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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я**

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

## ОЛІЙНИК Олександра Ігорівна

УДК 616-07+616-08+616.517+616.72-002+616.36-002

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПСОРІАТИЧНОГО АРТРИТУ У ПОЄДНАННІ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ РЕАКТИВНИМ ГЕПАТИТОМ

14.01.02 – внутрішні хвороби

## АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Івано-Франківськ - 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор, академік АМН України

 **НЕЙКО Євген Михайлович,**

 Івано-Франківський державний медичний університет

 МОЗ України, кафедра факультетської терапії,

 завідувач кафедри

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **ВОЛОШИН Олександр Іванович**,

 Буковинський державний медичний університет

 МОЗ України, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб,

 завідувач кафедри

 доктор медичних наук, професор

 **ДУТКА Роман Ярославович**,

 Львівський національний медичний університет

 імені Данила Галицького МОЗ України,

 кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб,

 завідувач кафедри

Захист відбудеться ”11” квітня 2008 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України (76018, м.Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України (76018, м.Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7).

Автореферат розісланий ” 6 ” березня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор **О.І.Дєльцова**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Проблема лікування хворих на псоріатичний артрит (ПА) останнім часом набула суттєвого загальномедичного і соціального значення, що зумовлено істотним поширенням захворювання, швидким прогресуванням функціональних порушень суглобів та високими показниками непрацездатності (В.В. Бадокин, 2002; О.А. Бур’янов, В.П. Кваша, 2002; С.Г. Милевская, Г.И. Суколин, 1997). По важкості перебігу і наслідкам це захворювання наближується до ревматоїдного артриту (P. Rahman, E. Nguyen, 2001; D. Kane, M. Gogarty, 2004). ПА характеризується безперервно прогресуючим перебігом, призводить до деструкції кісткової тканини, внутрішньосуглобового остеолізу, формуванню анкілозів, що сприяє ранній втраті працездатності хворих і значному зниженню якості життя пацієнтів. Наявність псоріатичного процесу на шкірі, частіше генералізованого, посилює соціальну дизадаптацію хворих (Ю.Л. Корсакова, В.В. Бадокин, 2004). При ПА спостерігається зростання смертності в порівнянні з популяційною (у чоловіків на 59% і у жінок – на 65%). Ризик передчасної смерті вищий у хворих із високою клінічною та лабораторною активністю, наявністю ерозій, великою кількістю вживаних препаратів (D. Veale, O. Fitzgerald, 2002).

Сьогодні спостерігається тенденція до збільшення частоти вісцеральних проявів цього захворювання (ураження серця, нирок, лімфаденопатія, полінейропатія тощо) (В.В. Бадокин, 2004), а особливо печінки (С.Г. Милевская, Г.И. Суколин, 1997). Перебіг ПА часто супроводжується диспепсичними розладами, болючістю в правому підребір’ї, підвищенням активності печінкових ферментів. За даними різних авторів, порушення структурно-функціонального стану печінкової тканини реєструється в 50% хворих на ПА, що значно погіршує прогноз і призводить до летальних наслідків (С.Г. Милевская, Г.И. Суколин, 1997; О.О. Сизон, 2004; D.D. Gladman et al., 2005).

Проблема гепатопатій набула особливого звучання після широкого впровадження в клінічну практику неселективних інгібіторів циклооксигенази (В.Н. Коваленко, Ж.М. Высоцкая, О.П. Борткевич, 2003; Е.Л. Насонов, О.В. Лебедева, 1996), повільнодіючих препаратів, здатних модифікувати перебіг недуги, впливаючи на біохімічні процеси і структурні зміни суглобів при ПА (В.В. Бадокин, 2004; G. Provenzano et al., 2004; G.P. Aithal et al., 2004).

Механізми прогресування неспецифічного реактивного гепатиту (НРГ) у хворих на ПА остаточно не встановлені, не з’ясовано основні чинники ризику, відтак не розроблено методів профілактики і лікування цього стану. Маніфестація клінічних ознак НРГ, його ускладнень у хворих на ПА призводять до формування синдрому взаємного обтяження, суттєво знижуючи якість життя пацієнтів, погіршуючи клінічну симптоматику, ускладнюючи лікування і зменшуючи його ефективність.

