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

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

**ГНИЛОРИБОВ Андрій Михайлович**

УДК 616.72−002.77−08-092

**ОБГРУНТУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**14.01.12 − ревматологія**

Автореферат дисертації

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

ДОНЕЦЬК − 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України і Інституті невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака АМН України

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **Гринь Владислав Костянтинович**, завідувач кафедри сімейної медицини Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, директор інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака АМН України

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України **Ігнатенко Григорій Анатолійович**, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, завідувач кафедри пропедевтичної терапії та клінічної кардіології;

доктор медичних наук, професор **Яцишин Роман Іванович**, Івано-Франківський державний медичний університет, професор кафедри факультетської терапії;

доктор медичних наук **Борткевич Олег Петрович**, національний науковий центр “Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска” АМН України, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології.

Захист відбудеться “21” листопада 2008 р. о 900 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.02 при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університета ім. М. Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

Автореферат розісланий “20” жовтня 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої

вченої ради, доктор медичних наук,

доцент **М.В. Єрмолаєва**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** На ревматоїдний артрит (РА) страждає 0,5-2% населення планети (Коваленко В.Н., 2005; Шуба Н.М., 2004). В Україні захворюваність на РА складає близько 325-340 осіб на 100 тис. дорослого населення (Бенца Т., 2005; Коваленко В.Н., 2005). Лікування РА залишається важливою і невирішеною проблемою сучасної медицини. Питання удосконалення фармакотерапії РА − одне з центральних в сучасній ревматології. Це пов’язано з високою розповсюдженістю РА серед населення України (у 2006 році на 100 тис. населення поширеність РА склала 329,2, захворюваність – 19,4; всього зареєстровано близько 125000 хворих) (Коваленко В.Н., 2007), прогресуючим характером ерозивно-деструктивного процесу у суглобах, що призводить до ранньої інвалідизації більшості хворих зі значним зниженням якості та середньої тривалості їх життя, а також низькою частотою досягнення ремісії захворювання при застосуванні стандартних лікувальних засобів. Не дивлячись на появу великої кількості нових ліків (антитіла і розчинні рецептори до фактора некрозу пухлин ά, антагоністи рецептора інтерлейкіна-1 та ін.), результати лікування є незадовільними – більше 50% хворих втрачають працездатність протягом перших 5 років захворювання (Kalden J.R. et al., 2003). У 75% пацієнтів ерозії розвиваються на ранній стадії захворювання (Vencovsky J. et al., 2003).

Висока інвалідизація при РА обумовлена, з одного боку, погано контрольованим активним запаленням суглобів і пов’язаним з цим зниженням якості життя і, з іншого боку, з прогресуючим руйнуванням суглобових поверхонь, обумовленим проліферативними змінами синовіальної оболонки суглобів із розвитком панусу.

Недостатня ефективність базисного лікування обумовлена такими причинами:

* відсутністю точного прогнозу перебігу захворювання, особливо на ранній його стадії;
* відсутністю лабораторних маркерів прогнозування перебігу артриту; так, навіть рівень ревматоїдного фактора в крові і базальні рентгенологічні зміни погано прогнозують рентгенологічну прогресію (Strand V. et al., 2002);
* відсутністю показників, що відображають інтенсивність проліферативних процесів синовіальної оболонки уражених суглобів (особливо дрібних).

Немає чітких алгоритмів лікування ревматоїдного артриту. Рішення про індивідуалізовану терапію залежить від ступеня активності хвороби, функціонального статусу пацієнта, профілю токсичності і можливого режиму застосування (Isaaks J.D., Moreland L.W., 2002).

Не зрозуміло, як довго і в якій дозі потрібно лікувати базисними препаратами у випадку досягнення ремісії.

Залишається невирішеним питання про застосування у ранній стадії хвороби підходів “step-up” (поступове посилення лікування із застосуванням комбінованої терапії у випадку неефективності монотерапії) чи “step-down” (комбінація базисних препаратів на початку лікування із поступовим “послабленням” його інтенсивності). Не зрозуміло, чи краще починати інтенсивне лікування для індукції ремісії і потім переходити на підтримуючу терапію, чи посилювати лікування тільки тих, хто не відповів на якийсь один із застосовуваних препарат.

У реальній практиці призначення базисних ліків є емпіричним, а їх ефективність оцінюють як мінімум через 3-4 тижні після початку терапії. При невдалому виборі базисного препарату за цей час часто розвиваються необоротні структурні зміни в уражених суглобах, що призводять до тяжких функціональних порушень, оскільки у хворих з тяжкими рентгенологічними пошкодженнями знаходять найбільшу втрату функціональних можливостей.

Можна сподіватися, що розробка предикторів характеру перебігу РА і лабораторних маркерів проліферативно-ерозивних пошкоджень суглобів дозволить індивідуалізувати базисне лікування захворювання шляхом раціонального підбору ліків чи їх комбінацій та контролювати ефективність терапії. Прогностична модель на базі змін в обміні піримідинів/пуринів, нейроімунних порушень і змін балансу цитокінів дозволить обґрунтувати найбільш оптимальні алгоритми базисної терапії в кожному конкретному випадку.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася відповідно до основного плану НДР ІНВХ ім. В.К.Гусака АМН України і була фрагментом комплексної теми АМН України “Дослідження особливостей імунонейроендокринних порушень при ревматоїдному артриті та їх корекція трансплантацією культури фетальних тканин“ (№ держреєстрації 0102U001365, АМН 11), в якій здобувач був відповідальним виконавцем, і комплексної теми МОЗ України “Оптимізація патогенетичної терапії уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів при ревматичних захворюваннях (клініко-експериментальне дослідження)” (№ держреєстрації 0105U008727), де дисертант був співвиконавцем.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи стало покращення якості лікування хворих на РА шляхом розробки і впровадження індивідуальної патогенетичної базисної терапії захворювання. Відповідно до цього були поставлені наступні **задачі**:

1. Вивчити роль метаболізму ДНК, клітинного і гуморального імунітету, обміну нейротрансмітерів, цитокінів і стану вегетативної нервової системи в патогенезі РА.
2. Установити взаємозв’язок особливостей патогенезу РА з показниками активності захворювання, ступенем рентгенологічної деструкції суглобів і вираженням функціональних порушень опорно-рухового апарату.
3. Дослідити обмін піримідинових і пуринових нуклеотидів, прозапальних цитокінів і показники нейроімунної системи при застосуванні різних засобів базисної терапії, визначити вплив антицитокінових препаратів.
4. Виявити предиктори сприятливого і несприятливого перебігу РА та розробити прогностичну модель захворювання.
5. Створити модель РА на лабораторних тваринах і вивчити морфологічні зміни в суглобах і периартикулярних тканинах.
6. В експерименті на тваринах оцінити взаємозв’язок лабораторних маркерів структурного ураження суглобів із вираженням в них проліферативно-ерозивних, імунозапальних процесів за даними морфометричного та імуногістохімічного досліджень.
7. Розробити оптимальну медичну технологію індивідуалізованої базисної терапії хворих із різним клініко-лабораторним перебігом РА та вивчити її ефективність.

*Об’єкт дослідження* − хворі на РА і тварини з моделлю системного аутоімунного захворювання.

*Предмет дослідження* − клінічний і рентгенологічний перебіг РА, біохімічний статус, імунологічний статус, обмін цитокінів і нейротрансмітерів, стан вегетативної нервової системи, морфологічні (у тому числі імуногістохімічні) зміни в суглобах і внутрішніх органах, обмін піримідинів/пуринів, імунологічний статус щурів з моделлю системного аутоімунного захворювання, прогностичні критерії перебігу РА і ефективності лікування базисними і біологічними препаратами.

*Методи дослідження* − клінічні (опитування, фізикальне обстеження, визначення суглобового рахунку − 28-суглобовий рахунок, оцінка активності хвороби пацієнтом, оцінка активності хвороби лікарем, оцінка болю пацієнтом, тривалість ранкової скутості, сила кисті, оцінка вираженості функціональних порушень опорно-рухової системи − Стенфордська анкета здоров’я та індекс Лі, комплексна оцінка активності хвороби за допомогою індексу DAS28), біохімічні (вивчення С-РП, активності катаболічного й анаболічного ізоферментів ТФ, АДА, гаптоглобіну, орозомукоїду), імунологічні (визначення імуноцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, РФ, ЦІК, Ig класів А, М, G, сенсибілізованих лімфоцитів до нативної ДНК, антигенів тимуса і селезінки), імуноферментні (визначення в крові і/або синовіальній рідині TNFά, ACCP, SP, NPY), рентгенологічні (оцінка ураження суглобів кистей з променевозап’ястковими суглобами кистей і стоп методами Larsen і Sharp/van der Heijde), інструментальні (статистичні й часові параметри варіабельності серцевого ритму), морфологічні (морфометрія синовіальної оболонки в експериментальних тварин, імуногістохімічні дослідження − CD3+імуноцити, CD25+імуноцити, ядерний маркер проліферації PCNA в синовіальній оболонці), статистичні (параметричний, непараметричний, кореляційний, одно- і багатофакторний дисперсійний комп’ютерний аналіз отриманих результатів).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше визначено взаємозв’язок між активністю ферментів обміну нуклеотидів і вираженістю проліферативно-ерозивних змін в експерименті у тварин з моделлю ревматоїдного артриту. Уперше експериментально і клінічно доведено значущість змін під впливом базисної терапії імунологічних, нейроімунних показників і активності ферментів обміну нуклеотидів для моніторингу ефективності запроваджуваної базисної терапії. Уперше встановлено зв’язок обміну піримідинових і пуринових нуклеотидів у хворих на РА зі швидкістю рентгенологічної деструкції уражених суглобів та інших параметрів перебігу захворювання (активності, функціональної недостатності та ін.). Уперше досліджено клінічне значення медіаторів нейроімунної системи у перебігу РА. Уперше доведено можливість застосування розробленої прогностичної моделі захворювання для проведення нової оптимальної лікувальної технології раціональної контрольованої базисної терапії хворих на РА.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено медичну технологію прогнозування клінічної і структур-модифікуючої ефективності лікування хворих на РА, яка дозволила підвищити якість лікування хворих шляхом індивідуальної, патогенетично обґрунтованої базисної терапії, запропонувати диференційоване застосування терапевтичних комплексів ‘step-up’ або ‘step-down’.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України, Донецького обласного клінічного територіального медичного об’єднання, терапевтичної клініки Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, Харківської та Луганської обласних клінічних лікарень, а також у педагогічний процес Донецького національного, Харківського, Луганського, Запорізького медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок здобувача в отримані результати дисертаційної роботи є основним і полягає в самостійному обґрунтуванні наукового напрямку, обсязі та виборі методів дослідження, підборі, клініко-інструментальному обстеженні та лікуванні хворих на РА, аналізі архівного матеріалу. Автор запропонував експериментальне дослідження біохімічних, імунологічних, імуногістохімічних і морфометричних змін під впливом базисної терапії, здійснив аналіз експериментальних досліджень. Здобувач запропонував схему прогнозування ефективності базисного лікування хворих на РА, а також заходи його індивідуалізації, чинники, що дозволяють застосовувати моніторинг ефективності базисної терапії. Здобувач самостійно створив комп’ютерну базу даних, виконав їх статистичну обробку і впровадження в практику. Дисертантом не були запозичені результати й ідеї співавторів публікацій. Матеріали, положення і висновки кандидатської дисертації здобувача в даній роботі не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр шпитальної терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб, пропедевтичної терапії та клінічної кардіології, загальної практики - сімейної медицини, біохімії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького та відділу експериментальної харургії і лабораторної діагностики інституту невідкладної і відновної хірургії ім.В.К.Гусака АМН України (червень, 2008). Основні положення дисертаційної роботи обговорено на III національному конгресі ревматологів України (Дніпропетровськ, 2001), 3-му Європейському конгресі ревматологів (Стокгольм, 2002), Українській ревматологічній школі (Київ, 2002), науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження М.О.Торсуєва (Донецьк, 2002), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) “Нове в клінічній фармакології і фармакотерапії захворювань внутрішніх органів” (Харків, 2002), 1-й українській науково-практичній школі-семінарі з актуальних питань клінічної імунології та алергології (Судак, 2003), I Всеукраїнській науково-практичній конференції “Аутоімунні захворювання: імунопатогенез, імунодіагностика, імунотерапія” (Київ, 2003), Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Нові технології в діагностиці і лікуванні серцево-судинних захворювань (Феодосія, 2003), 4-му Європейському конгресі ревматологів (Лісабон, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні методи діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004), 5-му Європейському конгресі ревматологів (Берлін, 2004), Українській ревматологічній школі (Київ, 2005), 6-му Європейському конгресі ревматологів (Вена, 2005), IV національному конгресі ревматологів України (Полтава, 2005), II Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми біомінералогії” (Луганськ, 2006), Щорічному з’їзді Британського товариства ревматологів (Глазго, 2006), 7-му Європейському конгресі ревматологів (Амстердам, 2006), Пленумі правління асоціації ревматологів України (Київ, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції (Херсон, 2006), науково-практичній конференції „Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини” (Донецьк, 2006), Українській ревматологічній школі „Безпека та ефективність фармакотерапії в ревматології: перспективи імунобіологічних препаратів” (Київ, 2007), II наукових читаннях, присвячених О.Й.Войнару (Донецьк, 2007), Школа Ремікейду для ревматологів (Київ, 2008), Українській ревматологічній школі „Метаболічні та дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату” (Київ, 2008).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертацію викладено українською мовою на 392 сторінках тексту. Вона складається зі вступу, 6 розділів (у тому числі огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень), аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 405 найменувань (41 кирилицею і 361 латиницею). Роботу проілюстровано 67 таблицями і 131 рисунками, наведено 16 мікрофотографій морфологічних змін з боку суглобів у експериментальних тварин.

