друку публікації. Участь здобувача в наукових роботах, опублікованих у співавторстві є визначальною. Разом із науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

**Апробація результатів дисертації.** Результати роботи оприлюднені на VII Міжнародній науково-практичній конференції “Актуальные научные исследования в современном мире” (Переяслав-Хмельницький, 2015); XLIV Міжнародній науково-практичній конференції “Научная дискуссия: вопросы медицины” (Москва, 2015).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 5 статей у фахових наукових виданнях України (із них 2 - індексуються в міжнародних наукометричних базах), 2 тез у міжнародних науково-практичних конференціях), 2 авторських права на твір.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 143 сторінках основного тексту та складається зі вступу, огляду літератури, двох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаних джерел містить 214 джерел (137 кирилицею, 77 - латиною). Дисертація ілюстрована 51 таблицею і 27 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 234 хворих, які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Київській міській клінічній лікарні №4 м. Києва, і Комунальному неприбутковому підприємстві «Центр первинної медико-санітарної допомоги» №2 Солом'янського району м. Києва з приводу захворювання на ХНХ. Серед обстежених було 87(37,2%) чоловіків і 147(62,8%) жінок, середній вік (47,6±6,8) років.

Діагноз ХНХ ставили згідно протоколу МОЗ України №271 від 13.06.2005 року. Тривалість ХНХ у середньому складала (7,26±3,8) років – від 1 до 20 років.

В обстежених пацієнтів досліджували наявність порушень циркадності ВСР на основі результатів добового моніторингу АТ (ДМАТ) з оцінкою добових профілів систолічного АТ (САТ). СДВНС, F45.3 за МКХ10 у вигляді соматоформної вегетативної дисфункції серця та серцевосудинної системи (F45.30) в обстежених хворих діагностували на основі Наказу МОЗ України №487 від 17. 08. 2007 «Надання медичної допомоги хворим на вегето-судинну дистонію» та Закону України «Про психіатричну допомогу» № 1489-III від 22.02.2000. Діагноз СДВНС виставляли і виключали інші невротичні, психічні та неврологічні розлади і захворювання на основі консультацій суміжних фахівців – психіатра і невропатолога. У дослідження включали хворих із перманентним типом СДВНС.

Усі хворі на ХНХ були поділені на 4 групи, залежно від наявності в них порушень циркадності ВСР і СДВНС:

I група включала 56 осіб, хворих на ХНХ без СДВНС та порушення ЦР АТ за результатами ДМАТ; II група – 44 особи, хворих на ХНХ, що супроводжується порушенням ЦР АТ за результатами ДМАТ; III група - 82 особи, хворі на ХНХ, поєднаний із СДВНС; IV група - 52 особи, хворі на ХНХ, асоційований із СДВНС на тлі порушення ЦР АТ за результатами ДМАТ. Хворі усіх груп були рандомізовані за віком, статтю і тривалістю захворювання. Контрольну групу склали 34 практично здорові особи відповідного віку, середній вік – (46,9±6,3) років.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: наявність у хворих ХНХ в фазі загострення, вік пацієнтів 30-59 років, наявність індивідуальної згоди пацієнта на проведення дослідження.

На наступному етапі хворі на ХНХ II, III і IV досліджуваних груп, залежно від способу лікування, методом простого рандомізованого відбору були розподілені за 2 клінічними протоколами: за протоколом А хворі отримували базову терапію основного захворювання, за протоколом Б хворі отримували на тлі базової терапії основного захворювання додатково комбінований гомеопатичний препарат Нервохеель (фармацевтична компанія «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ», Німеччина, реєстраційне посвідчення № UA/2947/01/01, затверджено наказом МОЗ України № 257 від 30.04.2015 по 30.04.2020).

Базова терапія включала охоронний режим, дієту та медикаментозну терапію. У базову

медикаментозну терапію входили амоксицилін у дозі 0,5 г тричі на добу всередину за 30 хв до їди впродовж 7-10 діб, артишоку екстракт-Здоров'я – 2 капсули по 0,1 г 3 рази на добу після їди, еналаприл – 2,5 - 5 мг на добу при виявленні підвищеного АТ. Симптоматична терапія включала прийом М-холінолітиків (бускопан по 10 мг 4 рази на добу), спазмолітиків (галідор по 0,1 г тричі на добу) упродовж 14 діб, за потреби – прокінетика метоклопраміду – 0,01 г тричі на добу всередину до їди. Усіх пацієнтів інформували щодо правил прийому препаратів і можливих побічних ефектів. Хворі ІІБ і ІІІБ групи отримували додатково препарат Нервохеель у дозі 1 таблетка тричі на добу впродовж 30 діб; хворі ІVБ групи отримували додатково препарат Нервохеель у дозі 1 таблетка чотири рази на добу і за 30 та 15 хв перед сном впродовж 30 діб.

Використали загальноклінічні методи обстеження хворих: збір скарг, анамнезу, антропометричне – індекс маси тіла (ІМТ, Кетле). Визначали характер дермографізму.

Загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, гемоглобін, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити, ШОЕ) визначали методом поточної цитофлуориметрії з використанням лазерних напівпровідників і гідродинамічного фокусування на аналізаторі Sysmex ХТ-2000і, ХЕ-2100 тест-системою Sysmex (Японія). Розраховували лейкоцитарний індекс – відношення кількості нейтрофілів до кількості моноцитів за формулою:  $ІНМ=Н/М$ , де Н – нейтрофіли, М – моноцити.

Визначення вмісту глюкози в крові проводили глюкозо-оксидазним (ортотолуїдиновим) методом.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили на апараті «RadmirUltimaРА». Для встановлення діагнозу ХНХ використовували УЗД критерії, такі як потовщення стінок ЖМ більше 4,0 мм, деформацію ЖМ, наявність „сладжу”, присутність перетинок та спайок (Белоусова Е. А., 2002). Об'єм ЖМ визначали за формулою Everson G. При УЗД печінки оцінювали її розміри, ехогенність, наявність жирової інфільтрації паренхіми. Порівнювали ехогенність печінки, селезінки та коркового шару правої і лівої нирки, а також оцінювали стан структури печінки.