Відсутність комплексних досліджень по проблемі перебігу, діагностики і лікування НРГ, асоційованого з ПА, визначили необхідність виконання даного дослідження, його актуальність і мету.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Івано-Франківського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідної роботи “Розробка нових методів діагностики та лікування нейродерматозів, псоріазу та поєднаної урогенітальної інфекції” (№ держреєстрації 0104U008450). Дисертант є одним із виконавців даної НДР.

**Мета дослідження.** На основі вивчення клініко-патогенетичних особливостей перебігу неспецифічного реактивного гепатиту у хворих на псоріатичний артрит, дослідження ролі порушень імунного гомеостазу, розробити диференційовані способи лікування різних варіантів обох патологічних станів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-синдромологічні особливості ПА в сучасних умовах. Оцінити роль окремих чинників (активність патологічного процесу, стадія та варіант хвороби, її тривалість, вік хворих) у прогресуванні недуги та виникненні ускладнень із боку внутрішніх органів.
2. Дослідити особливості перебігу НРГ та функціональний стан печінки у хворих на ПА, враховуючи різні варіанти перебігу недуги.
3. Вивчити роль перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у прогресуванні ПА і НРГ та можливі шляхи їх медикаментозної корекції.
4. Встановити особливості дисбалансу продукції цитокінів у патогенезі імунних перетворень при ПА та НРГ.
5. Розробити диференційовані підходи до корекції виявлених порушень імунного дисбалансу, анти- та прозапальних систем, патології функціонального стану печінки у хворих на ПА.

**Об’єкт дослідження:** 120 хворих на ПА, із них 64 хворі на НРГ та 30 хворих на вульгарний псоріаз.

**Предмет дослідження:** механізми виникнення, діагностика та лікування основних клінічних проявів НРГ та ПА.

**Методи дослідження:** Клінічне обстеження хворих; оцінка стану цитокінової системи за показниками продукції прозапальних - фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), протизапальних - інтерлейкін-10 (ІЛ-10) цитокінів імуноферментними стандартизованими методами; систем АОЗ і ПОЛ шляхом дослідження активності церулоплазміну, насиченості трансферину залізом, вмісту в сироватці крові малонового диальдегіду і дієнових кон’югатів; вивчення стану хрящової тканини шляхом оцінки вмісту у сироватці крові агрекану; вивчення функціонального стану печінки з використанням клінічних, біохімічних методів, метацитинового дихального тесту.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено особливості виникнення НРГ у хворих на ПА. Функціональні порушення печінки пов’язані з виникненням стійкого запального синдрому у хворих на ПА, тривалим використанням протизапальних та хворобомодифікуючих препаратів, взаємозв’язані з порушенням системи ПОЛ та АОЗ, дисбалансом цитокінової продукції. Доведено, що функціональний стан печінки змінюється, більшим чином, у хворих із високим ступенем активності запального синдрому, що проявляється порушеннями функціональної здатності мембран гепатоцитів, дезінтоксикаційної, енергетичнозабезпечуючої та білковосинтезуючої функції печінки.

Доповнено концепцію патогенезу ПА з урахуванням розбалансування цитокінової системи з підвищеною продукцією прозапальних (ФНП-α) цитокінів, зниженою продукцією протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у взаємозв’язку з активацією процесів ліпопероксидації і виснаженням антиоксидантних резервів організму.

Дістало подальший розвиток вчення про провідну роль у патогенезі ПА запального синдрому, активації ПОЛ з одночасним виснаженням АОЗ організму, патології мікроциркуляції, активації автоімунних процесів.

Доведено, що при ПА прозапальні цитокіни, закрема, ІЛ-6, здійснюють функцію індукторів ферментів гострої фази запалення, є активними профібротичними агентами, які сприяють вісцералізації патологічного процесу. Встановлено, що ФНП-α є важливим прозапальним агентом, підвищена продукція якого при ПА ускладнює перебіг захворювання. Виявлений корелятивний зв’язок між рівнем ФНП-α у сироватці крові і ступенем активності запального синдрому дозволяє використовувати визначення цього цитокіна як маркера запалення при ПА.