**Публікації.**  За темою дисертації опубліковано 53 наукові праці, серед яких 1 монографія („Нові методи базисної терапії ревматоїдного артриту в експерименті”), 25 робіт в журналах, 3 – у збірках, 3 патенти України на корисну модель, 21 – у матеріалах наукових форумів. 9 робіт, передбачуваних ВАК України, виконано здобувачем самостійно.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням перебували 192 пацієнти з РА, які були на обстеженні й лікуванні в Інституті невідкладної й відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України й у Донецьком обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні.

Вік хворих склав від 16 до 77 років (у середньому 51,1±14,4 роки). З обстежених було 156 (81,2%) жінок і 36 (18,8%) чоловіків, відповідно віком 50,8±14,1 років і 55,1±13,9 років (t=-1,01, p=0,31; F=1,03, p=1,0). Тривалість захворювання в жінок складала 6,20±8,09, у чоловіків - 6,53±7,85 (t=-0,13, p=0,90; F=1,06, p=0,98).

У 3,1% хворих установлений I (мінімальний) ступінь активності патологічного процесу (за критеріями EULAR DAS28<3,2), в 23,4% − II (помірний, DAS28<5,1) ступінь, в 73,4% − III (високий, DAS28>5,1) ступінь. Представники різної статі не відрізнялися між собою за цими показниками (χ2=3,0, р=0,22; KW=2,0, p=0,37). Активність хвороби за критерієм EULAR DAS28 у жінок склала у середньому 5,97±1,17, у чоловіків − 6,45±1,4 (t=-1,2, p=0,23; F=1,43, p=0,38). Таким чином, при порівнянні активності за рівнем DAS28 також не було виявлено достовірних відмінностей за статевою ознакою, хоча й відзначалася тенденція до більш високої активності у чоловіків з РА (p>0,2).

Відповідно до загальноприйнятої класифікації РА, за тривалістю хвороби були виділені групи хворих на РА з раннім (до 2-х років), дуже раннім (до 12-ти тижнів) і “пізнім” (із тривалістю захворювання більше 10 років) артритом. Серед жінок переважали пацієнти із тривалістю хвороби від 2-х до 10-ти років (34,5%), серед чоловіків − із пізнім артритом (33,3%) (тобто більше 10 років). Достовірних відмінностей за даною ознакою між хворими різної статі не було (тест значимості Z=1,5, p=0,13).

У всіх хворих було оцінено вихідну швидкість рентгенологічної прогресії й появи ерозій методом Шарпа в модифікації Ван дер Хейде й методом Ларсена (середня швидкість від моменту персистування артриту Ш/Т, середня швидкість появи ерозій Е/Т і вихідна швидкість рентгенологічної деструкції Лар/Т). При коливанні оцінки Шарпа/Ван дер Хейде від 21 до 281 умов.од. середній показник склав 100,0±59,9 умов.од. (довірчий інтервал від 94,8 до 126,9). Високою була також швидкість вихідної рентгенологічної прогресії в більшості пацієнтів з РА: показники Ш/Т, Е/Т, і Лар/Т склали відповідно 26,5±262,8, 9,3±65,7 і 11,0±81,2 умов.од./рік.

Рівень РФ у сироватці крові склав 364,4±726,2 Од./мл, причому в жінок він виявився в середньому вище – 450,2±796,1 Од./мл, тоді як у чоловіків − 42,1±34,8 Од./мл, хоча статистично достовірної різниці не було (χ2=1,61, р=0,12). Серопозитивний варіант РА (рівень РФ більше 10 Од/мл) виявлений в 79,4% жінок і 77,8% чоловіків (відмінності в жінок і чоловіків недостовірні, χ2=0,01, р=0,93). Достовірної кореляції між рівнем РФ, віком хворих і тривалістю захворювання не було (r=–0,06 і r=–0,08, відповідно). Одночасно, з віком і зі збільшенням тривалості захворювання рівень сироваткового РФ вірогідно знижувався (t=–3,23, p=0,002, і t=–3,67, p=0,0004, відповідно).

Був вивчений зв'язок швидкості вихідної рентгенологічної прогресії з віком пацієнтів, тривалістю хвороби й наявністю РФ у сироватці крові. Хоча сама по собі серопозитивність слабко корелює зі швидкістю зміни рентгенологічних показників, високий рівень РФ істотно впливає на швидкість появи нових ерозій і суглобову деструкцію при дослідженні методом Ларсена (відповідно, p=0,005 і p=0,007). Як ми припускали, зі збільшенням тривалості хвороби швидкість появи нових суглобових деструкцій зменшується. У той же час, цікавий факт деякого збільшення швидкості появи нових ерозій у літніх (це свідчить про “ерозивний” характері РА в цій категорії пацієнтів (р=0,01).

Найчастіше із позасуглобових проявів у хворих на РА відзначали ревматоїдні вузлики, причому частіше в чоловіків (до 28,6%, у загальній групі − 16,5%), лихоманку спостерігали в 15,3%, анемію − в 8,2%, ураження серця (міокардит, міокардіодистрофія, клапанні вади) − в 5,9%, нейропатію − в 5,9%, шкірний васкуліт − в 4,7%, ураження легенів − в 3,5%, тироїдит − в 3,5%, синдром Шегрена − в 3,5%, ураження нирок − в 2,4%, синдром Рейно − в 2,4%, лімфоаденопатію − в 1,2%, сітчасте ліведо − в 1,2%, дигітальний артеріїт − в 1,2 %, тендовагініт − в 1,2%, міалгії − в 1,2% хворих. У цілому статевий диморфізм позасуглобових проявів РА був відсутній: U тест Манна-Уїтні Z склав 0,001 (р=1,0).

Суглобовий рахунок у пацієнтів всіх груп склав 34,7±17,5 (чоловіки − 35,7±19,8, жінки − 33,9±17,4, t=1,16, p=0,25), з них набряклих суглобів було 14,5±9,5 (чоловіки − 21,6±25,3, жінки − 15,3±13,7, t=1,33, p=0,19), болісних − 20,2±9,9 (чоловіки − 27,3±23,4, жінки − 20,9±13,8, t=1,4, p=0,17). Суб'єктивна оцінка активності й оцінка болю (ВАШ) у хворих різної статі вірогідно не відрізнялися між собою (р=0,18). Тривалішою в чоловіків була ранкова скутість (175,8±208,1 хв. проти 170,3±217,0 хв. у жінок), однак і за цим показником також не було отримано достовірних відмінностей (t=0,09, p=0,93). Показник функціональної важкості артриту HAQ відповідав середньому ступеню важкості порушення функції й склав у чоловіків 26,0±26,1, у жінок − 21,4±17,4 (t=0,77, p=0,44).

Усі хворі були розподілені на основну групу, яка приймала ХМПЗ (156 пацієнтів), і контрольну групу (36 хворих), яка не приймала базисного лікування. У свою чергу, серед пацієнтів основної групи було виділено 5 підгруп: 1) 45 хворих, які приймали метотрексат; 2) 42 хворих, які приймали лікування сульфасалазином; 3) 51 хворий, який приймав лефлуномід; 4) 10 хворих, які приймали базисне лікування мофетіла мікофенолатом; 5) 8 хворих, які приймали інфліксимаб.

За основними клінічними характеристиками групи хворих були однорідні й істотно не відрізнялися одна від іншої: за жодним показником нами не отримано статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами. Вихідна активність захворювання як за рівнем СРП, так і за величиною показника DAS28 у різних групах була статистично однорідною (F=0,31, p=0,86 і F=0,95, p=0,46 відповідно). Істотно не відрізнялися пацієнти в різних групах і за статтю (непараметричний критерій Kruskall-Wallis 0,00, р=1,0), тривалістю захворювання (F=0,60, p=0,66), прийомом глюкокортикоїдів (непараметричний критерій Kruskall-Wallis 3,04, р=0,69), вихідними рентгенологічними показниками Ш/Т, Е/Т і Лар/Т (F=1,08, p=0,38, F=1,18, p=0,34 і F=0,57, p=0,69, відповідно).

Таким чином, аналіз основних клінічних і демографічних характеристик дозволяє стверджувати, що виділені групи можна вважати однорідними й порівнюваними між собою.

Експеримент проведено на 120 білих щурах лінії Вістар (34 самців і 86 самок) з середньою масою близько 250 г. В якості контролю використовували 15 інтактних тварин (5 самців і 10 самок). Модель автоімунного захворювання відтворювалася в такий спосіб: під ефірним інгаляційним наркозом у корінь хвоста вводився полівалентний ад’ювант Фрейнда (ПАФ), що містить 0,5 мг БЦЖ на 100 г маси і розчин ДНК великої рогатої худоби (по 5 мг/кг маси тварини). Через 14 днів за допомогою спеціального зонда тваринам в шлунок вводили азатіоприн у дозі 50 мг/кг. Наступної доби усім тваринам в корінь хвоста ввели ПАФ, що містить 0,25 мг БЦЖ на 100 г маси і 0,25 мг ДНК на 100 г маси. Через добу протягом тижня тваринам у шлунок вводили метілурацил у дозі 0,2 г/кг маси. Через 9 днів після другого введення ПАФ і ДНК у шлунок вводили азатіоприн у дозі 50 мг/кг. Через 2 дні знову вводили ПАФ із 1,5 мг/кг маси ДНК і через день − метілурацил у дозі 0,1 г/кг маси протягом тижня.

Усі тварини були розподілені на 8 експериментальних груп (2 контрольні й 6 “лікувальних”):

1. 15 тварин із моделлю автоімунного артриту, обстеження яким проводили до початку лікування (на ранніх стадіях захворювання);
2. 15 щурів із моделлю автоімунного артриту, обстеження яких проводили в строки, що збігаються із завершенням терапії в інших “лікувальних” групах (пізній артрит);
3. 15 щурів із експериментальним автоімунним артритом, що отримали лікування базисним препаратом метотрексатом по 10 мг/кг маси тіла (14 днів);
4. 15 щурів з експериментальним автоімунним артритом, що отримали лікування базисним препаратом лефлуномідом по 10 мг/кг маси тіла інтрагастрально (14 днів);
5. 15 щурів з моделлю РА, яким уводили щодня внутрішньом'язово циклофосфамід 5 мг/кг (14 днів);
6. 15 щурів, що отримали лікування дексаметазоном (1 мг/кг) щодня (14 днів);
7. 15 щурів із моделлю РА, яким одноразово інтраперитонеально вводили по 2 млн. фетальних клітин культури наднирників, отриманих у Лабораторії клітинного й тканинного культивування ІНВХ ім. В.К.Гусака АМН України.
8. 15 щурів із моделлю РА, яким одноразово інтраперитонеально ввели по 2 млн. алогенних ембріональних стовбурових клітин (CD34+), також виділених у Лабораторії клітинного й тканинного культивування.