Дуоденальне зондування було проведено 137 обстеженим хворим (31 з І групи, 27 з ІІ групи, 46 з ІІІ групи і 33 з ІV групи). Проводили макро-, мікроскопічне дослідження осаду та біохімічне дослідження міхурової порції жовчі (порції «В») за загальноприйнятими методиками. Мікроскопічне дослідження жовчі виконували методом прямої мікроскопії з використанням мікроскопа Primo Star Zeiss (Німеччина), визначали наявність лейкоцитів та їхню кількість у полі зору. Осад і пластівці слизу вивчали в нативних мазках за допомогою лабораторного мікроскопа (клітини епітелію, кристали холестерину, солі кальцію білірубінату).

Діагноз ХХ ставили, згідно протоколу МОЗ України №271 від 13.06.2005 року.

Усім хворим проводили біохімічне обстеження крові з визначенням вмісту сечовини та креатиніну; вміст білірубину в сироватці крові проводили за методом Ієндрашека; активність АЛАТ та АсАТ (метод Райтмана-Френкеля, набір «PLIVA-Lachema» (Чеська республіка); активність лужної фосфатази (ЛФ) (набір ТОВ НВП «Філісіт-діагностика», Україна), активність гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) (набір PLIVA-Lachema (Чеська республіка).

Загальний холестерин, його фракції — ліпопротеїди високої густини (ЛПВГ), ліпопротеїди низької густини (ЛПНГ) визначали ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія).

Тригліцериди визначали ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія).

Тимолову пробу визначали осадковою пробою з наступною фотометрією на аналізаторі Мефан 8001 тест-системою «Філісит-Діагностика» (СНД).

Вміст загального білка визначали колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія).

Визначення вмісту мелатоніну в крові проводили натще о 08.00 імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «IBL» (Німеччина).

Рівень СРБ у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи «International Inc» (США).

Усім пацієнтам на початку дослідження та на етапах лікування проводили вимірювання рівнів офісного САТ, ДАТ та ЧСС. Вимірювання АТ проводили вранці (9<sup>00</sup> - 10<sup>00</sup>) натщесерце після 10-хвилинної адаптації пацієнта. АТ вимірювали за методом Короткова відповідно до вимог ВООЗ за допомогою ртутного сфігмоманометра Microlife BP AG1-40. Оцінку показників АТ проводили на основі Наказу МОЗ України від 03.07.2006 № 436 і клінічної настанови Наказу МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Артеріальна гіпертензія».

Для встановлення добового профілю САТ проводилося добове моніторування АТ із використанням системи «Кардіосенс» (Харківський авіаційний інститут, Україна). АТ вимірювали з інтервалом в 15 хвилин у денні години і 30 хвилин – у нічні, реєстрація ЕКГ здійснювалася протягом усього запису. Оцінювали ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ у відсотках за різницею між середніми величинами АТ за період дня і ночі, віднесеної до середньоденної величини АТ. Поділ доби на період день та ніч проводилося за даними щоденників пацієнтів. Залежно від СНЗ, АТ виділяли наступні підгрупи пацієнтів: з оптимальним зниженням АТ (10 % < СНЗ АТ < 20 %) – добовий профіль САТ за типом «dipper», із недостатнім зниженням (СНЗ АТ < 10%) – добовий профіль САТ за типом «non-dipper», із надмірним зниженням (СНЗ АТ > 20 %) – добовий профіль САТ за типом «hyper-dipper» («over-dipper») та з надмірним підвищенням АТ у нічні години (СНЗ АТ < 0 %) – добовий профіль САТ за типом «night-peaker». Порушення циркадності АТ вважали за наявності патологічних добових профілів АТ – за типом «non-dipper», «over-dipper» та «night-peaker».

Величину ранкового підйому САТ розраховували як різницю між САТ<sub>max</sub> у ранкові години (від 06:00 до 12:00) та відповідно САТ<sub>min</sub> під час сну: ВРП = АТ<sub>max</sub> - АТ<sub>min</sub> (мм рт.ст.).

Стан ВНС у хворих оцінювали на основі аналізу ВСР за допомогою апаратно-програмного комплексу з використанням сертифікованої комп'ютерної діагностичної системи «Кардіолаб» (Харківський авіаційний інститут, Україна). Усім хворим проводили запис ЕКГ протягом 5 хв. Дані ЕКГ в автоматичному режимі обробляли за допомогою вмонтованої в прилад програми з визначенням часових та спектральних показників ВСР. Визначали наступні часові показники ВСР: RRNN — середню тривалість інтервалів RR, SDNN – стандартне відхилення нормальних інтервалів RR, RMSSD – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів RR, PNN50 – відсоток послідовних інтервалів RR, різниця між якими перевищує 50 мс.

Спектральний аналіз проводили методом швидкого перетворення Фур'є з розрахуванням загальної потужності спектра (Total power – TP, мс<sup>2</sup>) у діапазоні від 0 до 0,40 Гц на мс<sup>2</sup> – інтегральний показник, що характеризує ВСР у цілому; LF – потужності спектра низькочастотних коливань (у діапазоні від 0,05 до 0,15 Гц на мс<sup>2</sup>), що відображає, в основному,



вплив симпатичної ланки ВНС; HF – потужності спектра високочастотних коливань (у діапазоні від 0,15 до 0,40 Гц на  $ms^2$ ), що відображає, в основному, парасимпатичну складову вегетативної регуляції; LF/HF співвідношення низького і високочастотного компонентів, як показника балансу симпатичного та парасимпатичного відділів ВНС.

Діагностику СДВНС проводили спільно з психіатрами та невропатологами для виключення психічної, неврологічної та органічної патології. СДВНС була діагностована на основі наявності клінічних та патопсихологічних діагностичних критеріїв (Вальшев А.А., 2007). Клінічні та патопсихологічні діагностичні критерії включали: суб'єктивні скарги відносно певного органа або системи; вегетативні симптоми, такі як серцебиття, пітливість, сухість у роті, тремор, почервоніння, які мали хронічний характер; неможливість раціонального переконання пацієнта у відсутності соматичної хвороби; наявність психо-емоційного стресорного фактору. Патопсихологічні діагностичні критерії включали наявність: психогенно-конфліктогенні ситуації; емоційну нестабільність.

