**Яцишин Роман Іванович. Клініко-патогенетична характеристика системної склеродермії та особливості її лікування: дисертація д-ра мед. наук: 14.01.02 / Івано-Франківська держ. медична академія. - Івано-Франківськ, 2003**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Яцишин Р.І. Клініко-патогенетична характеристика системної склеродермії та особливості її лікування.-Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.-Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2002.Дисертація присвячена вирішенню проблеми патогенезу, особливостей клінічного перебігу та лікування системної склеродермії. У дисертаційній роботі сформульовано сучасну концепцію патогенезу системної склеродермії з урахуванням патологічних змін у мікроциркуляторному руслі, окисно-відновних системах організму, імунологічному статусі хворих. Встановлено особливості клінічного перебігу системної склеродермії.Визначено, що виникнення артеріальної гіпертензії у хворих на ССД є наслідком тотального ураження органів та систем організму при цій патології. Виявлено, що провідну роль у патогенезі порушень мікроциркуляції при ССД відіграє підвищена продукція ендотеліну-1. Встановлено активацію Т-хелперного шляху ІІ типу імунної відповіді. Доведено, що дефіцит ІНФ-g при хронічних формах ССД слугує передумовою активізації патологічного синтезу колагену. Виявлено, що через каскад імунологічних перетворень предикторами фіброгенезу виступають ростові фактори, зокрема TФР-b.Вперше розроблено диференційований підхід до лікування різних варіантів ССД. При ССД із супутньою артеріальною гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією рекомендовано призначення еналаприлу. При дизбалансі системи ПОЛ-АОС до комплексної терапії ССД слід долучати призначення пентоксифіліну. У випадку невисокої активності ССД з явищами дефіциту інтерферону-g доцільним є призначення циклоферону. Хворим на ССД з вираженим синдромом Рейно, загрозою некротичних ускладнень на тлі ендотеліальної дисфункції рекомендовано призначення альпростадилу. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, пов’язаної з патогенезом, діагностикою та лікуванням системної склеродермії. Перебіг системної склеродермії супроводжується активацією запального синдрому та патологічним фіброгенезом, порушеннями у окисно-відновних системах, мікроциркуляторному руслі, імунній системі, що вимагає комплексного диференційованого лікування різних варіантів хвороби.2. Перебіг системної склеродермії у сучасних умовах, окрім класичного склеродермічного ураження шкіри, характеризується виникненням вісцеральних ускладнень, серед яких переважають такі: склеродермічне ураження серця (76,4%), шлунково-кишкового тракту (64,2%), бронхо-легеневої системи (40,6%), нирок (29,7%). Серед хворих на системну склеродермію нерідко діагностується артеріальна гіпертензія (16,4%). Виникнення артеріальної гіпертензії при ССД є наслідком тотального ураження органів та систем людського організму при цій патології. Добовий профіль АТ у вигляді “non-deeper” вказує на ренопаренхіматозний характер АГ і вимагає призначення з гіпотензивною метою інгібіторів АПФ.3. Вагому роль у патогенезі системної склеродермії відіграє патологія мікроциркуляції, клінічним відображенням якої є синдром Рейно (у 98,8% хворих), вираженість якого залежить від варіанту перебігу хвороби і її тривалості та є найбільшою при гострому перебігові хвороби, у ІІІ стадії недуги та при тривалості патології більше 6 років. Тривала та виражена патологія мікроциркуляції веде до вагомого зниження парціального тиску кисню (рО2) у периферичних тканинах (на 27,1%). В цілому, гіпоксія периферичних тканин діагностована у 96,4% обстежених хворих.4. При системній склеродермії спостерігається вагоме зростання рівня сироваткового ендотеліну-1.Такий факт вказує на вагому роль пошкодження ендотелію у патогенезі ССД. Концентрація ендотеліну-1 зростає при виражених фіброзних змінах у організмі. Це дозволяє використовувати визначення рівня ендотеліну-1 не тільки як показник пошкодження ендотелію, але й як маркера вираженості системного фіброзу при ССД.5. Перебіг системної склеродермії супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів і пригніченням систем антиоксидантного захисту. Найбільш виражені патологічні зміни у системах ПОЛ-АОЗ спостерігаються при високій активності запального синдрому, тривалості захворювання більше 6 років та у пізніх стадіях системної склеродермії. Зменшення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих із тривалим перебігом системної склеродермії пов’язано з вичерпанням субстрату ПОЛ або заміною легкоокислюваних жирних кислот на інші жирні кислоти, які важко піддаються ПОЛ. Антиоксидантні системи організму при системній склеродермії працюють з меншою напруженістю, особливо при тривалому перебігу хвороби та у ІІІ-ій стадії недуги. Корекція зазначених змін повинна складати важливу компоненту терапії ССД.6. При системній склеродермії рівень інтерлейкіну-1 помітно зростає. Він здійснює функцію індуктора ферментів гострої фази запалення, є активним профібротичним агентом, який сприяє вісцералізації патологічного процесу. Зростання рівня інтерлейкіну-2 спостерігається дещо пізніше, що вказує на його вторинну роль у патогенезі системної склеродермії. Разом із тим, чітко прослідковується його залежність від активності запального синдрому, що також вказує на роль інтерлейкіну-2 як профлогістичного агента.7. Встановлено залежність продукції інтерлейкіну-4 і інтерлейкіну-10 від ступеня активності запального процесу та зворотний кореляційний зв’язок із прозапальними цитокінами інтерлейкіном-1 і інтерлейкіном-2, що вказує на їхні протизапальні властивості. Зростання рівня даних цитокінів при хронічному варіанті хвороби доводить, що при ССД активується Т-хелперний шлях ІІ-го типу з одночасним пригніченням Т-хелперного шляху І-го типу.8. Високий вміст інтерлейкіну-4 і інтерлейкіну-10 веде до активації гуморального імунітету з утворенням автоантитіл та їх фіксації на органах-мішенях. Саме такими є передумови вісцералізації склеродермічного процесу. Підвищений синтез інтерлейкіну-4 і інтерлейкіну-10 у дебюті ССД вказує на активацію протизапальних резервів організму. Стабілізація чи пониження їхніх рівнів через 3-5 років від початку хвороби свідчить про хронізацію процесу. Друга хвиля підвищеного синтезу даних цитокінів є несприятливою прогностичною ознакою приєднання вісцеральної патології.9. При системній склеродермії діагностується вагоме зростання продукції ФНП-a. Виявлений кореляційний зв’язок між рівнем ФНП-a та ступенем активності запального синдрому дозволяє використовувати визначення цього цитокіна як маркера запалення при системній склеродермії.10. Серед більшості хворих на системну склеродермію спостерігається зниження синтезу ІНФ-g. Але його продукція є неоднаковою при різних варіантах хвороби. При високоактивних формах ССД він підтримує запальні реакції і виступає як прозапальний агент. Натомість при малоактивних варіантах недуги і хронізації склеродермічного процесу спостерігається виражений дефіцит продукції цього цитокіна, що супроводжується активізацією синтезу патологічного колагену. Такі випадки вимагають призначення екзогенного ІНФ-g.11. При ССД спостерігається вагоме зростання рівня TФР-b. Концентрація TФР-b корелює із вираженістю фіброзних змін у організмі. Слід зазначити, що зростання рівня TФР-b корелює із зниженням рівня інтерферону-гамма.12. Основу базисної терапії системної склеродермії повинен складати Д-пеніциламін. Найвищою його ефективність є при І-ій стадії недуги і початкових проявах вісцеритів. Препарат є малоефективним при виражених імунологічних змінах, зокрема при дефіциті ІНФ-g. Приєднання еналаприлу до комплексної терапії системної склеродермії призводить до помірного покращення мікроциркуляції, зменшення вираженості гіпертензивного синдрому і загального полегшення перебігу хвороби. У даному випадку еналаприл виступає як органопротектор. Лікувальних ефектів препарату недостатньо для посилення протизапальної, антисклеротичної та імуномодулюючої терапії ССД. Призначення пентоксифіліну на тлі комплексної терапії системної склеродермії збільшує вазодилятаторний ефект лікування, посилює його протизапальну спрямованість, помірно стримує прогресування склеротичних змін. Разом із цим, виражений терапевтичний ефект пентоксифіліну спостерігається тільки при використанні високих доз препарату. Підтримуючі дози пентоксифіліну на амбулаторному етапі лікування недостатньо стримують прогресування хвороби. Циклоферон модифікує імунний статус хворих на системну склеродермію, посилює протизапальну спрямованість лікування, стримує прогресування склеротичних змін. Приєднання альпростадилу до комплексної терапії системної склеродермії найбільш вагомо посилює вазодилятаторний ефект лікування, модулює його протизапальну спрямованість, збільшує антиоксидантні властивості сироватки крові, попереджує прогресування склеротичних змін. |

 |