Клінічна оцінка стану хворих включала вивчення показників, рекомендованих ACR і EULAR при проведенні подібних досліджень. На початку дослідження хворим проводили кількісну оцінку рентгенограм кистей і стоп за методом, запропонованим Шарпом у модифікації Ван дер Хейде й оригінальним методом Ларсена. Повторне обстеження проводилося через 3-6 місяців після початку базисної терапії. Контрольне рентгенологічне дослідження здійснювали через 12-24 місяці після першого візиту. Розраховували середньорічну швидкість і спрямованість змін основних рентгенологічних показників. Для оцінки стану вегетативної нервової системи використовували математичні методи аналізу серцевого ритму. Запис і обробку ЕКГ-сигналу здійснювали відповідно до вимог оснащення й устаткування для аналізу ВСР. Забір крові робили в день візиту до клініки в силіконіровані пробірки з ЕДТА для отримання плазми й у прості пробірки без інгібіторів згортання крові для виділення сироватки крові. За допомогою конкурентного імуноферментного методу досліджували NPY (Peninsula Laboratories, Belmont, California) і рівень SР (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI). Кількісне визначення рівнів Ig класів A, M, G і сумарного РФ крові (антитіла IgM, G і A до Ig) (Вектор-Бест, Росія) проводили на автоматизованому імуноферментному аналізаторі фірми Thermo Labsystems з рідером Multiscan Ascent (Фінляндія) та обробляли за допомогою комп'ютерної програми Ascent Software Version 2.4T13. Активність АДА, ТФана й ТФкат у сироватці крові й синовіальній рідині вивчали спектрофотометрично (спектрофотометр Genesys 10UV, США). Для лабораторної оцінки активності хвороби використовували динамічне визначення рівня С-РП крові на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Integra 4000 (Roche, Швейцарія). Імунофенотипування лімфоцитів проводили на проточному цитофлоуриметрі BD Coulter з використаням панелі моноклональних антитіл проти CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95, HLA-DR (DAKO, Данія). Для визначення ІК використовували метод з нефелеметрією на ФЕК-56. Фарбування мікропрепаратів суглобів досліджуваних тварин проводили ІГХ-методом для виявлення маркера проліферації клітин PCNA (клон PC10, система візуалізації LSAB 2 Rat, оптимізована для тканин пацюка, барвник DAB, фірма DAKO, Данія). Мікрофотографування й морфометричне дослідження проводили на дослідницькому мікроскопі Olympus AX70 (Японія) з використанням програми AnalySIS Pro 3.2 (фірма SoftImaging, Німеччина). Для об'єктивізації ступеня морфологічних змін нами було розроблено методику напівкількісної оцінки активності патологічного процесу в суглобах.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп’ютері за допомогою ліцензійних програм “Microsoft Excel”, Statistica 6.0 і “Stadia.6.1/prof”. Оцінювали середні значення, їх помилки, коефіцієнти кореляції, дисперсію, критерії Стьюдента, Уїлкоксона, Рао, Крускала-Уоліса, Брауна-Форсите, Фішера, Левена, Хі-квадрат та достовірність статистичних показників.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** У процесі комплексного обстеження хворих на РА до початку активної базисної терапії у більшості було встановлено високий ступінь активності патологічного процесу за критеріями Європейського протиревматичного товариства DAS28 − в 73,4%, помірний ступінь − в 23,4%, і тільки у 3,1% пацієнтів − мінімальний ступінь активності РА. Вихідний ступінь рентгенологічного ураження суглобів у різних хворих варіював у значній мірі.

При імунологічному обстеженні хворих, що не отримували ХМПЗ, було встановлено статистично достовірне збільшення відсоткового вмісту CD25+ лімфоцитів (активовані Т-клітини) (з 7,5±0,8% до 8,0±0,5%, p=0,02). Відзначалася також тенденція до певного збільшення вмісту CD3+ Т-лімфоцитів у периферичній крові (з 0,64±0,06 Г/л до 0,67±0,04 Г/л, р=0,07).

Виявлено кореляцію між кількістю в крові CD25+ клітин і функціональними порушеннями (HAQ і Lee) (відповідно r=0,49, p=0,01 і r=0,62, p=0,04). Рівень у крові HLA DR+ клітин також тісно корелював з індексом DAS28 (r=0,59, p=0,04), індексами HAQ і Lee (r=0,46, p=0,04 і r=0,64, p=0,01 відповідно). Крім того, кількість у крові HLA DR+ Т-лімфоцитів була пов'язана з кількістю набряклих і болючих суглобів (r=0,59, p=0,01). Відзначалася також тенденція (р=0,06) до взаємозв'язку між кількістю в крові HLA DR+ Т-клітин і рівнем С-РП (r=0,64). Це свідчило про важливу роль активації Т-лімфоцитів у перебігу РА й можливому несприятливому значенні високого вмісту активованих Т-лімфоцитів на прогноз захворювання. РФ корелював з показником активності захворювання DAS28 (коефіцієнт кореляції Спірмена r=-0,28, p=0,28), порушеннями функціональної здатності пацієнтів HAQ (r=-0,34, p=0,19), а також віком пацієнтів (r=-0,24, p=0,36). Показано тісний взаємозв'язок між наявністю й рівнем РФ у крові й наявністю в пацієнта системних проявів РА (непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена R=0,43, t=3,50, p=0,0001). Істотного взаємозв'язку між рівнем РФ у крові й швидкістю рентгенологічної прогресії нами не встановлено (коефіцієнти кореляції складали від -0,03 до -0,12, р=0,70-0,91).

У більшості хворих на РА до початку базисної терапії спостерігається істотне зниження активності ТФкат і співвідношення ТФкат/ТФана. Активність ферменту ТФана в основному була підвищена. Сироваткова активність ТФкат була приблизно в 1,5 разу нижчою при РА, ніж у здорових осіб. Для оцінки інтенсивності проліферації синовіальної тканини та інших структур суглобів нами було запропоновано біохімічний індекс проліферації (ІП), заснований на співвідношенні ТФкат/Тфана. Показано, що ІП склав у хворих на РА 1,7±0,6, а вірогідність розходжень з рівнем даного показника в здорових була дуже високою (р=0,0001).

При дослідженні активності одного з основних ферментів пуринового обміну − АДА − виявлене достовірне підвищення активності цього ензиму в сироватці крові хворих на РА порівняно з активністю АДА в здорових осіб (4,0±3,2 нмоль/хв·мг і 2,38±0,65 нмоль/хв·мг відповідно, р=0,008).

Дослідження синовіальної рідини хворих на РА показало, що активність катаболічної ТФ й АДА була істотно (відповідно в 1,45 і 2,65 рази) вищою, ніж у сироватці крові. Також у синовіальній рідині відзначався більш високий рівень МДА (p=0,005) і NO (p=0,29). У той же час була відсутня кореляція між маркерами обміну пуринів і піримідинів: тільки співвідношення активності катаболічного й анаболічного ізоферментів крові/синовіальної рідини корелювало в значній мірі (відповідно r=0,83, p=0,001 і r=0,54, p=0,06). Це свідчить на користь відносної незалежності цих ферментних систем у крові й синовіальній оболонці при РА.

Вміст SP у крові в середньому складав 1,03±4,62 пг/мл. У синовіальній рідині концентрація SP була нижче, ніж у периферичній крові (0,01±0,01 пг/мл.). Найвищим був рівень NPY крові, що дорівнював 6,13±17,14 пг/мл. NPY синовіальної рідини також був нижче сироваткового − 1,16±1,15 пг/мл. Протилежна тенденція відзначалася при порівнянні вмісту ФНП-α у крові й синовіальній рідині − концентрація ФНП-α відповідно 1,42±2,12 пг/мл і 10,19±16,88 пг/мл. Слід зазначити, що тільки у випадку ФНП-α розходження рівнів у крові й лікворі досягало статистично значимих величин (t=-4,51, p=0,001). Достовірних розходжень між сироватковими й синовіальними рівнями нейропептидів нами не виявлено (р=0,52, р=0,66). Це створює враження, що ФНП-α у крові пацієнтів на РА − синовіального походження.

Нами виявлена кореляція середньої сили між SP і АССР (r=0,45, p=0,03). Становить певний інтерес кореляційний зв'язок NPY крові з виразністю функціональних порушень HAQm і з індексом Lee (відповідно, r=0,35, p=0,03, r=0,36, p=0,025). Найбільш тісні кореляції виявлені між нейропептидом SP у сироватці крові й активністю ізоферменту ТФана (r=0,68, p=0,01). ФНП-α тісно корелював з маркером тканинної проліферації − ІП (r=0,54, p=0,05). Ще більшою мірою з ІП корелював нейропептид SP (r=0,64, p=0,01).

Одержані результати свідчать про те, що вивчені нейропептиди мають певні взаємозв'язки з показниками клінічної активності перебігу РА. Так, ФНП-α сироватки крові корелює з рівнем РФ, а SP − з рівнем АССР. Крім того, становить інтерес кореляція нейропептидів із виразністю функціональних порушень (HAQm, індекс Lee). Все це свідчить про можливу участь вивчених медіаторів нервової тканини в ревматоїдному запаленні. Отримані дані побічно свідчать про синовіальне походження ФНП-α, тоді як інші досліджені нейропептиди крові при РА, очевидно, утворюються не в синовіальній оболонці.

При дослідженні статистичних і часових параметрів ВСР при РА виявлено тенденцію до збільшення потужності TP, особливо на ділянці VLF, тоді як потужність LF і HF спектра недостовірно зменшувалася. Так, ТР склала 4303±4095 мс2 (ТР у здорових 3466± 1018 мс2), VLF − 2956±3055 мс2 при нормі 1591±407 мс2. Потужність LF спектра в пацієнтів з РА 943±1034 мс2, HF − 402±659 мс2 (відповідно в контролі 1170±416 мс2 і 705±203 мс2, p>0,05). Дослідження нормалізованих показників низько- і високочастотної області спектра (nLF і nHF) виявило статистично більш виражені й достовірні зміни: так, nLF у порівнянні з контролем вірогідно підвищувався (р<0,05), склавши в середньому 0,72±0,10 од. (у нормі − 0,45±0,07 од.), що свідчило про переважну гуморальну й симпатичну нервову регуляцію.

Звертала увагу висока кореляція між потужністю спектра на ділянці дуже низьких частот (VLF) й індексом активності хвороби DAS28 (r=-0,66, p<0,05), що побічно підтверджує думку про те, що VLF відображає напруженість гуморальних систем організму. Ще більш виражений зв'язок відзначено між нормалізованими показниками nLF (симпатичний відділ ВНС) і nHF (парасимпатичний відділ ВНС) і виразністю функціональних розладів (HAQ) (r=0,84).

Установлено достовірну кореляцію між активністю РА (DAS28) і параметрами суглобової деструкції. Так, відзначалась достовірна (р=0,04) кореляція DAS28 і Е/Т. Таким чином, за нашим даними, клінічна виразність запального процесу в уражених суглобах все-таки пов'язана з деструкцією суглобових поверхонь, хоча це не було підтримано в ряді досліджень. Виявлена позитивна кореляція активності РА (DAS28) і ступеня порушення функції (HAQ) (r=0,60-0,57, р=0,004-0,007).

Найбільш виражені корелятивні зв'язки виявлено нами між запропонованим біохімічним індексом ІП і більшістю показників швидкості рентгенологічної деструкції як методом Шарпа, так і Ларсена (причому коефіцієнт кореляції r ІП з Е/Т досяг 0,71, р=0,0001). Трохи меншою (але також достатньо вираженою − р=0,006) була кореляція зі швидкістю звуження суглобової щілини (ЗЩ/Т) − r=0,56. Цей факт був визначальним при подальшому аналізі отриманих даних, оскільки свідчив на користь гіпотези про можливість оцінки не тільки проліферації тканинних структур шляхом дослідження активності деяких ферментів синтезу піримідинів, але й суглобової рентгенологічної деструкції.

Крім того, встановлено негативну кореляційну залежність між активністю катаболічного ізоферменту ТФ і швидкістю наростання змін у суглобах на рентгенограмах, оцінених за Шарпом (Ш/t), хоча цей зв'язок був трохи вищим від порога статистичної значимості (r=-0,43, p=0,051).

При кореляційному аналізі виявлено сильний зворотний зв'язок між активністю ТФана й кількістю набряклих суглобів (коефіцієнт кореляції r=−0,60), а також між рівнем виразності больового синдрому і активністю АДА (r=-0,51). Виразність болю також корелювала з активністю ТФана й ТФк (r=+0,36 і r=+0,38, відповідно).

Крім того показано, що одночасне збільшення ІП й ТФкат несприятливо позначається на рентгенологічних показниках (особливо на швидкості звуження суглобової щілини − ЗЩ/Т).

Вивчення впливу базисної терапії виявило зменшення активності захворювання, що супроводжувалося достовірним (р<0,05) зниженням індексу активності хвороби (ΔDAS28 склав 1,16±1,26). Ефект від проведеного лікування було досягнуто в 103 пацієнтів (53,65%), однак порівняння ефективності лікування в різних групах достовірних розходжень між групами не виявило (р=0,21). У 54 (28,13%) хворих відзначена помірна ефективність лікування. Найкращі результати досягнуті в групі пацієнтів, що отримували лефлуномід і інфліксимаб (відповідно ΔDAS28 склав 1,42±1,77 і 1,76±0,36). У той же час при порівнянні динаміки індексу активності захворювання у хворих, що приймали лефлуномід й інші базисні препарати, спостерігався вірогідно кращий ефект лефлуноміду (S=4,53, p=0,041). На ефективність лікування РА не впливали стать хворих (KW=1,19, p=0,34), їхній вік (KW=1,01, p=0,68), вихідний ступінь активності (KW=3,51, p=0,22), тривалість хвороби (KW=1,76, p=0,48), титри РФ (KW=1,77, p=0,31), тривалість проведеної терапії (KW=0,71, p =0,68).