Для характеристики стану ВНС і діагностики СДВНС застосували таблиці А.М. Вейна (2000). Вегетативний тонус оцінювали шляхом визначення вегетативного індексу (ВІ) Кердо:  $VI = (1 - \text{ДАТ}/\text{ЧСС}) \times 100$ , де ДАТ – діастолічний АТ, ЧСС – частота серцевих скорочень. При «вегетативній рівновазі» – ейтонії ВІ дорівнює 0. Позитивний знак індексу свідчить про переважання симпатичних впливів, негативний знак - за підвищення тону парасимпатичного відділу ВНС.

Статистичне опрацювання отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм “Statistica 10 Enterprise x64” (“Stat Soft”, США), програм Microsoft Excel із пакета програм Microsoft Office 2010, Stata 12 та OpenEpi. Використали методи варіаційної статистики з розрахунком частотних характеристик досліджуваних показників, середніх величин (середньої арифметичної –  $\bar{X}$ ) та оцінки їхньої варіабельності (середнє квадратичне відхилення). Для оцінки достовірності (статистичної значимості) різниці між порівнюваними групами використовували критерій Хі-квадрат. У випадку малого числа пацієнтів у підгрупах за деякими клінічними параметрами (5 і менше) нами для оцінки значимості міжгрупової різниці за частотними розподілами використано Хі-квадрат із поправкою Йетса або критерій Фішера. Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювали (порівнювали) при заданому граничному рівні похибки першого роду ( $\alpha$ ) не вище 5% –  $p < 0,05$ . Для з'ясування кореляційного зв'язку між окремими показниками проводили парний факторний кореляційний аналіз із побудовою лінійних діаграм розсіювання, обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона ( $r$ ) та його вірогідності ( $p$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що ХХ супроводжується СДВНС та розладами ЦР, переважно в осіб молодого віку. Провокуючим фактором, який, на думку пацієнтів, спричинив у них чергове загострення ХХ: у хворих I групи - це порушення дієти; II групі запалення ЖМ через їхній спосіб життя (часті недосипання або низька якість сну; у III групі - вплив стресової ситуації або надмірне тривале емоційне перевантаження; у IV групі - стресовий фактор і порушення режиму сну та бадьорості. Наші дані узгоджуються з результатами дослідження О.С. Хухліної та співавт. (2010). Ознаки вегетативної дисфункції максимально проявляються у IV групі. Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту також найчастіше виявляли в пацієнтів із СДВНС, проте наявність розладів ЦР у даному випадку не було.

Спостерігали, що у хворих на ХНХ без супутнього порушення ЦР АТ і СДВНС I

групи переважав больовий синдром, який виявляли у 82,1% випадків ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих за наявності порушень ЦР АТ і СДВНС II і III груп і, особливо, за їхнього поєднання – IV групи, переважав диспепсичний синдром - у 63,6%, 75,6%, 92,3% випадках відповідно. Такі результати можуть бути обумовлені дисбалансом ВНС і акцентування уваги пацієнтів цих груп на клінічних проявах коливання АТ і СДВНС.

Об'єктивні симптоми, характерні для ураження ЖМ: сегментарний симптом Мюссі-Георгієвського та ірритативні симптоми Кера, Мерфі, Шофара, Грекова-Ортнера більш часто виявлялися у хворих на ХНХ I групи, порівняно з хворими IV групи ( $p < 0,05$ ).

За результатами антропометричного дослідження ІМТ був вищим у хворих III і, особливо, IV групи, тоді як у хворих I групи знаходився в межах норми, II групи – мав тенденцію до підвищення і складав у хворих I групи ( $22,77 \pm 1,65$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  і достовірно не відрізнявся від здорових; у II групі – ( $24,40 \pm 1,65$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  ( $p > 0,05$ ); у III групі – ( $27,12 \pm 1,93$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  і перевищував такий у здорових на 22,99% ( $p < 0,05$ ) і у хворих I групи на 19,10% ( $p < 0,05$ ); у хворих IV групи – ( $28,0 \pm 1,93$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  і перевищував такий у здорових на 26,98% ( $p < 0,05$ ) і у I групі на 22,97% ( $p < 0,05$ ).

За наявності в обстежених порушення ЦР і СДВНС більш вираженими були зміни з боку ЖМ за результатами УЗД, у жовчі: збільшення вмісту кристалів холестерину і солей білірубінату кальцію. У всіх обстежених виявлено збільшення об'єму ЖМ, товщини його стінки та збільшення частоти сладжу жовчі ( $p < 0,05$ ). Зокрема, у хворих I групи об'єм ЖМ перевищував такий у здорових на 36,6% ( $p < 0,05$ ), у II групі – на 49,1% ( $p < 0,05$ ), у III групі – на 55,2% ( $p < 0,05$ ), у IV групі – на 70,4% ( $p < 0,05$ ). Товщина стінки ЖМ у пацієнтів всіх груп перевищувала таку в здорових; у хворих I групи в 2,9 рази ( $p < 0,05$ ), II групи – у 3,2 рази ( $p < 0,05$ ), III групи – у 2,7 рази ( $p < 0,05$ ), IV групи – у 3,1 рази ( $p < 0,05$ ). Останнім часом вважають, що сладж є перехідною стадією для утворення каменів. При цьому в усіх хворих відзначаються зміни в емоційно-вегетативній сфері (Липницький Е.М. и др., 2001).

Встановлено виражене збільшення СРБ у хворих всіх груп, але найвищим його рівень був у IV групі при перебігу захворювання на тлі порушення ЦР АТ та СДВНС. У хворих II, III і IV груп вміст загального білірубину, активність АЛАТ і ГГТП достовірно перевищували відповідні показники в здорових. Виявлено помірні зміни ліпидограми у хворих II і IV груп, тоді як у хворих II і III групи достовірно не відрізнявся від здорових, хоча вміст загального холестерину мав тенденцію до збільшення в I і III групі. Зміни вмісту тригліцеридів у крові були більш вираженими, залежно від наявності в них порушень ЦР АТ і СДВНС. Виявлено підвищення вмісту ЛПНГ, а вміст ЛПВГ достовірно зменшувався. Парний кореляційний аналіз встановив прямі кореляції між вмістом холестерину в сироватці крові і товщиною стінки ЖМ ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), вмістом холестерину в жовчі ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,05$ ); між вмістом ЛПНГ у сироватці крові і товщиною стінки ЖМ ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ), що, на наш погляд, свідчить про несприятливий вплив дисліпідемії на перебіг ХНХ за супутнього розладу ЦР АТ і СДВНС.