Уперше розроблено диференційований підхід до лікування різних варіантів ПА, враховуючи функціональний стан печінки з включенням до комплексної терапії зинаксину та глутаргіну.

**Практичне значення одержаних результатів** визначається тим, що розроблені нові критерії оцінки важкості перебігу ПА за показниками змін у цитокіновій системі, у взаємозв’язку з активацією ПОЛ та виснаження АОЗ організму, що сприяє підвищенню якості діагностики захворювання. Визначено фактори ризику щодо виникнення патології печінки у хворих на ПА та методи її раннього діагностування.

Розроблено і апробовано диференційовані підходи до лікування ПА з урахуванням функції печінки. Хворим на ПА у поєднанні з НРГ рекомендовано призначення глутаргіну, а пацієнтам із дисбалансом цитокінової системи рекомендовано застосування зинаксину.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів: ревматологічних відділень Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, Центральної міської клінічної лікарні, стаціонарного відділення обласного клінічного дерматовенерологічного диспансеру, в роботу ревматологічних кабінетів поліклінік №2, №3 міста Івано-Франківська.

Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі на терапевтичних кафедрах Львівського національного медичного університету ім.Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, Івано-Франківського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача** полягає у виборі напрямку, об’єму і методів дослідження, у формулюванні мети та завдань роботи, детермінації контингенту контрольної та дослідної груп. Основним є внесок автора в проведення клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Особистий внесок автора полягає також у розробці всіх положень концепції патогенезу псоріатичного артриту та неспецифічного реактивного гепатиту на його тлі та диференційованих підходів до лікування різних варіантів хвороби. Автором особисто сформована база даних, проведена статистична обробка результатів дослідження, узагальнені результати роботи, оформлена робота. Провідною є також участь автора в підготовці результатів досліджень до публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та результати науково-дослідницької роботи оприлюднені на XІ Конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Полтава-Київ, 2006), науково-практичній конференції „Актуальні проблеми в клінічній медицині” (Київ, 2006), науково-практичній конференції з міжнародною участю „Хвороби печінки в практиці клініциста” (Харків, 2007), Пленумі правління Асоціації ревматологів України „Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні захворювання” (Київ, 2007).

**Публікації.** За темою роботи опубліковано 10 наукових праць, із них 4 статті (3 – одноосібні) у виданнях, рекомендованих ВАК України, 4 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, 2 раціоналізаторські пропозиції.

**Обсяг і структура дисертації.**  Робота написана українською мовою. Матеріали дисертаційної роботи викладені на 189 сторінках друкованого тексту, з них основний текст займає 158 сторінок. Робота складається зі вступу, огляду літератури, описання об’єкту і методик дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаної літератури (245 джерел, із них 118 кирилицею, 127 - латиницею). Робота ілюстрована 42 таблицями, 12 малюнками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал та методи дослідження.** У роботі наведені результати клініко-лабораторного обстеження 120 хворих на ПА, які перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному та гастроентерологічному відділеннях Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, ревматологічному відділенні центральної міської клінічної лікарні м.Івано-Франківськ, стаціонарному відділенні обласного клінічного дермато-венерологічного диспансеру та клініки ІФДМУ. Паралельно була обстежена група з 30 осіб хворих на вульгарний псоріаз та група здорових осіб у кількості 20 чоловік.

Клінічні динамічні спостереження за хворими проводились упродовж 2003-2007 років. Огляд хворих із клінічною оцінкою їх стану, лабораторними і інструментальними дослідженнями проводили під час їх стаціонарного лікування та через 1 місяць від початку лікування.

Серед хворих на ПА було 47 (39,2%) жінок і 73 (60,8%) чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 21 до 76 років і в середньому становив 44,57±0,99 роки. Тривалість захворювання до 2 років діагностована в 14 пацієнтів (11,7%), до 5 років – у 45 (37,5%), більше 5 років – у 61 (50,8%) хворих. Мінімальна ступінь активності патологічного процесу встановлена в 77 обстежених (64,2%), середня – у 33 (27,5%), максимальна – у 10 (8,3%).