Встановлено достовірне зниження активності захворювання при лікуванні метотрексатом і сульфасалазином (р=0,007 і р=0,006 відповідно). Звертає увагу той факт, що в 11 (5,73%) пацієнтів (5 із групи що приймали лефлуномід, 3 − метотрексат і 3 − інфліксимаб) була досягнута ремісія (DAS28<2,6).

Серед вивчених нами базисних препаратів найбільш вираженою імуномодулюючою дією на пацієнтів з РА мали метотрексат і лефлуномід. Під дією лефлуноміду відбувалося помірне зниження кількості CD3+ Т-лімфоцитів (з 0,7±0,04 Г/л до 0,65±0,06 Г/л, р=0,004), зменшення відносного й абсолютного вмісту активованих CD25+ Т-клітин (відповідно з 9,0±0,7% до 4,2±0,4%, р=0,00001 і з 2,4±0,9 Г/л до 1,3±0,4 Г/л, р=0,00001), а також зменшення рівня CD3+HLA DR+ лімфоцитів (з 14,5±2,5% до 9,1±3,8%, р=0,00001). Це свідчило про переважне пригнічення лефлуномідом активації Т-лімфоцитів. При вивченні імунологічних ефектів метотрексату нами було виявлено:

* деяке зменшення рівня CD3+ Т-лімфоцитів (з 0,71±0,05 Г/л до 0,61±0,09 Г/л, р=0,0001);
* збільшення кількості CD20+ В-лімфоцитів (з 0,67±0,04 Г/л до 0,79±0,09 Г/л, р=0,0001);
* зменшення кількості Т-лімфоцитів з імунофенотипом активованих (CD25+) (з 1,5±0,3 Г/л до 1,1±0,2 Г/л, р=0,0001);
* вірогідне зменшення рівня активованих CD3+DR+ Т-клітин (з 13,1±1,5 Г/л до 11,2±4,9 Г/л, р=0,0001).

У хворих на РА виявлено виражене зменшення активності ТФкат порівняно зі здоровими (відповідно 30,36±11,21 і 2,61±12,16 нмоль/хв\*мг, р=0,0001), недостовірне збільшення ТФана (з 11,20±3,23 у контролі до 12,24±4,19 нмоль/хв·мг у хворих, р=0,29), виражене (р=0,0001) зменшення співвідношення катаболіч­ного/анаболічного ізоферментів ТФ (з 5,04±1,58 до 2,53±0,62) і збільшення активності АДА (р=0,0001). У процесі базисної терапії активність ТФана зменшувалась (з 16,6±11,4 до 10,29±4,50 нмоль/хв·мг, р=0,0004). Знижувалися також активність ТФкат (з 39,3±20,2 до 34,08±14,12 нмоль/хв·мг) і АДА (з 4,0±3,20 до 2,96±1,81 нмоль/хв·мг), однак це знижен­ня не досягало статистично значущих величин (відповідно, р=0,14 і р=0,07).

Слід зазначити, що у хворих на РА, що отримували базисну терапію, ІП перевищував 1,5 в 51,16%, а у пацієнтів контрольної групи (що не мали ніякого базисного лікування) − у 12,5% він дорівнював не менше 1,5, тоді як у всіх інших (87,5%) був істотно більшим (2,4±0,7 у.о.).

Порівняння впливу на обмін пуринів/піримідинів різних базисних засобів показало, що найбільш виражені зміни активності зазначених ферментів спостерігалися в групах пацієнтів, що отримали лікування лефлуномідом, метотрексатом і сульфасалазином. Достовірних відмінностей між групами за дією на різні ферменти нами не виявлено (р=0,20-0,46). Єдиним препаратом, що істотно збільшував активність катаболічної ТФ (з 25,54±6,11 до 33,50±11,23 нмоль/хв·мг) був інфліксимаб.

Лікування лефлуномідом призводило до достовірних (р=0,02−0,04) змін SP, NPY і ФНПα, тоді як метотрексат вірогідно знижував тільки рівень РФ (з 266,0±114,77 до 71,77±83,71 у.о./мл, р=0,0001). Статистичної вірогідності змін нейропеп­тидів, ФНПα і РФ у процесі лікування сульфасалазином і мофетілу мікофенолатом (крім збільшення ФНПα при прийомі останнього) нами не виявлено. Застосування інфліксимабу істотно збільшувало рівень у сироватці NPY (р=0,003), зменшувало РФ крові (р=0,008), і особливо виражено пригнічувало продукцію ФНПα (з 4,72±0,61 до 0,03±0,17 пг/мл, р=0,0001).

Прийом глюкокортикоїдів має сприятливий структур-модифікуючий вплив на пацієнтів з РА: трохи вповільнювалося утворення нових ерозій (з 11,40±14,89 до 6,29±4,11 од./рік, р=0,34), гальмувалося звуження суглобової щілини (з 20,19±16,25 до 18,10±18,36 од./рік, р=0,85), зменшувалася швидкість ушкодження суглобів кистей і стоп при оцінці методом Ларсена (з 15,31±14,99 до 9,73±8,56 од./рік, р=0,18).

Для більш глибокого вивчення нових предикторів ураження суглобів при РА ми продовжили їх дослідження в експериментальній моделі системного автоімунного захворювання.

При моделювання пізнього РА без лікування чітко помітна тенденція до зменшення інтенсивності ексудативно-деструктивних процесів і явного домінування процесів проліферації в різних структурних компонентах. При цьому з'являються вогнища проліферації хрящової тканини, а також збільшення обсягу й глибини проникнення в кістково-хрящові структури новоствореної грануляційної тканини. Внаслідок цього сумарна оцінка активності патологічного процесу в суглобах експериментальних тварин при моделюванні РА в пізній термін без лікування становить у середньому 8,0±0,63 бала й зростала, порівняно з ранніми строками (5,0±0,82), в 1,6 разу.

У тварин з моделлю РА були істотні порушення як клітинного, так і гуморального імунітету, що проявлялись значним (в 3-4 рази) підвищенням титрів автоантитіл до нативної ДНК, тимуса й селезінки. При досліджені активності ПОЛ крові за співвідношенням змісту малонового діальдегіду (МДА, оксидантна система) і церулоплазміну (антиоксидантна система) найбільш висока активність оксидантної системи встановлена в крові щурів з моделлю ад′ювантного артриту, що не отримували ніякого лікування (МДА 3,95±0,21 мкмоль/л) при одночасному незначному зниженні активності антиоксидантної системи (церулоплазмін 246,5±9,19 мг/л).

Загальна площа зрізу тимуса в експериментальних групах після лікування метотрексатом і лефлуномідом склала відповідно 2,16·106±1,41·106 мкм2 і 1,92·106±1,78·106 мкм2, що було в 3,5 разу менше аналогічного показника контрольної групи. При порівнянні морфологічної картини тимуса при лікуванні метотрексатом, лефлуномідом, циклофосфамідом і дексаметазоном найбільш близькі до норми показники спостерігалися у тварин, що мали лікування циклофосфамідом, у меншому ступені − у тварин, лікованих дексаметазоном і найбільшу деградацію тканини тимуса − у тварин, що одержували лікування метотрексатом і лефлуномідом.

Лікування лефлуномідом і метотрексатом повністю інгібувало проліферацію хрящової тканини, зменшувало інтенсивність проліферації в субсиновіальному шарі й значно пригнічувало виразність дистрофічних змін хряща й розростання грануляційної тканини. При порівнянні дії базисних препаратів, найкращі структур-модифікучі й структур-зберігаючі результати мали лефлуномід (морфологічний індекс активності 3,7) і метотрексат (4,5), трохи гірші − циклофосфамід (5,0), дексаметазон (5,0) і введення стовбурних клітин (5,5). Трансплантація клітин наднирників практично не впливала (індекс морфологічної активності 7,7 порівняно з 8,0 у групі тварин з “пізнім” артритом) на ступінь морфологічної поразки суглобів, оскільки сумарний індекс активності після трансплантації не відрізнявся від аналогічного в групі щурів без лікування в ті самі строки.

Зважаючи на те, що проліферативні зміни в синовіальній оболонці відіграють важливу роль у патогенезі РА, а, за деяким даними, маса синовіальної тканини при цьому захворюванні зростає більш ніж в 100 разів, нами було проведено експериментальне дослідження значення активності ізоферментів ТФана і ТФкат у перебігу моделі системного автоімунного захворювання, зв'язку активності зазначених ензимів з морфологічними проявами проліферації суглобів.

Найбільш виражене пригнічення активності ТФкат спостерігалося в щурів із моделлю РА, особливо на пізньому строку останнього (на ранньому –21,79±6,24 нмоль/хв·мг, на пізньому − 10,93±5,96 нмоль/хв·мг, p<0,001). Найбільше зростання активності ТФкат відзначено в щурів на фоні лікування лефлуномідом (63,82±12,4 нмоль/хв·мг, p<0,001), метотрексатом (47,24±3,84 нмоль/хв·мг, p<0,001) і дексаметазоном (46,27±4,42 нмоль/хв·мг).

Інший ізофермент ТФ − ТФана, відображає інтенсивність синтезу піримідинових нуклеотидів. Найбільша активність даного ізоферменту, як і очікувалося, відзначена в групі щурів з пізнім артритом, що не отримали ніякого лікування (10,14±1,28 нмоль/хв\*мг). Подібні результати відзначені при лікуванні циклофосфамідом і після трансплантації клітин наднирників (8,57±1,6 нмоль/хв·мг). Алогенні ембріональні стовбурні клітини, дексаметазон, метотрексат і лефлуномід трохи пригноблювали активність ТФана (відповідно 7,72±2,22, 7,45±4,54, 6,85±3,65 і 6,43±2,45 нмоль/хв·мг).

Інтенсивність обміну пуринів оцінювали за активністю АДА крові. Виявлено тенденцію до підвищення рівня АДА в моделі РА (4,99±2,17 нмоль/хв·мг, норма 3,69±1,99 нмоль/хв·мг, p>0,10). Як і очікувалося, най­більше зниження активності АДА відзначалося при лікуванні цикло­фосфа­мідом (1,23±0,39 нмоль/хв·мг, p<0,001); у меншому ступені пуриновий обмін гальмувало лікування дексаметазоном (1,85±0,19 нмоль/хв·мг, p<0,05). Істотне зниження пуринового обміну з достовірним зменшенням активності АДА спостерігалося при лікуванні метотрексатом (1,71±0,25 нмоль/хв·мг, p<0,01) і після введення алогенних ембріональних стовбурних клітин (1,4±1,1 нмоль/хв·мг, p<0,01). Недостовірне зменшення активності АДА також відзначено при лікуванні лефлуномідом (2,09±0,51 нмоль/хв·мг). Можливо, це також можна пояснити відсутністю прямого впливу даного препарату на обмін пуринових нуклеотидів.

Статистичний аналіз впливу проведеного лікування на стан суглобних структур підтвердив його вірогідність (тест Крускала-Уолліса Н=18,51, р=0,0099).

Для оцінки процесів проліферації в експерименті ми спробували використовувати запропонований нами біохімічний індекс проліферації (ІП), що являє собою зворотне відношення ізоферментів ТФ (анаболічного/катаболічного), помноженого на коефіцієнт, отриманий експериментальним шляхом при дослідженні в здорових людей різного віку. ІП у контрольних (здорових) щурів склав 1,05±0,57 у.о., що досить близько до даних, отриманих у здорових людей. Моделювання артриту шляхом введення ад′юванта Фрейнда різко збільшувало ІП, який у пізній строк становив 5,4±2,31 (p<0,001).

Трансплантація алогенних ембріональних стовбурних клітин, введення циклофосфаміду й особливо дексаметазону (p<0,001) гальмували проліферацію порівняно з контрольною групою (ІП після лікування відповідно 1,83±0,65, 1,86±0,5 і 0,78±0,42; без лікування − 5,4±2,31). Однак найбільшого зменшення проліферації досягнуто в групі щурів із експериментальним артритом при лікуванні лефлуномідом і метотрексатом (ІП 0,49±0,11 і 0,71±0,34, р<0,001). Звертає увагу той факт, що розбіжності біохімічного ІП у різних групах були практично ідентичні розходженням сумарного індексу проліферації за даними морфологічного дослідження, що підтвердило можливість використання співвідношення сироваткової активності ферментів обміну піримідинів у сироватці крові для оцінки проліферативної активності суглобних структур.