Встановлено, що вміст мелатоніну в крові хворих на ХНХ без супутнього розладу ЦР АТ і без СДВНС достовірно не відрізнявся від здорових, тоді як наявність циркадних порушень АТ, СДВНС і, особливо, їхнього поєднання, супроводжувалося зменшенням мелатонін-утворювальної функції епіфізу, порівняно зі здоровими особами. Найбільш виражене зменшення вмісту мелатоніну в крові хворих виявлено за наявності супутнього розладу ЦР АТ і СДВНС. Нами встановлено обернені кореляції між вмістом мелатоніну в сироватці крові і товщиною стінки ЖМ ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ); показником лейкоцитарного індексу

( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ) і вмістом СРБ у сироватці крові ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ), що, на наш погляд, свідчить про більш виражені прояви активності запального процесу на тлі зменшення рівня мелатоніну крові у хворих на ХНХ.

За результатами обстеження офісний САТ і ДАТ були достовірно підвищені. ЧСС була достовірно більшою в обстежених хворих II, III і IV і в меншій мірі I групи. За результатами ДМАТ встановлено, що для значної частини з них характерні чіткі циркадні варіації АТ. Максимальні величини АТ реєстрували в денний час із поступовим зниженням, а мінімальні величини – після опівночі; у ранкові години після пробудження реєстрували різке підвищення АТ.

У хворих IV групи на тлі періодичного підвищення АТ і СДВНС, збільшувалася частка осіб із добовим профілем АТ за типом “hyper-dipper” із надмірним зниженням АТ у нічний час до 28,9% випадків, частка хворих із добовим профілем АТ за типом “hyper-dipper” складала 67,3%, в одному випадку (3,8%) відзначали добовий профіль АТ за типом “night-reaker”. Наявність патологічних профілей АТ у пацієнтів II і IV групи створює ризик виникнення в них серцево-судинних ускладнень на тлі основного захворювання, що підтверджує результати дослідження інших авторів (Чутко Л.С., 2011).

За результатами ДМАТ показники індексу часу САТ за добу, день і ніч у хворих II групи перевищували такі в I групі на 92,13(%), 76,86(%) і 108,21(%) відповідно, ( $p<0,05$ ); показники індексу часу ДАТ за добу, день і ніч у хворих II групи перевищували такі показники в I групі на 89,04%, 73,27% і 147,05% відповідно, ( $p<0,05$ ). Величина ранкового підйому САТ у хворих II групи була більшою, ніж у I групі на 14,08%, ( $p<0,05$ ). Показники індексу часу САТ (середньодобового, середньоденного і середньонічного) у хворих II групи були вищими, порівняно з III групою на 81,91%, 53,96%, 70,79% відповідно, ( $p<0,05$ ) та індексу часу ДАТ (середньодобового, середньоденного і середньонічного) – на 62,35%, 54,87%, 100% відповідно, ( $p<0,05$ ).

Поєднання порушень ЦР АТ зі СДВНС може бути ризиком щодо розвитку в таких пацієнтів артеріальної гіпертензії, оскільки показники ДМАТ у них наближалися значною мірою до верхніх пограничних показників САТ і ДАТ, а також індекси часу підвищення САТ і ДАТ складала біля 20%.

Нами виявлено взаємозв'язок між показником середньодобового САТ і показником середньодобової ЧСС ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) та між показником індексу часу САТ за добу і циркадним індексом ЧСС ( $r=0,69$ ), що підтверджує більш виражене збільшення цих показників за поєднання порушень ЦР АТ та СДВНС. Прямі кореляції між показником вмісту ЛПНГ у сироватці крові і показником індексу часу САТ і ДАТ за добу ( $r=0,61$  і  $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ), та між показником вмісту ЛПНГ у сироватці крові і ЧСС (середньодобовий) – ( $r=-0,57$ ,  $p<0,05$ ) за показниками ДМАТ, можуть указувати на дисліпідемію у хворих на ХНХ як фактор ризику розладу ЦР АТ і розвитку СДВНС.

Встановлено меншої сили пряму кореляцію між показником індексу часу САТ за добу та товщиною стінки ЖМ ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ), можливо через порушення вегетативної регуляції моторної функції ЖМ на тлі періодичного підвищення АТ, особливо на тлі СДВНС і, як наслідок, розвиток гіпотонії і застійних явищ у ЖМ, що сприяє розвитку запального процесу та явищам дискінезії (Фадеев Г.Д. і др., 2013).

У хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з I групою ( $p<0,05$ ), встановлено порушення балансу ВНС за суб'єктивними ознаками з переважанням тону симпатичного

відділу ВНС. Достовірного переважання парасимпатичного впливу ВНС обстежених хворих не спостерігали, дещо частіше такі суб'єктивні ознаки було виявлено у хворих I групи – 15,85% випадків і IV групи – 12,50% ( $p>0,05$ ).

За об'єктивними ознаками переважання тону симпатичного відділу ВНС також відзначили у хворих II, III і, особливо, IV груп, порівняно з I групою ( $p<0,05$ ). Достовірного переважання парасимпатичного відділу ВНС не виявлено.

Встановлено, що у хворих I групи ВІ Кердо складав ( $1,03\pm 0,07$ ), що характеризувало стан ВНС в цих пацієнтів, як близький до «вегетативної рівноваги» – ейтонії. У хворих II групи індекс Кердо перевищував такий у I групі в 5,81 раза, у III групі – у 2,44 раза; найвищим ВІ був у хворих IV групи ( $1,03\pm 0,07$ ), і перевищував такий у I групі в 8,72 раза. Отже в пацієнтів II, III і, особливо, IV груп стан ВНС характеризувався її дисбалансом з підвищенням тону симпатичного відділу. Подібної спрямованості результати були отримані і у хворих на каменевий холецистит (Смирнов О. Н. и др., 2010). Виявлено негативні кореляції між показником ВІ та вмістом мелатоніну в крові хворих на ХНХ ( $r=-0,50$ ,  $p<0,05$ ). Отже активація симпатичної нервової системи супроводжується зниженням мелатонінотворювальної функції епіфіза, який відіграє надзвичайно важливу роль у підтримці ЦР, у тому числі і їхньої складової – сну, яка у свою чергу, знаходить своє відображення в повсякденній роботі ЦНС та організму (Bartsch C. et al., 2006; Букалєв А. В., 2012).