І рентгенологічна стадія захворювання виявлена в 20 осіб (16,7%), ІІ – у 89 (74,2%), ІІІ – у 11 (9,1%) хворих на ПА). Псоріатичні висипання передували артриту в 101 особи (84,2%), артрит передував псоріазу чи розвивався з ним одночасно в 19 осіб (15,8%). Тривалість захворювання в обстежених хворих коливалась від 1 до 26 років. Середня тривалість захворювання (від маніфестації больового синдрому) складала 7,5±0,5 роки. У обстеження не включали пацієнтів із перенесеними в анамнезі вірусними гепатитами В і (або) С, зловживанням алкоголем та контактом із хімічними речовинами.

Для досягнення мети та вирішення завдань, поставлених у роботі, ми розділили обстежених хворих на ПА на окремі 3 клінічні групи в залежності від призначеної схеми лікування. Хворі на ПА І групи у складі 40 осіб отримували хворобомодифікуючу терапію згідно рекомендацій В.М.Коваленка (2005). Основою даного лікувального комплексу став метотрексат у дозі 7,5-10мг на тиждень. У зв’язку з тим, що пацієнти поступали в стаціонар із явищами загострення запального процесу, ми призначали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Із цією метою до призначеної схеми приєднували диклофенак-натрію в дозі 150 мг на добу. Разом із цим, усім пацієнтам І групи було призначено курс фізіотерапевтичних процедур (при мінімальній активності патологічного процесу).

Другу групу спостереження склали 40 хворих на ПА, які на тлі хворобомодифікуючої терапії отримували зинаксин (виробництва фармацевтичної компанії „Ferrosan A/S” Данія, номер реєстрації 08.03/07206 від 01.08.2003року), 1 капсула якого містить 150 мг екстракту імбиру (Zingiber officinale) та 15мг екстракту альпінії (Alpinia galanga). Зинаксин призначали по 1 капсулі двічі на день (вранці і ввечері) протягом 1 місяця.

Третю групу спостереження склали 40 хворих на ПА, які на фоні базисного лікування метотрексатом отримували гепатопротекторний препарат глутаргін (L-аргініну-L-глутамат фармацевтичної компанії “Здоров’я”, Харків, №UA/4022/02/01 від 23.01.2006 року) у дозі 2,0 г у 150мл ізотонічного розчину натрію хлориду довенно 1 раз на день протягом 5 днів із поступовим переходом на 2 таблетки 3 рази на день протягом 1 місяця. Стан хворих оцінювали при поступленні в стаціонар, на 15-й день лікування та через 1 місяць від початку терапії.

Ефективність застосованих методів лікування оцінювали в залежності від клінічного варіанту ПА за наступними критеріями: динамікою клініко-функціональних тестів, впливом на стан ПОЛ та систему АОЗ, впливом на основні показники запального синдрому.

Діагноз ПА виставляли на основі уніфікованих діагностичних критеріїв, запропонованих у 2006 році міжнародною групою дослідників CASPAR (Taylor W., 2006). Використовували класифікацію ПА, рекомендовану в 2003 році для клінічного застосування робочою групою з Асоціацій ревматологів та ортопедів-травматологів України (Коваленко В.М., 2004).

Протокол обстеження хворих на ПА поєднував визначення наступних клініко-функціональних тестів, які дозволяли оцінити стан суглобів, ступінь суглобової декомпенсації, а також дієвість проведеного лікування: суглобовий індекс за Річі (1968) у модифікації П.Лі з співавт. (1975), альгофункціональний індекс Лекена, візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), потреба в НПЗП.

Усім хворим проводили рентгенографію уражених суглобів у двох проекціях за стандартною методикою для встановлення рентгенологічної стадії ПА. Обстеженим пацієнтам визначали загальний аналіз крові з підрахунком кількості еритроцитів, лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), маркери системного запалення (С-реактивний білок, серомукоїд, сіалові кислоти), лабораторні маркери функції нирок (креатинін, сечовина) загальновідомими методиками. Окрім лабораторних використано інструментальні методи обстеження: електрокардіографію, УЗД органів черевної порожнини та нирок.