Найбільш виражені кореляції відзначаються між біохімічним ІП і морфологічними ознаками проліферації/ушкодження суглобів (відповідно gamma correlation r=0,59, r=0,60, p<0,05). При дослідженні кореляції ІП і сумарного морфологічного індексу по Спірмену r склав 0,69 (р=0,03). Взаємозв'язок між ІП і морфологічною проліферацією описувався рівнянням лінійної регресії ІП=0,21+0,24\*Проліферація (p<0,05).

Найменша виразність проліферативних змін в уражених суглобах за даними морфологічних досліджень спостерігалася в щурів із низькими показниками активності ТФ кат і ІП (~ ТФ кат < 25 нмоль/хв\*мг, ІП < 1,2 у.о.). Це говорить про кращу оцінку результатів при одночасному урахуванні й рівня катаболічної ТФ, і ІП.

Лефлуномід і метотрексат найбільш ефективно впливають на гуморальну ланку автоімунного процесу у тварин.

Далі більш глибоке вивчення запропонованих предикторів клінічної відповіді на базисне лікування продовжено в клінічному дослідженні. Було показано, що базисна терапія зменшувала швидкість рентгенологічної деструкції суглобів, оскільки відзначалася негативна кореляція з основними вивченими показниками (особливо значимі коефіцієнти кореляції r були при порівнянні тривалості базисного лікування й середньої швидкості ЗЩ/Т методом Шарпа/Ван дер Хейде, чисел Ларсена (Лар/Т) і Шарпа (Ш/Т) (відповідно 0,64, −0,54 і −0,52). Спостерігалася також позитивна кореляція зазначених показників із віком хворих.

Важливим є факт виявлення достовірного кореляційного зв'язку (r=0,45-0,46, p=0,03-0,04) між активністю РА (показник DAS28) і параметрами суглобної деструкції при аналізі рентгенограм кистей і стоп методом Шарпа/Ван дер Хейде. Таким чином, за нашим даними, клінічна виразність запального процесу в уражених суглобах пов'язана з деструкцією суглобних поверхонь. Виявлені виражені корелятивні зв'язки між запропонованим індексом проліферації ІП і більшістю показників швидкості рентгенологічної деструкції як методом Шарпа, так і Ларсена (причому коефіцієнт кореляції r ІП з Е/Т и Е/t досягли, відповідно, 0,71 і 0,63). Цей факт свідчив на користь гіпотези можливості оцінки не тільки проліферації тканинних структур шляхом дослідження активності деяких ферментів синтезу піримідинів, але й суглобної рентгенологічної деструкції.

Нами було показано, що в пацієнтів із вихідним ІП менше 1,4 не тільки не відзначалося появи нових ерозій на рентгенограмах, але навіть спостерігалася тенденція до їхнього загоєння. У хворих з рівнем ІП більше 1,5 спостерігався істотний ріст швидкості утворення ерозій, особливо при значеннях індексу проліферації більше 2,8. У той же час звертав увагу значна розкиданість показника рентгенологічної деструкції в пацієнтів з рівнем ІП>1,4, що змусило нас шукати зв'язок з іншими клінічними або лабораторними маркерами.

Збільшення ІП супроводжувалося збільшенням кількості ерозій (Е/t) в уражених суглобах. Зв'язок Е/t із активністю ТФкат носив більш складний характер: у “коридорі” значень ТФкат (~ від 30 до 60 нмоль/хв·мг) перебіг хвороби носило більш “спокійний” неагресивний характер; при активності ізоферменту менше 30 нмоль/хв·мг або більше 60 нмоль/хв·мг кількість ерозій різко зростала. Таким чином, облік рівня ТФкат може бути корисний при прогнозуванні перебігу артриту у хворих на РА, особливо при розмірі ІП більше 1,5.

Проведений дисперсійний аналіз впливу різних біохімічних маркерів пуринового/піримідинового обміну на швидкість утворення ерозій показав, що найбільша внутрішньогрупова дисперсія (квадрат сум SS) мала місце в показника індексу проліферації ІП (SS=957,8); критерій Фишера F склав 10,04, що відповідає досить високому рівню значимості (р=0,003). Вплив показника ІП на швидкість утворення ерозій (E/T) статистично високо вірогідний, на відміну від інших показників обміну пуринів/піримідинів (р=0,46-0,62).

Швидкість появи нових ерозій на рентгенограмах у процесі базисного лікування значною мірою визначалася вихідним рівнем біохімічного індексу ІП, а не характером модифікую чого препарату. Тільки в групі контролю в більшості випадків відзначено прискорене утворення ерозій, тоді як між “лікувальними” групами істотного розходження не було отримано (коефіцієнт кореляції r=-0,02, p=0,86). Винятком стали пацієнти, що приймають біологічний препарат (інфліксимаб), оскільки в цій групі хворих відзначалася дуже низька швидкість появи нових ерозій і навіть їх “загоєння” (негативна швидкість E/t).

ІП перед початком модифікуючої терапії тісніше всього корелював зі структурною (structure response) відповіддю на лікування (r=0,59, p=0,001). Певне значення також мали середня швидкість утворення ерозій до початку лікування (r=0,52, p=0,001), рівень С-РП (r=0,44, p=0,01), активність ТФана (r=0,40, p=0,01) і кількість припухлих/болючих суглобів (r=0,38, p=0,01). Ці показники необхідно враховувати при прогнозуванні структур-модифікуючої відповіді на базисні препарати при лікуванні пацієнтів з РА.

Прогнозування результатів структур-модифікуючої терапії пацієнтів з РА було реалізовано із застосуванням покрокового дискримінантного аналізу. У якості групуючої перемінної обраний показник характеру структурної відповіді на лікування (structure response), що мав дві якісні характеристики: гарна відповідь (good response) або погана відповідь на базисне лікування (poor response). У результаті 5-крокового дискримінантного аналізу в модель було включено 5 перемінних: ІП до початку лікування, кількість припухлих/болючих суглобів (Sum 28), оцінка активності хвороби лікарем (VAS phys), функціональний стан (HAQsum), рівень СРП. Останньою включеною перемінною був СРП (критерій F=1,1, p=0,3). Підсумкове значення лямбди Уїлкса склало 0,50, приближене значення F-статистики, пов'язаної з лямбдою Уїлкса, склало 6,30, p<0,0004. При перевірці апостеріорних імовірностей належності спостережень до класів випадків з гарною (Good structure response) і відсутністю (No structure response) структур-модифікуючої відповіді неправильна класифікація відзначена в 14,29% випадків (в 8,70% випадків з гарною відповіддю, і в 21,05% − з поганою відповіддю на базисне лікування).

Для прогнозування відповіді за активністю захворювання в якості групуючої перемінної обраний показник характеру відповіді на лікування (DAS response), що мав 2 якісні характеристики: гарна відповідь (Good response) або відсутність відповіді на базисне лікування (No response). У результаті 4-крокового дискримінантного аналізу в модель було включено 4 перемінних: функціональна недостатність HAQmax до початку лікування, активність ферменту ТФана, тривалість ранкової скутості, оцінка активності хвороби лікарем (VAS phys). Останньою включеною перемінною був VAS phys (критерій F=5,06, p=0,03). Підсумкове значення лямбди Уїлкса склало 0,53, наближене значення F-статистики, пов'язаної з лямбдою Уїлкса, склало 6,89, p<0,0004. При перевірці апостеріорних імовірностей належності спостережень до класів випадків з гарним (Good DAS response) і відсутністю (No DAS response) протизапальної відповіді неправильна класифікація відзначена в 19,05% випадків (в 18,2% випадків з гарною відповіддю, і в 20% − з відсутністю протизапальної відповіді на базисну терапію за індексом DAS28). Отже, точність моделі прогнозування протизапальної відповіді була трохи нижчою від точності моделі структур-модифікучої відповіді на базисну терапію.

ІП до початку базисної терапії в групі високого ризику був істотно вище у хворих зі швидким рентгенологічним прогресуванням захворювання (2,28±0,38 проти 1,29±0,25 у групі низького ризику, критерій KW-H=26,01, p=0,0000003). Показником наявності тісного зв'язку між величиною ІП і швидкістю руйнування суглобів за даними рентгенографії є те, що при високому рівні ІП середньорічна швидкість появи нових ерозій на рентгенограмах кистей і стоп була 12,64±3,32 од/рік, при низькому рівні ІП – 4,08±3,56 од/рік (p=0,0001). Оцінка рентгенограм суглобів за методом Ларсена також виявила достовірні (р=0,03) розходження між цими групами: середньорічний показник Лар/Т у групі високого ризику склав 14,14±6,72, тоді як у групі низького ризику − 8,22±7,00 од/рік.

До групи контролю увійшли 57 пацієнтів, які приймали базисну монотерапію (метотрексат, лефлуномід або сульфасалазин за загальноприйнятими схемами) без урахування ризику деструктивності перебігу РА. Клінічно виражена відповідь на проведену базисну терапію, верифікована динамікою індексу DAS28 (критерії EULAR), була досягнута в 28-ми з 57-ми випадків (49,1%). Відсутність адекватного клінічного поліпшення (відсутність динаміки показника DAS28) відзначено в 29 пацієнтів (50,9%) групи контролю. При цьому гальмування рентгенологічної (структурної) деструкції суглобів (structure response) у результаті застосування базисного протиревматичного лікування (без урахування ризику деструктивності терапії) було досягнуто в 34 хворих (59,6%), у той час як в 23 пацієнтів (40,4%) деструкція суглобів прогресувала незважаючи на проведену терапію.

Показники прогнозу відповіді на лікування вірогідно корелювали з реальним гальмуванням рентгенологічної деструкції суглобів (непараметрична кореляція Спірмена r=0,49, p=0,0014). При порівнянні структур-модифікуючої відповіді (structure response) на різні базисні препарати показано, що гарні результати (good structure response) досягнуто в 34 із 57 (59,6%) пацієнтів (в 12 з 19 (63,2%) при лікуванні метотрексатом, 15 з 25 (60,0%) при лікуванні лефлуномідом і 7 з 13 (53,8%) при застосуванні сульфасалазина). Непараметричний критерій Фрідмена ANOVA χ2 склав 3,0, p<0,08, тобто статистично достовірних розбіжностей за структур-модифікуючою дією різних базисних препаратів у групі контролю нами також не відзначено, хоча результати лікування метотрексатом і лефлуномідом були трохи кращими.

При лікуванні хворих на РА за пропонованою нами схемою індивідуалізованої терапії з урахуванням активності тканинної проліферації було досягнуто таких результатів: за критеріями EULAR, терапія була ефективною в 20 з 27 пацієнтів (74,1% випадків). Порівняння з групою контролю (49,1%) свідчить про те, що підвищення ефективності лікування за динамікою індексу DAS28 вірогідно (критерій Хі-квадрат χ2=4,06, p=0,04).

З 7 пацієнтів, що не відповіли на базисне лікування, 4 були з групи високого ризику, а 3 – з групи низького ризику деструкції суглобів. Таким чином, клінічна ефективність лікування в групі високого ризику склала 69,2% (клінічна відповідь досягнута в 9 з 13 пацієнтів). У групі низького ризику клінічна ефективність була трохи вищою й склала 78,6% (клінічну відповідь спостерігали в 11 з 14 хворих). Достовірних статистичних розходжень ефективності лікування в цих групах не було (критерій Хі-квадрат χ2=0,31, p=0,58).

Відсутність структур-модифікуючої відповіді на базисне лікування відзначено в 4 хворих (у двох – з групи низького ризику й у двох − з групи високого ризику, χ 2=0,01, p=0,93). Таким чином, “структур-модифікуюча” ефективність базисного лікування за запропонованою схемою складала 85,2% (84,6% у групі високого й 85,7% у групі низького ризику). Порівняння групи індивідуалізованого лікування з групою контролю свідчить про статистично достовірне поліпшення результатів лікування за цим показником (критерій χ2=5,48, p=0,02).

Істотних відмінностей між вихідними DAS28 у групах високого й низького ризику не було (р=0,23, t=1,24). Активність ТФкат була істотно нижчою в групі високого ризику (р=0,001, t=-3,64), а рівень ІП був вірогідно вище (р=0,000001, t=7,10). Динаміка активності РА (ΔDAS28) була більше вираженою в групі низького ризику, однак розходження між групами за цим показником було на межі статистичної вірогідності (-1,46±0,74 проти -0,86±0,80, р=0,051, t=2,04).