За результатами заповнення пацієнтами опитувальника А.М. Вейна у хворих I групи індекс Вейна (наявність ознак вегетативної дисфункції) складав ( $8,66\pm 1,29$ ) бала і характеризувало відсутність у них розладів ВНС. У хворих II, III і IV груп індекс Вейна перевищував такий показник у хворих I групи в 3,64; 3,42 і 4,23 раза відповідно ( $p<0,05$ ). На нашу думку, зменшення продукції мелатоніну, яке призводить до інсомнії, набуває значення й при розвитку і перебігу ХНС за умов СДВНС.

За результатами оцінки ВСР у хворих на ХНХ встановлені помірні зміни як часових, так і частотних показників, залежно від наявності супутнього порушення ЦР АТ і СДВНС. Встановлено, що у хворих I, II груп часові показники вони вірогідно не змінювалися, порівняно зі здоровими, із тенденцією до їхнього зниження ( $p>0,05$ ). На тлі порушення ЦР АТ і СДВНС відзначали зменшені показники SDNN індексу на 44,75% ( $p<0,05$ ), RRNN – на 46,34% ( $p<0,05$ ), RMSSD – на 48,42% ( $p<0,05$ ), PNN50 – на 53,6% ( $p<0,05$ ), порівняно зі здоровими, що вказує на більш виражені зміни в них із боку ВНС. Показник TP, який характеризує стан ВНС у цілому, у хворих усіх груп достовірно не змінювався із тенденцією до його зниження за наявності СДВНС ( $p>0,05$ ). Проте у хворих II, III і, особливо, IV груп за наявності в них порушень ЦР АТ і СДВНС виявлено збільшення потужності спектра низькочастотних коливань, що відображає, в основному, вплив симпатичної ланки ВНС, зокрема, показник LF у хворих II групи збільшився на 23,32% ( $p<0,05$ ), у хворих III групи – на 34,88% ( $p<0,05$ ), у хворих IV групи – на 41,76% ( $p<0,05$ ), порівняно зі здоровими. Тоді як показник потужності спектра низькочастотних коливань HF, що відображає, в основному, вплив симпатичної ланки ВНС, у хворих усіх груп достовірно не змінювався, порівняно зі здоровими ( $p>0,05$ ).

Отже у хворих на ХНХ і порушень ЦР АТ і СДВНС, в основному, змінювалася симпатична ланка ВНС. Виявлено, що показник LF/HF був збільшений у хворих II групи на 21,38% ( $p<0,05$ ), III групи - на 50,34% ( $p<0,05$ ), IV групи - на 65,52% ( $p<0,05$ ). Було виявлено прямі кореляції між показником LF/HF та показниками середньодобового САТ і середньодобової ЧСС ( $r=0,71$ ;  $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ), індексом Кердо ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ), і обернені – зі

зниженням вмісту мелатоніну в крові ( $r=0,53$ ,  $p<0,05$ ).

Після проведеного лікування у хворих усіх груп відзначалася позитивна динаміка щодо зменшення клінічних проявів ХНХ. Встановлено, що застосування Нервохеелю в комплексній терапії хворих на ХНХ із порушенням циркадного ритму і СДВНС меншим чином впливало на зменшення больового синдрому, а більшим чином - на зменшення диспепсичних проявів, що можна пояснити впливом препарату на вегетативну регуляцію моторики жовчовивідних шляхів. За результатами УЗД запропонована комплексна терапія сприяла зменшенню числа хворих, в яких реєструвалася надмірна товщина стінки ЖМ, збільшення його об'єму та наявність сладжу його вмісту (зменшення запального процесу і поліпшення моторики ЖМ).

За результатами лабораторного обстеження у всіх груп відзначали зменшення проявів запального процесу за зменшення ШОЕ, лейкоцитозу і вмісту СРБ у крові, як чутливого неспецифічного запального маркера.

Встановлено, що до лікування функціональний стан печінки у хворих усіх груп практично не порушувався: не було виявлено цитолітичного чи мезенхімального синдрому, не було виявлено зниження синтезуючої функції печінки. Застосування в комплексній терапії препарату Нервохеель сприяло помірній позитивній динаміці показників функціонального стану печінки в обстежених пацієнтів усіх груп, порівняно з базовою терапією. У хворих на тлі порушення ЦР і СДВНС ІВА групи базова терапія також достовірно не змінювала показники функціонального стану печінки ( $p>0,05$ ), а застосування засобу в комплексній терапії хворих ІVB групи супроводжувалося їхньою позитивною динамікою. Зокрема, спостерігалось зменшення вмісту білірубіну на 27,04% ( $p<0,05$ ), активності АлАТ – на 33,8% ( $p<0,05$ ), АсАТ – на 21,49% ( $p<0,05$ ), ГГТП – на 32,57% ( $p<0,05$ ), показника тимолової проби – на 13,72% ( $p<0,05$ ).

У ліпідогамі відмітили, що вміст загального холестерину на тлі порушення ЦР ІБ групи, на тлі СДВНС ІБ групи і на тлі порушення ЦР та СДВНС ІVB групи зменшився на 11,9% ( $p<0,05$ ), на 10,82% ( $p<0,05$ ), на 11,91% ( $p<0,05$ ); ТГ – на 23,84% ( $p<0,05$ ), на 10,79% ( $p<0,05$ ), на 22,7% ( $p<0,05$ ); ЛПНГ – на 21,29% ( $p<0,05$ ), на 13,45 ( $p>0,05$ ), на 19,6% ( $p<0,05$ ); тоді як вміст ЛПВГ підвищився на 12,17% ( $p<0,05$ ), на 1,49% ( $p<0,05$ ), на 23,9% ( $p<0,05$ ). Вміст глюкози натще зменшився у хворих ІБ, ІББ і ІVB груп на 5,9% ( $p<0,05$ ), 10,4% ( $p<0,05$ ) і 20% ( $p<0,05$ ) відповідно, тоді як базова терапія ХНХ вірогідно не змінювала вмісту глюкози в крові натще ( $p>0,05$ ).