Діагноз НРГ виставляли на основі методичних рекомендацій виданих у 2000 році Інститутом терапії АМН України (Бабак О.Я.,2000). Критеріями включення хворих на ПА у групу спостереження були тривалість захворювання печінки більше 6 місяців, наявність клініко-лабораторних і ультразвукових доказів ураження печінки.

Для оцінки функціонального стану печінки у обстежених хворих визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ-глутамілтранспептидази (ГГТ) та печінковоспецифічного (органоспецифічного) фермента, активність якого виключно виявляється в печінці - аргінази (И.И.Дегтярева, 2000). Вміст аргінази в плазмі крові визначали за методом Сніпачо в модифікації В.А.Храмова і Г.Г.Листопад (1973), реактивами ”Lahema” (Чехія), на фотоелектрокалориметрі КФК-2НП. Виразність синдрому внутрішньопечінкового холестазу оцінювали за активністю лужної фосфатази (ЛФ), вмісту холестерину, тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, поширення внутрішньожовчевих протоків за результатами УЗД.

Детоксикаційну функцію печінки оцінювали за допомогою інфрачервоного аналізатора “Iris” фірми Wagner (Німеччина), в якому використовується інфрачервона ізотопна спектроскопія. Результати дослідження оцінювали на підставі сумарної кількості видиху 13СО2 наприкінці 120 хвилини, який утворювався при перетворенні 13С-метацетину завдяки процесу диметилювання до парацетамолу та 13СО2, інтенсивність елімінації якого через легені з видихуваним повітрям дозволяє судити про функціональний стан мікросомальних ензимних систем гепатоцитів.

Для вивчення стану ПОЛ та АОЗ при ПА визначали активність головних антиоксидантів плазми - церулоплазміну та трансферину. Активність церулоплазміну та насичення трансферину залізом у сироватці крові хворих визначали за методом Г.О.Бабенка (1999). Визначення сироваткового рівня дієнових кон'югатів проводилось за спектрофотометричною методикою В.Б.Гаврилова та співавт (1988). Вміст малонового альдегіду досліджували за методикою Т.Л.Темирбулатова, С.А.Селезнева (1988).

Для оцінки кількісних змін деяких цитокінів та їх ролі у виникненні, прогресуванні та прогнозі ПА та НРГ, ми визначали вміст у сироватці крові ІЛ-10, ІЛ-6 та ФНП-α імуноферментним методом ELISA з використанням наборів реагентів Diaclone (Франція) (IЛ-10, IЛ-6) та HyCultbiotechnology (ФНП-α) (Голандія) у сандвіч варіанті відповідно до інструкції.

Із метою встановлення інтенсивності перебігу деструктивних процесів у суглобовому хрящі проводили визначення концентрації агрекану як найголовнішого компонента хрящового матриксу за допомогою набору “Biosource RG Easia kit” (Бельгія). Імуноферментні дослідження проведено на імуноферментному аналізаторі “State Fax 303 Plus” (Awareness Technology Inc.) на базі акредитованої міжкафедральної науково-практичної лабораторії імуноферментного аналізу Івано-Франківського державного медичного університету.

Для об’єктивного судження про ступінь вірогідності результатів дослідження застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу отриманих результатів на персональному комп’ютері Pentium-III із використанням статистичних програм STATISTICA 5,0 та Micosoft Excel.

Протокол обстеження хворих був затверджений на спільному засіданні адміністрації обласної клінічної лікарні та співробітників кафедри факультетської терапії. Протокол складений відповідно до основних принципів Хельсінскої декларації по біомедичним дослідженням (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї в Гонконзі (вересень, 1989 р.), в яких людина виступає їх об’єктом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Суглобовий синдром в обстежених пацієнтів характеризувався різноманітністю проявів – від поліартралгій до важких деформацій із явищами анкілозів. Больовий синдром у суглобах коливався у своїй інтенсивності від незначного чи помірного, але стійкого, до досить вираженого з періодами повного знерухомлення. Біль переважно носив несиметричний характер, із переважною локалізацією в суглобах кистей та стоп, рідше – у великих суглобах. Стійкими проявами суглобового синдрому були ранкова скутість (понад 1 годину) та обмеженість рухів у суглобах.