Таким чином, при РА у більшості хворих відзначається висока клінічна активність, яка супроводжується розвитком рентгенологічних ознак вираженого руйнування суглобів зі зменшенням суглобової щілини, появою великої кількості ерозій. Висока активність захворювання і структурні порушення в суглобах призводять до зворотних і незворотних функціональних порушень. Клініко-лабораторні, морфологічні і експериментальні дослідження на тваринах свідчать, що у патогенезі руйнування уражених суглобів при системних захворюваннях сполучної тканини велике значення надається порушенням обміну піримідинів (особливо співвідношенню анаболічного/катаболічного ізоферментів тимідинфосфорилази) і пуринів, імунологічним і біохімічним (процеси ПОЛ і АОЗ) змінам, дисбалансу прозапальних і регуляторних цитокінів, порушенням синтезу деяких нейропептидів (речовина Р, нейропептид Y), змінам вегетативної регуляції організму хворих. Підвищення ефективності лікування хворих на РА можна досягнути шляхом індивідуалізації базисного лікування на підставі застосування запропонованої програми терапії, що базується на прогнозуванні агресивності перебігу захворювання і підборі адекватної схеми лікування. Ефективність нової технології лікування хворих на РА показана у хворих як з високим, так і з помірним ризиком структурного руйнування суглобів.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів і досягнуто рішення важливої наукової проблеми – на підставі клініко-інструментального обстеження хворих на РА, моделюванні системного автоімунного захворювання на тваринах, вивченні морфологічної картини суглобів у поєднанні з біохімічними, імунологічними і імуногістохімічними характеристиками, оцінки балансу клітинного і гуморального імунітету, метаболізму дезоксирибонуклеїнової кислоти, нейропептидів і цитокінів, стану вегетативної нервової системи, розробки прогностичної моделі захворювання і оптимальної медичної технології індивидуалізованої базисної терапії поліпшено якість діагностики перебігу РА, визначено нові ланки його патогенезу, підвищено ефективність лікувальних заходів.

1. При РА розвиваються пригнічення активності катаболічної ТФ сироватки крові на 25%, збільшення активності анаболічної ТФ на 48% і АДА на 68%, зниження співвідношення катаболічної/анаболічної ТФ, підвищення вмісту клітин з рецепцією CD25+. Нейропептиди SP і NPY та прозапальний цитокін ФНП-α мають взаємозв'язки з показниками клінічної активності перебігу РА (з рівнями РФ і АССР), а нейропептид NPY пов'язаний з виразністю функціональних порушень HAQm і індексом Lee, при цьому показники варіабельності серцевого ритму (VLF, nLF, nHF) корелюють з клінічною активністю перебігу хвороби (DAS28).
2. Підвищення активності РА призводить до деструкції суглобів і зростання швидкості появи нових ерозій, поглиблюються функціональні розлади в пацієнтів за ступенем порушення функції HAQ, причому швидкість рентгенологічної деструкції щільно пов'язана із запропонованим індексом біохімічної проліферації, що відображає зміни спектру ізоферментів обміну піримідинів. Виявлено значний обернений зв'язок між активністю ТФкат, ТФана та АДА з клінічними проявами артриту, що дає можливість застосування вивчення активності ферментів синтезу піримідинів для оцінки рентгенологічної деструкції суглобів у хворих на РА.
3. Базисна терапія достовірно зменшує активність захворювання і швидкість рентгенологічної деструкції суглобів, причому суттєвий протизапальний ефект досягається в 54% пацієнтів, а кращий вплив на динаміку індексу активності DAS28 спостерігався у лефлуноміда. У процесі лікування зменшується активність анаболічної ТФ, а єдиним препаратом, що збільшує активність катаболічного ізоферменту ТФ, є інфліксимаб. Зниження активності ТФкат несприятливо позначається на рентгенологічних показниках. Лікування базисними препаратами призводить до зменшення в крові рівней РФ, SP і ФНПα, та збільшення NPY. Глюкокортикоїдні гормони вповільнюють утворення нових ерозій, зменшують швидкість ушкодження суглобів кистей і стоп.
4. Показником, що високо вірогідно впливає на швидкість утворення ерозій, є ІП, а задля оцінки “агресивності” перебігу РА і структур-модифікуючого впливу базисних препаратів побудовано модель множинної регресії динаміки ерозій. Для прогнозування структур-модифікуючої і протизапальної дії такої терапії розроблено відповідні моделі. При перевірці апостеріорних імовірностей належності спостережень до класів випадків з гарною і відсутністю структур-модифікуючої і протизапальної відповідей неправильна класифікація відзначена в 14% і в 19% випадків відповідно, що дозволило розробити класифікаційні таблиці, які надають можливість надійно прогнозувати характер структур-модифікуючої відповіді на базисні протиревматичні препарати і протизапальний ефект хвороб-модифікуючих засобів.
5. В процесі моделювання автоімунного захворювання, до якого належить РА, у суглобах експериментальних тварин розвиваються різні морфологічні зміни відповідно до терміну моделювання. Наприкінці моделювання РА зменшується інтенсивність ексудативно-деструктивних процесів (дистрофія хрящової тканини, значна кількість фібрину в ексудаті, зменшення товщини немінералізованого хряща, помірні проліферативні процеси в синовіальній оболонці і в субсиновіальному шарі) і домінують процеси проліферації в різних структурних компонентах, а сумарна оцінка активності патологічного процесу в суглобах зростає в 1,6 рази.
6. В експериментальних щурів з моделлю РА в 5,1 рази збільшується ІП, а зміна спектру ізоферментів ТФ у сироватці крові доводить виражену тканинну проліферацію, причому висока кореляція відзначається між ІП і морфологічними ознаками проліферації/ушкодження суглобів, у тому числі сумарним морфологічним індексом. Найменша виразність проліферації в уражених суглобах спостерігається у тварин з низькими показниками активності ТФкат і ІП. Базисна терапія і глюкокортикоїдні гормони позитивно впливають на перебіг автоімунного артриту, що супроводжується зниженням активності „проліферативних” ізоферментів ТФ і збігається з результатами морфометричного і імуногістохімічного (ядерний маркер проліферації клітин – PCNA) методів дослідження.
7. При загальновизнанному застосуванні базисних протиревматичних препаратів клінічна ефективність складає 49%, а структур-модифікуюча ефективність − 60%. Виділення груп ризику за активністю ферментів піримідинового комплексу дозволяє прогнозувати характер перебігу РА, а запропонована програма індивідуалізованого патогенетичного лікування, заснована на оцінці “проліферативної” активності захворювання і диференційованому застосуванні терапевтичних комплексів “step-up” або “step-down”, дозволяє збільшити клінічну і структур-модифікуючу відповіді на базисне лікування відповідно на 25% і 18%. Визначення “проліферативної” відповіді за біохімічними маркерами дає можливість вчасно оцінювати ефективність запропонованого лікування РА й проводити моніторинг відповіді на лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на РА рівень нейропептиду NPY крові вказує на виразність функціональних порушень, які клінічно оцінюють за допомогою індексів HAQm і Lee, і є додатковим лабораторним показником функціонального стану пацієнтів. Збільшення рівня нейропептиду NPY крові свідчить про покращення функціональної спроможності хворих на РА.
2. Виявлення при електронейроміографічному дослідженні зниження середнього значення швидкості поширення хвилі збудження по n.medianus, n.ulnaris, n.tibialis, n.peroneus (>20%), а також зниження середнього значення амплітуди М-відповіді у хворих на РА є ознакою нейропатії нижніх кінцівок на ранніх стадіях захворювання. Зниження тривалості ПРО (>10%) і поліфазія (до 20%) характеризують патологію м'язів.
3. Для оцінки „агресивності” перебігу РА і ступеня рентгенологічної деструкції суглобів розраховують біохімічний індекс проліферації ІП за формулою: ІП = (ТФана·5) / ТФкат. Рівень ІП > 1,5 у.о. свідчить про деструктивний перебіг артриту.
4. Рівняння множинної регресії: E/t= –31,59 + 1,03·DAS28 + 12,42·ІП – 0,02·ТФкат дозволяє прогнозувати “агресивність” перебігу РА і швидкість появи нових ерозій при проведенні базисної терапії.
5. Прогнозпозитивними критеріями щодо структур-модифікуючої ефективності базисного лікування у хворих на РА є: біохімічний індекс проліферації (ІП) (оптимальний рівень ІП менше 1,5), рівень активності катаболічного ізоферменту ТФ (у межах від 30 до 60 нмоль/хв·мг) і активність РА (DAS28 менше 4,8 у.о.). До прогнознегативних критеріїв належать рівень ІП більше 1,7 у.о. або низька (менше 30 нм/мол·хв) / висока (більше 60 нм/мол·хв) активність катаболічного ізоферменту ТФ.
6. Усім хворим на РА для підбору базисної терапії показано визначення прогнозу відповіді на лікування.

 При максимальному класифікаційному значенні формули: Good DAS Response = 2,93·HAQmax + 0,80·ТФана + 0,006·Ранкова скутість + 1,11·VAS phys, пацієнту призначають лікування за схемою “step down” (різні комбінації сполучення метотрексату, лефлуноміду і сульфасалазину).

При максимальному значенні формули: No DAS Response = 5,9·HAQmax + 1,11·ТФана + 0,01·Ранкова скутість + 0,51·VAS phys, хворому призначають лікування за схемою “step up” (монотерапія базисними препаратами).

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Новые методы базисной терапии ревматоидного артрита в эксперименте/ [Гринь В. К., Гнилорыбов А. М., Синяченко О. В., Шевченко Т. И., Михайличенко В. Ю]. − Донецк: “Каштан”, 2005. – 130с.

*(Особисто здобувачем сплановано експеримент, адаптовані методи дослідження активності синтезу нуклеотидів у тварин, проведено статистичний аналіз і виконано написання 3 глав).*