На тлі порушення циркадного ритму у хворих ІБ групи вміст мелатоніну збільшився на 23,3% ( $p<0,05$ ), чого не відзначали у хворих ІА, які приймали тільки базову терапію. У хворих ІVB групи виявлено позитивна динаміка збільшення вмісту мелатоніну в крові на 47,4% ( $p<0,05$ ), наближаючись до рівня в здорових, чого не відзначалося у хворих ІВА групи, які приймали тільки базову терапію.

У хворих на ХНХ на тлі СДВНС ІVB групи також більш виражено змінювалися АТ і ЧСС, порівняно з хворими ІВА групи: зокрема, показники САТ і ДАТ зменшилися 12,9% і 19,7% відповідно ( $p<0,05$ ), ЧСС – на 23% ( $p<0,05$ ), тоді як ці показники у хворих ІВА групи достовірно не змінювалися ( $p>0,05$ ). Причому, показники САТ, ДАТ і ЧСС після лікування у хворих ІVB групи достовірно не відрізнялися від здорових, тоді як у хворих ІВА групи вони перевищували такі в здорових на 14,5%, 15,9% і 33,7% відповідно ( $p<0,05$ ).

Провівши оцінку якості сну за таблицями А.М. Вейна обстежених на тлі порушення

ЦР і СДВНС після курсу лікування встановлено, що базова терапія достовірно не впливала на його характеристики і кількість легких і значних порушень сну достовірно не змінилися у хворих ІА, ІІА і ІІІА груп. Після курсу комплексного лікування, порівняно з базовою терапією, відзначали достовірно зменшення кількості хворих, які скаржилися на зміни з боку сну. У ІІІБ групі число хворих із легкими порушеннями сну зменшилося з 53,8% до 15,4% ( $p < 0,05$ ), зі значними порушеннями сну – із 46,2% до 7,7% ( $p < 0,05$ ), тоді як число хворих із нормальним сном навпаки зросло до 76,9%, порівняно з 3,8% у вихідному стані ( $p < 0,05$ ).

У групах ІА, ІІА та ІІІА індекс Вейна знизився в 2,06; 2,16 та 2,23 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно, порівняно з групами ІІБ, ІІІБ та ІІІВ. Після застосування базової терапії ХНХ достовірно зменшення індексу Кердо спостерігалось лише в групі ІІІА. У той час як у групах ІІБ, ІІІБ та ІІІВ цей показник знизився в 2,08; 1,38 та 3,25 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно і достовірно відрізнявся від такого в групах ІА, ІІА та ІІІА після лікування – у 1,87; 1,28 та 2,55 рази ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Комплексна терапія у хворих на ХНХ на тлі порушення ЦР та СДВНС сприяла позитивній динаміці щодо балансу симпатичної і парасимпатичної ВНС, зокрема, у більшості хворих, в яких відзначалися об'єктивні та суб'єктивні ознаки переважання тону симпатичної складової ВНС частота їхніх проявів значно зменшилася, а в меншості хворих, в яких відзначалися ознаки переважання тону парасимпатичної складової ВНС частота їхніх проявів також значно зменшилася до поодиноких клінічних ознак, що поліпшило якість життя таких пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення проведених клінічних досліджень і запропоноване нове рішення актуального наукового завдання внутрішніх хвороб - діагностики і лікування хронічного некаменевого холециститу на тлі порушень циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

1. Клінічною особливістю хронічного некаменевого холециститу на тлі порушень циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи є переважання диспепсичного синдрому (92,3%), і більш виражені зміни з боку жовчного міхура щодо його об'єму – на 33,8% ( $p < 0,05$ ), та більш частого виявлення складжу жовчі – на 26,08% ( $p < 0,05$ ), товщина стінки жовчного міхура перевищувала таку у здорових у 3,6 рази ( $p < 0,05$ ), на відміну від хворих на ХНХ без порушень із боку вегетативної нервової системи, в яких переважає больовий синдром (82,1%) і товщина стінки жовчного міхура перевищувала таку в здорових у 2,43 рази ( $p < 0,05$ ).

2. Для хворих на хронічний некаменево-вий холецистит на тлі порушень циркадних ритмів артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи характерним є вища активність запального процесу зі збільшенням вмісту С-реактивного білка в 11,27 рази ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими на тлі лейкоцитозу і збільшення ШОЕ, переважанням активності ГГТП, порівняно зі здоровими на 64,6% ( $p < 0,05$ ), більш виражені зміни ліпідограми зі збільшенням вмісту загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНГ та зменшенням кількості ЛПВГ і зниженням рівня мелатоніну в крові на 69,18% ( $p < 0,05$ ). Встановлено обернені кореляції між вмістом мелатоніну в сироватці крові і товщиною стінки жовчного міхура ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), показником лейкоцитарного індексу ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ) і

вмістом С-реактивного білка в сироватці крові ( $r=-0,52$ ,  $p<0,05$ ).

3. Встановлено, що наявність у хворих на хронічний некаменевий холецистит соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи супроводжується порушенням циркадних ритмів артеріального тиску за типом non-dipper (67,3%), за типом hipper-dipper (28,9%), за типом night-reacker (3,8%) зі збільшенням показників індексу САТ і ДАТ за добу день і ніч, порівняно зі здоровими ( $p<0,05$ ); величина ранкового підйому САТ та циркадний індекс ЧСС були більшими, ніж у хворих без порушень вегетативної нервової системи на 17,91% та 8,13% відповідно ( $p<0,05$ ). Виявлено пряму кореляцію між показником індексу часу САТ за добу та товщиною стінки жовчного міхура ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ).

4. У хворих на хронічний некаменевий холецистит за наявності супутнього порушення циркадного ритму артеріального тиску і наявності соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи стан вегетативної нервової системи характеризується дисбалансом вегетативної нервової системи з підвищенням тону симпатичного відділу за суб'єктивними і об'єктивними клінічними проявами, збільшенням індексів Вейна у 4,23 раза та індекса Кердо у 8,72 ( $p<0,05$ ), порівняно з обстеженими хворими на хронічний некаменевий холецистит без супутньої патології, в яких переважав стан ейтонії. Поєднана патологія характеризувалася порушенням якості сну в 96,15%, із них легкі – у 51,92%, значні – у 44,23% випадків ( $p<0,05$ ).

5. На основі вивчення варіабельності серцевого ритму встановлено, що у хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушень циркадного ритму артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи відзначається порушення балансу ланок вегетативної нервової системи з активацією симпатичної складової зі збільшенням показника LF/HF на 65,52% ( $p<0,05$ ), порівняно зі здоровими. Виявлено прямі кореляції між показником LF/HF та показниками середньодобового САТ і середньодобової ЧСС ( $r=0,71$ ;  $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ), індексом Кердо ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ), і обернені – зі зниженням вмісту мелатоніну в крові ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ).

6. Запропонована схема комплексного лікування хворих на хронічний некаменевий холецистит на тлі порушень циркадного ритму артеріального тиску і соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи сприяє підвищенню ефективності терапії з більш швидким і вираженим зменшенням клінічних проявів захворювання, числа пацієнтів із наявним сладжем вмісту жовчного міхура – на 30,8% ( $p<0,05$ ), активності запального процесу за меншим показником вмісту С-реактивного білка в крові на 63,5% ( $p<0,05$ ), позитивним впливом на функціональний стан печінки за меншою активністю ГГТП ( $p<0,05$ ) та показники ліпідограми ( $p<0,05$ ), та збільшення вмісту мелатоніну в крові на 47,4% ( $p<0,05$ ), що супроводжується позитивною динамікою збоку показників серцево-судинної системи і клінічних проявів соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи зі зменшенням індексів Вейна та Кердо у 2,23 та 2,55 раза відповідно ( $p<0,05$ ), поліпшенням якості сну і зменшенням дисбалансу вегетативної нервової системи.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В алгоритм обстеження хворих на хронічний некаменевий холецистит рекомендується включити добове моніторування артеріального тиску, розрахунок індексів Вейна та Кердо, оцінку варіабельності серцевого ритму з визначенням співвідношення симпатичної та парасимпатичної складової вегетативної нервової системи за показником

LF/HF із метою виявлення порушення циркадного ритму та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи.

2. Для прогнозування перебігу хронічного некаменевого холециститу на тлі порушення циркадного ритму артеріального тиску та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи рекомендується визначати вміст мелатоніну в крові пацієнтів та оцінювати якість сну за таблицями А.М. Вейна.

3. У комплексну терапію хворих на хронічний некаменевий холецистит в поєднанні з порушенням циркадного ритму артеріального тиску та соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи на тлі дієти, охоронного режиму, та базової медикаментозної терапії рекомендується включати препарат Нервохеель у дозі 1 таблетка тричі на добу впродовж 30 діб за наявності порушення циркадного ритму чи соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи та 1 таблетку чотири рази на добу і за 30 та 15 хв перед сном впродовж 30 діб – за їхнього поєднання.

### **СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Павловський С. А. Спосіб діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 77-82.

2. Павловський С. А. Вплив циркадних ритмів на диспептичні прояви хронічного холециститу, асоційованого з соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи // Biomedical and biosocial anthropology. – 2015. – №25. – С. 110-113.

3. Павловський С. А. Вплив циркадного ритму на вегетативні розлади у пацієнтів з хронічним холециститом // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – №2 (67). – С. 119-123.

4. Павловський С. А. Спосіб діагностики порушення циркадного ритму // Журнал клінічних та експериментальних досліджень. – 2016. – №4(1). – С. 46-50.

5. Павловський С.А. Ефективність застосування комплексного гомеопатичного препарату та фітоконцентрату у хворих на хронічний холецистит // Світ біології та медицини. – 2016. – №1(55). - С. 69-72.

6. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № №63228 від 10.12.2015. «Спосіб діагностики порушення циркадного ритму». Автори С.А. Павловський, М.О. Павловська, В.С. Мельник, В.Г. Черкасов, А.С. Свінціцький. (Здобувачем запропоновано спосіб діагностики. Співавтори надавали консультативну допомогу).

7. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № №63229 від 10.12.2015. «Спосіб діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи». Автори С.А. Павловський, М.О. Павловська, В.С. Мельник, В.Г. Черкасов, А.С. Свінціцький. (Здобувачем запропоновано спосіб діагностики. Співавтори надавали консультативну допомогу).

8. Павловський С.А. Methods of diagnosis of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system / С.А.Павловский // Научная дискуссия: вопросы медицины. Сб. статей по материалам XLIV междунар. научно-практ. конф-ции. - Москва. - 2015. - №12(31). - С.47-53.

9. Павловський С.А. Спосіб діагностики соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи / С.А. Павловський // Мат-лы VII Международн. науч.-практ. конф-ции «Актуальные научные исследования в современном мире», 24-25 ноября 2015 г.- Переяслав-Хмельницкий. - 2015. - Вып.7, ч.5. - С.75-78.



## АНОТАЦІЯ

**Павловський С.А. Вплив циркадних ритмів на перебіг запальних захворювань жовчного міхура, асоційованих з соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.02. – внутрішні хвороби. – ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, Івано-Франківськ, 2016.

У роботі проаналізовано сучасні клінічні та функціональні особливості перебігу соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (СДВНС) у 234 хворих на запальні захворювання жовчного міхура, визначено наявність взаємозв'язків циркадних ритмів з клініко-функціональними особливостями запальних захворювань жовчного міхура, асоційованих з СДВНС, проведено аналіз терапевтичного ефекту впровадження запропонованих лікувально-профілактичних заходів.

Доведена ефективність лікування основного захворювання з додатковим застосуванням гомеопатичних та рослинних препаратів за сприятливого впливу на самопочуття пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями органів травлення як при наявності супутньої патології, так і без неї.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи, циркадний ритм.

## АННОТАЦИЯ

**Павловский С.А. Влияние циркадных ритмов на течение воспалительных заболеваний желчного пузыря, ассоциированных с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. – внутренние болезни. – Ивано-Франковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Ивано-Франковск, 2016.

В диссертационной работе достигнуто решение научной задачи – проанализированы современные клинические и функциональные особенности течения соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы (СДВНС) у 234 больных воспалительными заболеваниями желчного пузыря, определено наличие взаимосвязей циркадных ритмов с клинико-функциональными особенностями воспалительных заболеваний желчного пузыря, ассоциированных с СДВНС, проведен анализ терапевтического эффекта внедрения предложенных лечебно-профилактических мероприятий.