1. Гнилорыбов А. М. Патогенез ревматоидного синовита. I. Механизмы активации клеток синовиальной оболочки и продукция цитокинов артрите / А. М. Гнилорыбов // Український ревматологічний журнал. − 2000. − №1 (1). − С. 23−28.
2. Гнилорыбов А. М. Патогенез ревматоидного синовита. II. Адгезия синовиальных клеток к суставному хрящу и механизмы костно-суставной деструкции / А. М. Гнилорыбов // Український ревматологічний журнал. − 2000. − №2 (2). − С. 14−17.
3. Гнилорыбов А. М. Лабораторные методы мониторинга и прогнозирования активности ревматоидного артрита / А. М. Гнилорыбов // Архив клинической и экспериментальной медицины. − 2000. − Т. 9, №3. − С. 443−447.
4. Гнилорыбов А. М. Ферменты метаболизма пиримидинов и их динамика в результате базисной терапии у больных ревматоидным артритом / А. М. Гнилорыбов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2003. − Т. 4, №2. − С.329−331.
5. Гнилорыбов А. М. Вариабельность сердечного ритма в оценке эффективности лечения больных ревматоидным артритом / А. М. Гнилорыбов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2003. − Т. 4, №4. − С.663−665.
6. Гнилорыбов А. М. Нейропептиды и нейрогенные механизмы артрита / А. М. Гнилорыбов // Український ревматологічний журнал. − 2004. − №2 (16). − С.8−16.
7. Гнилорыбов А. М. Нейропептиды крови у больных ревматоидным артритом / А. М. Гнилорыбов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2004. − Т. 5, №2. − С.322−325.
8. Гнилорыбов А.М. Ферменты пиримидинового и пуринового обмена у больных с ревматоидным артритом: предикторы прогноза и ответа на лечение / А. М. Гнилорыбов // Український ревматологічний журнал. − 2005. − № 3 (21). − С. 63−68.
9. Гнилорыбов А. М. Индивидуализированная программа базисной терапии больных ревматоидным артритом и ее эффективность / А. М. Гнилорыбов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2006. − Т. 7, № 2. − С. 255−258.
10. Моделирование тяжелой формы ревматоидного артрита / Э. Ф. Баринов, О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, А. М. Гнилорыбов, Н. Н. Бондаренко, В. В. Ягленко // Український медичний альманах. − 2000. − Т. 3, № 4. − С. 23−25. *(Особисто здобувачем проаналізовано результати моделювання тяжкої форми ревматоїдного артриту у тварин).*
11. Рентгенологическая оценка поражения суставов при ревматоидном артрите / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, О. В. Синяченко, Н. Т. Ватутин, В. В. Строкин, О. К. Кашанская // Лікарська справа. − 2001. − №1. − С. 88−93. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
12. Применение циклоферона в лечении больных ревматоидным артритом / Н. Т. Ватутин, А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, Л. И. Колесникова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2001. − Т. 2, № 2-3. − С. 201−204. *(Особисто здобувачем вивчено вплив терапії циклофероном на активність артриту).*
13. Исследование некоторых показателей иммунитета у животных с моделью системного аутоиммунного заболевания / Е. А. Ракша-Слюсарева, Ю. И. Николенко, А. А. Слюсарев, А. М. Гнилорыбов, В. К. Гринь, В. Ю. Михайличенко, Г. И. Караулан, И. А. Слюсарева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2002. − Т. 3, № 1. − С. 38−40. *(Особисто здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів та написання статті).*
14. Гнилорибов А. М. Порівняльна оцінка впливу базисної терапії лефлуномідом, сульфасалазином і метотрексатом на функціональні показники у хворих на ревматоїдниї артрит / А. М. Гнилорибов, Т. П. Хрещакова // Український ревматологічний журнал. − 2003. − N3 (13). − С. 55−58. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих на РА і написання статті).*
15. Коваленко В. Н. Некоторые тенденции развития ревматологии в начале XXI века (по материалам III Конгресса EULAR). Иммунопатология и модели ревматических болезней. Ревматоидный артрит: клиника, диагностика и лечение / В. Н. Коваленко, А. М. Гнилорыбов, Г. А. Проценко // Український ревматологічний журнал. − 2003. − № 1 (11). − С. 61−71. *(Особисто здобувачем проведено аналіз літератури і прийнято участь у написанні статті).*
16. Коваленко В. Н. Некоторые тенденции развития ревматологии в начале XXI века: материалы III Конгресса EULAR [II. Новое в патогенезе и лечении диффузных заболеваний соединительной ткани, спондилоартритов, артроза и некоторых других болезней. Новые направления в терапии ревматических заболеваний] / В. Н. Коваленко, А. М. Гнилорыбов // Український ревматологічний журнал. − 2003. − № 2 (12). − С. 10−19. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
17. Гнилорыбов А. М. Роль олигомерного матриксного протеина хряща в диагностике поражения суставов / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова // Український ревматологічний журнал. − 2004. − N3 (17). − С. 8−11. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
18. Электронейромиография в диагностике поражений нервно-мышечной системы при ревматоидном артрите / Т. В. Звягина, А. М. Гнилорыбов, Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко, Л. В. Васильева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2004. − Т. 5, №3. − С.550−552. *(Особисто здобувачем проведено статистичний аналіз результатів дослідження).*
19. Гринь В. К. Антицитрулиновые антитела и их роль в диагностике и клинике ревматоидного артрита (обзор литературы) / В. К. Гринь, А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова // Журнал АМН України. − 2004. − Т. 10, № 3. − С.509−517. *(Особисто здобувачем проведено аналіз літератури).*
20. Влияние базисной терапии и трансплантации стволовых клеток на морфологические проявления адъювантного артрита у крыс / В. К. Гринь, А. А. Селезнев, А. М. Гнилорыбов, Т. И. Шевченко, И. Г. Постолюк, В. Ю. Михайличенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2005. − Т. 6, № 1. − С. 96−104. *(Особисто здобувачем проведено зіставлення морфологічних показників артриту із проведенним лікуванням).*
21. Влияние целекоксиба на функциональные нарушения при ревматоидном артрите / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, А. А. Заплотная, А. А. Селезнев // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2005. − Т. 6, №1. − С. 105−107. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих на РА).*
22. Гнилорыбов А. М. Нейротрансмиттеры крови и эффективность базисной терапии ревматоидного артрита / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, Т. В. Звягина // Український ревматологічний журнал. − 2005. − №1 (19). − С. 3−6. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів дослідження).*
23. Влияние аюрведического препарата артрикюр на динамику иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом / Т. В. Звягина, В. А. Мелехина, А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2006. − Т. 7, № 4. − С. 611−614. *(Особисто здобувачем виконано аналіз динаміки імунологічних показників при лікуванні).*
24. Эффективность альтернативных методов симптом-модифицирующего лечения рематоидного артрита с использованием аюрведических препаратов / Т. В. Звягина, Т. П. Хрещакова, А. М. Гнилорыбов, О. Ю. Ткаченко // Український медичний альманах. − 2007. − Т. 10, № 3. − 43−46. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
25. Гнилорыбов А. М. Сравнительная оценка современных болезнь-модифицирующих и биологических препаратов и их влияния на основные показатели системы иммунитета у больных ревматоидным артритом / А. М. Гнилорыбов, В. А. Мелехина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. − 2007. − Т. 8, №1. − С. 136−139. *(Особисто здобувачем здійснено оцінку впливу модифікуючих препаратів на імунну систему хворих, виконано статистичну обробку результатів).*
26. Особенности гуморального иммунитета у больных системными аутоиммунными заболеваниями / Т. В. Звягина, Е. А. Ракша-Слюсарева, В. К. Гринь, Ю. И. Николенко, А. А. Слюсарев, А. М. Гнилорыбов, И. Н. Щукин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. − 2002. − Вип. 5 (44). − С.69−78. *(Особисто здобувачем проведено статістичний аналіз).*
27. Гнилорыбов А. М. Новые направления иммуномодулирующей терапии ревматоидного артрита / А. М. Гнилорыбов // В кн.: Материалы украинской ревматологической школы. − К.: Четверта хвиля, 2002. − С.116−135.
28. Експериментальна модель ревматоїдного артриту у щурів / В. К. Гринь, А. М. Гнилорибов, В. Ю. Михайличенко, Ю. І. Ніколенко // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. − 2004. − Вип. 8, Т. 1. − С. 68−75. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
29. Пат. 72095 А Україна, 7 А61В10/00, А61В5/00. Спосіб визначення індівідуальної дози тималіну при лікуванні хворих на ревматоїдний артрит / В. С. Іванченко, В. К. Гринь, А. М. Гнилорибов; заявл. №20031110360 17.11.03; опубл. 07.06.04, Бюл. №1. *(Особисто здобувачем проаналізовано отримані результати).*
30. Пат. 13686 Україна, МПК (2006) А61В 10/00, G01N 33/48. Спосіб прогнозування рентгенологічної деструкції суглобів при ревматоїдному артриті / В. К. Гринь, А. М. Гнилорибов, Т. П. Хрещакова; заявл. № u 2005 09552 11.10.05; опубл. 17.04.06, Бюл. №4. *(Особисто здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів).*
31. Пат. 13687 Україна, МПК (2006), А61В 10/00, G01N 33/48. Спосіб визначення активності синовіальної проліферації у хворих на ревматоїдний артрит / А. М. Гнилорибов, Б. Г. Борзенко, Г. О. Заплотна; заявл. № u 2005 09554 11.10.05; опубл. 17.04.06, Бюл. №4. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і проведено статистичну обробку отриманих результатів).*
32. Modelling of rheumatoid arthritis / E. F. Barinov, A. M. Gnilorybov, O. V. Siniatchenko, S. V. Ziablytsev, N. N. Bondarenko, V. V. Yaglenko // EULAR-96: Abstr. IX Symposium. − Madrid, 1996. − P. 219. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*
33. Моделирование ревматоидного артрита для разработки методов патогенетической терапии заболевания / А. М. Гнилорыбов, Э. Ф. Баринов, Н. Н. Бондаренко, В. В. Ягленко // Сучасне лікування ревматичних захворювань: тез. доп. науково-практ. конф. ревматологів України. − Донецьк, 1996. − С. 9−10. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і виконано написання статті).*
34. Ватутин Н. Т. Применение индуктора интерферона циклоферона в лечении больных ревматоидным артритом / Н. Т. Ватутин, А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова: матеріали III національного конгресу ревматологів України (м. Дніпропетровськ, 23−26 жовтня 2001 р.). − К.: Моріон, 2001. − С. 53. *(Особисто здобувачем проаналізовано результати лікування і проведено статистичну обробку отриманих результатів).*
35. Гнилорыбов А. М. Новый базисный препарат Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита / А. М. Гнилорыбов, Т. П. Хрещакова, Л. И. Кардашевская: матеріали III національного конгресу ревматологів України (м. Дніпропетровськ, 23−26 жовтня 2001 р.). − К.: Моріон, 2001. − С. 56. *(Особисто здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів і написання статті).*
36. Feartures of DNA metabolism in patients with active rheumatoid arthritis / B. G. Borzenko, T. N. Kuchnina, A. M. Gnilorybov, H. M. Bakurova // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2002. − Vol. 61 (Suppl. 1). − P. 70. *(Особисто здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів і написання статті).*
37. Influence of DMARDs on pyrimidine|adenosine synthesis in rheumatoid arthritis patients / A. M. Gnilorybov, B. G. Borzenko, T. N. Kuchnina, T. P. Khreschakova // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2003. − Vol. 62 (Suppl. 1). − P. 127. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих і написання статті).*
38. Effect of Leflunomide, Metotrexate and Dexamethasone on pyrimidine synthesis in adjuvant arthritis / A. M. Gnilorybov, B. G. Borzenko, T. N. Kuchnina, V. Y. Mikhaylichenko // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2003. − Vol. 62 (Supp l.1). − P. 382. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і виконано написання статті).*
39. Does the thymidine phosphorylase isoenzymes activity reflect tissue destruction and can it be used for the adequate control of inflammation in rheumatoid arthritis patients? / A. M. Gnilorybov, B. G. Borzenko, T. N. Kuchnina, T. P. Khreschakova // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2004. − Vol. 63 (Suppl. 1). − P. 144. *(Особисто здобувачем проведено обстеження хворих і виконано написання статті).*
40. Gnilorybov A. M. **Neuropeptides reflect disease activity and are useful for its monitoring in rheumatoid arthritis patients** / A. M. Gnilorybov, A. A. Zaplotnaya, V. A. Melekhina // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2005. − Vol. 64 (Suppl. III). − P. 560. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і виконано написання статті).*
41. Гнилорыбов А. М. **Базисная терапия ревматоидного артрита: новая стратегия подбора препаратов и контроля их эффективности /** А. М. Гнилорыбов: матеріали IV національного конгресу ревматологів України (м. Полтава, 18−21 жовтня 2005 р.). − К.: Зовнішторгвидав України, 2005. − С. 59.
42. Антицитокиновая терапия сочетания ревматоидного артрита с синдромом Шегрена ингибитором фактора некроза опухоли – инфликсимабом и базисным препаратом лефлуномидом / А. М. Гнилорыбов, Т. В. Звягина, Т. П. Хрещакова, А. Н. Нестеренко, В. В. Строкин, И. Л. Школьная // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – Т. 8, № 1. – С.34−35. *(Особисто здобувачем виконано аналіз отриманих результатів і написання статті).*
43. **Иммуноферментное обнаружение антител к циклическим цитрулинированным пептидам – новый тест ранней дианостики и контроля лечения ревматоидного артрита /** В. К. Гринь, Т. П. Хрещакова, А. М. Гнилорыбов, Е. Г. Ревякина: **м**атеріали IV національного конгресу ревматологів України (м.Полтава, 18−21 жовтня 2005 р.). − К.: Зовнішторгвидав України, 2005. − С. 60. *(Особисто здобувачем обгрунтовано обсяг обстеження і виконано написання статті).*
44. Gnilorybov A. M. **Proliferation index is simple and reliable biochemical method for monitoring of structure-modifying drugs effectiveness and for individualy controlled DMARDs therapy /** A. M. Gnilorybov, A. A. Zaplotnaya, B. G. Borzenko **//** Annals of the Rheumatic Diseases. − 2005. − Vol. 64 (Suppl III). − P. 460. *(Особисто здобувачем виконано статистичну обробку результатів і написання статті).*
45. **Allogenic stem cell transplantation delays structure degradation rate in adjuvant arthritis rats /** A. M. Gnilorybov, T. I. Shevchenko, A. A. Seleznev, A. G. Popandopulo, I. G. Postoliuk, V. Y. Mikhaylichenko **//** Annals of the Rheumatic Diseases. − 2005. − Vol. 64 (Suppl III). − P. 450. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і виконано написання статті).*
46. Нарушения метаболизма пуринов и системы оксида азота в патогенезе ревматоидного артрита / В. А. Толстой, Е. А. Гомозова, А. М. Гнилорыбов, М. В. Ермолаева // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, №2. – С. 148. *(Особисто здобувачем обгрунтовано обсяг методів дослідження).*
47. Neuropeptides substance P and neuropeptide Y in rheumatoid arthritis patients / V. K. Grin, A. M. Gnilorybov, A. A. Zaplotnaya, V. A. Melokhina, T. P. Khreshchakova: BSR Annual Meeting (Glasgow, 2-5 May 2006) // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. i91. *(Особисто здобувачем проведено аналіз результатів дослідження і виконано написання статті).*
48. Моделирование ревматоидного артрита на крысах для изучения эффективности терапии заболевания / А. М. Гнилорыбов, Т. Ю. Синяченко, В. А. Толстой, И. Н. Левада // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 124−125. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і виконано написання статті).*
49. Comparative assessment of DMARDs effectiveness in rats with adjuvant arthritis by new morphologic scoring system / V. K. Grin, A. M. Gnilorybov, A. A. Seleznev, I. G. Postolyuk, A. A. Zaplotnaya: BSR Annual Meeting (Glasgow, 2-5 May 2006) // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. i40. *(Особисто здобувачем сплановано експеримент і прийнято участь в розробці нової системи морфологічної оцінки ураження суглобів).*
50. Proliferation index and thymidine phosphorilase activity reflect joint destruction and usefull for monitoring of DMARDs therapy / A. M. Gnilorybov, B. G. Borzenko, T. P. Khreshchakova, A. A. Zaplotnaya, V. A. Melokhina: BSR Annual Meeting (Glasgow, 2-5 May 2006) // Rheumatology. – 2006. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. i55−i56. *(Особисто здобувачем виконано обстеження хворих і написання статті).*
51. Proliferation index – usefull tool of joint destruction monitoring in RA patients / A. M. Gnilorybov, V. K. Grin, B. G. Borzenko, T. P. Khreshchakova, V. A. Melokhina, A. A. Zaplotnaya // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2006. − Vol. 65 (Suppl. II). − P. 148. *(Особисто здобувачем проведено аналіз результатів дослідження і виконано написання статті).*
52. Neuropeptides correlate with disease activity in RA patients / V. K. Grin, A. M. Gnilorybov, V. A. Melokhina, T. P. Khreshchakova, A. A. Zaplotnaya // Annals of the Rheumatic Diseases. − 2006. − Vol. 65 (Suppl. II). − P. 622. *(Особисто здобувачем виконано написання статті).*