В процессе проведения исследования была проанализирована возрастная структура пациентов исследуемых групп. Так, оказалось, что хронический холецистит сопровождается СДВНС и расстройствами циркадного ритма преимущественно у лиц молодого возраста, в то время, как у людей пожилого и старческого возраста, как правило, диагностируется хронический холецистит без вышеупомянутой функциональной патологии. Было установлено, что у лиц, страдающих хроническим холециститом без сопутствующей функциональной патологии, основным провоцирующим фактором было нарушение диеты. У большинства пациентов, страдающих хроническим холециститом на фоне нарушенного циркадного ритма, причиной появления воспаления желчного пузыря стал их образ жизни, связанный с частым

недосыпанием или низким качеством сна. У больных с хроническим холециститом и СДВНС причиной ухудшения состояния была определенная стрессовая ситуация, которая произошла у них в жизни, или чрезмерное длительное эмоциональное перенапряжение. В группе больных с хроническим холециститом, ассоциированным с СДВНС, на фоне нарушенного циркадного ритма преобладает стрессовый фактор, однако значительную роль также играет нарушение режима сна и бодрствования.

Достаточно интересные данные получены при анализе продолжительности пребывания пациентов разных групп в стационаре. Так, скорее чувствовали улучшение пациенты с нарушением циркадного ритма, что можно объяснить значительной ролью в обострении холецистита наличия такой сопутствующей патологии, как нарушение циркадного ритма, а следовательно при нормализации режима сна и бодрствования происходит быстрый регресс воспаления. Долше находились в стационаре больные с хроническим холециститом, ассоциированным с СДВНС, на фоне нарушенного циркадного ритма. Вероятнее всего, это связано с наличием сопутствующей патологии, которая может осложнить процесс выздоровления, а также с возрастными особенностями работы иммунной системы.

Также было изучено и проанализировано степень выраженности симптомов хронического холецистита как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны вегетативной нервной системы в зависимости от наличия сопутствующей патологии. В результате был сделан вывод, что все четыре исследуемые нами признака вегетативной дисфункции максимально проявляются у пациентов, у которых кроме хронического холецистита была диагностирована СДВНС на фоне нарушенного циркадного ритма, что свидетельствует о том, что нервная система этой группы лиц более восприимчива к внешним раздражителям и интенсивнее реагирует на появление воспалительного процесса в организме. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта также чаще всего появляются у пациентов с СДВНС, однако наличие расстройств циркадного ритма в данном случае не является отягчающим фактором, который, скорее всего, указывает на то, что при соблюдении режима сна и бодрствования признаки органической патологии быстро регрессируют.

Выявились некоторые закономерности проявлений тех или иных симптомов в течение суток в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Можно утверждать, что у пациентов, у которых диагностирован только хронический холецистит, наблюдается зависимость симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта от приема пищи, в то время как в других группах такой зависимости нет. Также мы еще раз убедились в том, что есть четкая циркадность активности симпатической и парасимпатической нервной системы, на что нам указывает большее количество жалоб на сердцебиение и гиперемии отдельных частей тела в вечерние часы и более выраженную головную боль и сердцебиение в ночные и утренние часы. Кроме прочего, было определено, что у больных с нарушенным циркадным ритмом все жалобы активнее проявляются в начале ночи и утром, однако позднее, чем в других группах, что указывает на их соответствующие биоритмы. Исходя из того, что дисфункция вегетативной нервной системы и нарушения циркадного ритма играют чрезвычайно важную роль в патогенезе воспалительного процесса и работе желудочно-кишечного тракта, одним из этапов исследования стало сравнение эффективности традиционной терапии хронического холецистита согласно протоколу Минздрава Украины и такого же лечения, но с добавлением к классической терапии препаратов, осуществляющих успокаивающее и регулирующее влияние на нервную систему, таким образом регулирующих и циркадный ритм пациента.

По результатам анализа полученных данных сделан вывод, что эффективность лечения основного заболевания во многом зависит от состояния нервной системы и нормальной регуляции процессов, отражающих ее функциональное состояние, таких как сон и работа пищеварительной системы. Следовательно, дополнительное применение гомеопатических и растительных препаратов благоприятно влияет на самочувствие пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями органов пищеварения как при наличии сопутствующей патологии, так и без нее.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы, циркадный ритм.

## SUMMARY

**Pavlovskiy S.A. The influence of circadian rhythms on the course of inflammatory diseases of the gallbladder associated with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system.** – The Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.02. – Internal diseases. – Kharkiv National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2016.

The thesis achieved scientific problem solving – the contemporary clinical and functional peculiarities of somatoform dysfunction of the autonomic nervous system in patients with inflammatory diseases of the gallbladder, defined the relationship circadian rhythms of clinical and functional features of inflammatory diseases of the gallbladder associated with somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, analysis of the therapeutic effect of the proposed health care measures.

The analysis of the data concluded that the effectiveness of treatment of the underlying disease is largely dependent of the nervous system and the regulation of normal, reflecting its functional state, such as sleeping and the digestive system. Thus, the additional use of homeopathic and herbal medicines has beneficial effect on health of patients with chronic inflammatory diseases of the digestive system as with the presence of comorbidities, and without it.

**Keywords:** chronic cholecystitis, somatoform dysfunction of the autonomic nervous system, the circadian rhythm.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск  
АлАТ – аланінамінотрансфераза  
АсАТ – аспартатамінотрансфераза  
ВІ – вегетативний індекс  
ВНС – вегетативна нервова система  
ВСП – варіабельність серцевого ритму  
ГГТП – гаммаглутамілтранспептидаза  
ДАМТ – добове моніторування артеріального тиску  
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск  
ЖМ – жовчний міхур  
ІМТ – індекс маси тіла  
ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини  
ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини  
ЛФ – лужна фосфатаза  
САТ – систолічний артеріальний тиск  
СДВНС – соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи  
СНЗ – ступінь нічного зниження  
СРБ – С-реактивний білок  
ХНХ – хронічний некаменевий холецистит  
ХХ – хронічний холецистит  
ЦР АТ – циркадний ритм артеріального тиску  
ЧСС – частота серцевих скорочень

Підписано до друку 22.11.2016 р. Формат 60×84/16.  
Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. № 67  
Тираж здійснено у видавництві ДВНЗ «Івано-Франківський  
національний медичний університет».  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру  
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.  
ДК № 2361 від 05.12.2005 р.  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.