**АНОТАЦІЯ**

**Гнилорибов А. М. Обгрунтування індивідуальної патогенетичної базисної терапії та її ефективність у хворих на ревматоїдний артрит (клініко-експериментальне дослідження). − Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.12 − ревматологія. Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2008.

Дисертаційну роботу присвячено вирішенню актуальної наукової проблеми − покращенню якості лікування хворих на РА шляхом розробки і впровадження індивідуальної патогенетичної базисної терапії захворювання на основі вивчення нових механізмів патогенезу, виявлення предикторів сприятливого і несприятливого перебігу РА та розробки прогностичної моделі захворювання. При РА у більшості хворих відзначається виражене руйнування суглобів зі зменшенням суглобової щілини, появою великої кількості ерозій. Висока активність захворювання і структурні порушення в суглобах призводять до зворотних і незворотних функціональних порушень. Клініко-лабораторні, морфологічні і експериментальні дослідження на тваринах показують, що у патогенезі руйнування уражених суглобів при системних захворюваннях сполучної тканини велике значення надається порушенням обміну піримідинів (особливо співвідношенню анаболічного/катаболічного ізоферментів тимідинфосфорилази) і пуринів, імунологічним і біохімічним (процеси перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи) змінам, дисбалансу прозапальних і регуляторних цитокінів, порушенням синтезу деяких нейропептидів (речовина Р, нейропептид Y), змінам вегетативної регуляції організму хворих. Підвищення ефективності лікування хворих на РА можна досягнути шляхом індивідуалізації базисного лікування на підставі застосування запропонованої програми терапії, що базується на прогнозуванні агресивності перебігу захворювання і підборі адекватної схеми лікування. Ефективність нової технології лікування хворих на РА показана у хворих як з високим, так і з помірним ризиком структурного руйнування суглобів.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, патогенез, ферменти обміну піримідинів і пуринів, нейропептиди, прозапальні цитокіни, базисна терапія

**АННОТАЦИЯ**

**Гнилорыбов А. М. Обоснование индивидуальной патогенетической базисной терапии и ее эффективность у больных ревматоидным артритом (клинико-экспериментальное исследование). - Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 − ревматология. Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины, Донецк, 2008.

Диссертационная работа посвящена решению актуальной научной проблемы − улучшению качества лечения больных ревматоидным артритом (РА) путем разработки и внедрения индивидуальной патогенетической базисной терапии заболевания на основе изучения новых механизмов патогенеза, выявления предикторов благоприятного и неблагоприятного течения РА и разработки прогностической модели заболевания. Под наблюдением находились 192 пациента РА. Эксперимент проведен на 120 белых крысах линии Вистар с моделью системного аутоиммунного заболевания. У большинства больных (73,4%) отмечена III (DAS28>5,1) степень активности заболевания. При РА у многих больных отмечается выраженное разрушение суставов с уменьшением суставной щели и появлением множества эрозий. Высокая активность заболевания и структурные нарушения в суставах приводят к обратимым и необратимым функциональным нарушениям. Клинико-лабораторные, морфологические и экспериментальные исследования на животных показывают, что в патогенезе разрушения пораженных суставов при системных заболеваниях соединительной ткани большое значение принадлежит нарушению обмена пиримидинов (особенно соотношению анаболического/катаболического изоферментов тимидинфосфорилазы) и пуринов, иммунологическим и биохимическим (процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы) изменениям, дисбалансу провоспалительных и регуляторных цитокинов, нарушению синтеза некоторых нейропептидов (субстанция Р, нейропептид Y), изменениям вегетативной регуляции организма больных. Нейропептиды имеют определенные взаимосвязи с показателями клинической активности течения РА. Так, скорость появления новых эрозий на рентгенограммах в процессе базисного лечения в значительной мере определяется активностью ферментов синтеза пиримидинов, а не характером модифицирующего препарата. Нейропептиды крови связаны с продукцией ревматоидного фактора, антицитруллиновых антител и выраженностью функциональных нарушений, что свидетельствует о возможном участии изученных медиаторов нервной ткани в ревматоидном воспалении. Уровень нейропептидов синовиальной жидкости ниже сывороточного, а уровень фактора некроза опухоли значительно выше в синовиальной жидкости, что свидетельствует о его синовиальном происхождении. Предложенный биохимический индекс пролиферации (представляющий собой обратное соотношение изоферментов тимидинфосфорилазы) и катаболический изофермент тимидинфосфорилазы связаны с большинством показателей скорости рентгенологической деструкции. В эксперименте на модели системного аутоиммунного заболевания подтверждена гипотеза о связи активности энзимов синтеза пиримидинов с морфологическими проявлениями пролиферации суставов (в том числе при иммуногистохимическом исследовании с изучением уровня маркера пролиферации PCNA). Наилучшие структур-модифицирующие результаты у экспериментальных животных получены при лечении лефлуномидом и метотрексатом. При исследовании эффективности базисной терапии в клинике наилучшие результаты (структурная модификация и снижение активности) достигнуты в группах, которые получали лефлуномид, инфликсимаб и метотрексат. Разработаны модели прогнозирования результатов структур-модифицирующего лечения и снижения активности заболевания, которые позволили соответственно в 86% и 81% случаев точно прогнозировать ответ на лечение. Показатели прогноза ответа на лечение достоверно коррелируют с реальным торможением рентгенологической деструкции суставов. Повышение эффективности лечения больных РА достигнуто путем индивидуализации базисного лечения на основании применения предложенной программы терапии, которая базируется на прогнозировании агрессивности течения заболевания и подборе адекватной схемы лечения (“step-up” или “step-down”). Эффективность новой технологии лечения больных РА показана у пациентов как с высоким, так и с умеренным риском структурного разрушения суставов. При лечении больных РА по предложенной нами схеме индивидуализированной терапии с учетом активности тканевой пролиферации достигнуто повышение эффективности с 49% до 74%.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, патогенез, ферменты обмена пиримидинов и пуринов, нейропептиды, провоспалительные цитокины, базисная терапия

**ANNOTATION**

**Gnylorybov A. M. Individual pathogenetic disease-modifying antirheumatic drug therapy and its effectiveness in rheumatoid arthritis patients (clinical & experimental study). − A manuscript.**

The dissertation submitted for the Doctor of Medicine Degree in speciality 14.01.12 − rheumatology.- Donetsk National Medical University, the HM of Ukraine, Donetsk, 2008.

The dissertation is devoted to the actual scientific problem − to the improvement of treatment efficiency of rheumatoid arthritis (RA) patients by development (design) and introduction of individual pathogenetic basic therapy of RA which is based on study of novel pathogenetic mechanisms, detection of favourable and unfavourable RA course predictors and prognostic disease model development. In the majority of RA patients significant joint destruction with joint space narrowing, numerous erosions is found. High disease activity and joint structural disorders result in reversible and irreversible disfunction. Clinical, laboratory, morphological and experimental studies on RA animal models have shown that metabolism disorders of purines (especially anabolic/catabolic thymidine phosphorylase isoenzymes ratio) and pyrimidines, immunological and biochemical (lipids peroxidation and antioxidant system) changes, proinflammatory and regulatory cytokines imbalance, deranged synthesis of some neuropeptides (substance P, neuropeptide Y), vegetative disregulation participate in joint destruction in systemic connective tissue disorders. Therapy effectiveness increase may be achieved by individualization of basic treatment with the use of the proposed treatment program which is based on prognosis of aggressive disease course and therapy adjustment. New treatment technology may be recommended for patients either with high or with moderate risk of joint structural damage.

**Key words:** rheumatoid arthritis, pathogenesis, purines and pyrimidines metabolism enzymes, neuropeptides, proinflammatory cytokines, disease-modifying antirheumatic drug therapy

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДА – аденозиндезаміназа

ВАШ – суб'єктивна оцінка активності й оцінка болю (візуальна аналогова шкала)

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіографія

Е/Т – середня річна швидкість появи ерозій на рентгенограмах (від моменту персистування артриту)

Е/t – середня річна швидкість зміни кількості ерозій на рентгенограмі за методом Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ЗЩ/Т – середня річна швидкість звуження суглобової щілини на рентгенограмах за методом Шарпа (від моменту персистування артриту)

ЗЩ/t – середня річна швидкість зміни звуження суглобової щілини на рентгенограмі за методом Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ІГХ – імуногістохімія

ІП – індекс проліферації (біохімічний)

Лар/Т – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Ларсена (від моменту персистування артриту)

Лар/t – середня річна швидкість зміни числа Ларсена на рентгенограмі в порівнянні з попереднім візитом

МДА – малоновий діальдегід

н-ДНК – нативна ДНК

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

C-РП – С-реактивний протеїн

ТФ – тимідинфосфорилаза

ТФана – анаболічний ізофермент тимідинфосфорилази

ТФкат – катаболічний ізофермент тимідинфосфорилази

у.о. – умовні одиниці

ФНПα – фактор некрозу пухлини (туморонекротичний чинник)-α

ХМПЗ – протиревматичні засоби, що модифікують перебіг хвороби

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЧСС – частота серцевих скорочень

Ш/Т – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Шарпа у модифікації Ван дер Хейде від моменту персистування артриту

Ш/t – середня швидкість зміни числа Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ACCP – антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів

ACR − Американська Колегія Ревматологів

DAS – індекс активності хвороби (критерій, запропонований EULAR)

DAS28 – індекс активності хвороби (на основі 28-суглобового рахунку)

EULAR − Європейське Товариство Ревматологів

F – критерій Фішера

HAQ – індекс порушення функції за даними Анкети оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire − HAQ)

HAQ max – ступінь виразності функціональних порушень (за даними Стенфордської анкети здоров'я)

HF – спектральна щільність потужності за діапазоном високих частот

HLA – людський лейкоцитарний антиген

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

IP – індекс проліферації (біохімічний)

KW – непараметричний критерій Kruskall-Wallis (Крускала-Уолліса)

Lee індекс – оцінка функціональної спроможності хворих на артрит (опитувальник Lee)

LF – спектральна щільність потужності за діапазоном низьких частот

m – помилка середнього значення

М – середнє значення

Nar/T – середня річна швидкість звуження суглобової щілини на рентгенограмах за методом Шарпа (від моменту персистування артриту)

nLF – нормалізований показник LF

nHF – нормалізований показник HF

NO – оксид азоту

NPY – нейропептид Y

р – достовірність показника

PCNA – ядерний маркер проліферації клітин

r – показник кореляції

Sharp/T – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Шарпа в модифікації Ван дер Хейде від моменту персистування артриту

SP – субстанція (речовина) Р

SS – внутрішньогрупова дисперсія (квадрат сум)

TNFα – туморонекротичний чинник-α

TP – спектральна щільність загальної потужності серцевого ритму

VAS – суб'єктивна оцінка активності й оцінка болю (візуальна аналогова шкала)

VLF – спектральна щільність потужності за діапазоном дуже низьких частот

W – критерій Уїлкоксона

Wilks' лямбда – статистика лямбда Уїлкса

χ2 – критерій Хі-квадрат

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)