Слід відмітити, що при тривалості ПА більше 5 років у суглобах виникають деструктивні зміни, що в ряді випадків веде до анкілозів. Зокрема, повна втрата рухомості в дрібних суглобах кистей виявлена нами в 24 обстежених хворих (20,0%). У 41 хворого виявлено явища синовіїту, із них у 10 пацієнтів був діагностований синовіїт колінних суглобів, що вимагало проведення лікувально-діагностичної пункції.

Для визначення ступеня суглобової декомпенсації та клінічної оцінки стану суглобів серед хворих на ПА ми проводили вивчення суглобового, больового та запального індексів за Ritchie у модифікації P.Lee (1975). Больовий індекс у хворих на ПА - 38,25±2,26 балів, суглобовий - 56,44±3,85 бали, запальний - 26,04±1,52 бали. Виявлено пряму кореляційну залежність між вираженістю даних показників та ступенем активності ПА (r=0,98).

Із метою з’ясування особливостей метаболізму хрящової тканини у хворих на ПА визначали концентрацію в сироватці крові продукту деградації хрящового позаклітинного матриксу – агрекану. У хворих на ПА концентрація агрекану в сироватці крові була вірогідно вищою, ніж у здорових добровольців: 157,63±7,5 нг/мл і 98,41±4,3 нг/мл відповідно (р<0,001). Значення концентрації агрекану були значно варіабельні, що спонукало нас до індивідуального аналізу результатів обстеження хворих і виявлення основних тенденцій розвитку ПА.

Встановлено, що загалом у жінок, хворих на ПА, концентрація агрекану в сироватці крові (165,17±4,4 нг/мл) вища, ніж у чоловіків (142,35±5,7 нг/мл; р<0,05). Виявлено вірогідні відмінності концентрації агрекану у хворих із різними варіантами перебігу захворювання. Так, у разі поліартикулярного ураження (ревматоїдоподібний варіант) вміст агрекану в сироватці крові становив 182,36±2,5 нг/мл, моноартикулярного ураження (асиметричний олігоартрит, артрит дистальних міжфалангових суглобів) – 143,58±5,2 нг/мл (р<0,05). Зі збільшенням кількості уражених суглобів зростала концентрація агрекану в сироватці крові, про що свідчив тісний кореляційний зв’язок між цими показниками (r=0,79; p<0,001). Отримані результати дозволяють пропонувати визначення вмісту агрекану в сироватці крові як об’єктивний метод оцінки ступеня порушення хрящового метаболізму, вираженості деструктивних процесів у суглобовому хрящі та клінічних особливостей перебігу хвороби.

Для всебічного вивчення впливу різних варіантів перебігу ПА на якість життя пацієнтів нами використано дві шкали: індекс EuroQol-5D та індекс СМАОЗ. Встановлено, що обидва індекси вказують на вагоме погіршення якості життя хворих на ПА.

Для вивчення глибини порушень ПОЛ проведено оцінку вмісту первинних та вторинних продуктів цього патологічного процесу в сироватці крові хворих на ПА. Результати дослідження вказували на вірогідне зростання середнього рівня МА у групі хворих на ПА у порівнянні зі здоровими донорами на 96,6% (р<0,01). При ПА спостерігалося також вірогідне зростання вмісту ДК у порівнянні з контролем у 2,16 рази, причому вищий за норму рівень ДК діагностовано у 97,3% хворих. Особливо різко зростають рівні ДК та МА при високому ступеневі активності захворювання, при гострому варіанті ПА та при виникненні НРГ. Одержані результати вказують, що продукція МА та ДК прогресивно зростає зі збільшенням тривалості недуги.

Отримані дані відображають різну ступінь активності вільнорадикальних процесів у залежності від особливостей перебігу та тривалості ПА. Зменшення концентрації МА у сироватці крові хворих із тривалим перебігом ПА, мабуть, пов’язано з вичерпанням субстрату ПОЛ або заміною легкоокислюваних жирних кислот на інші жирні кислоти, які важко піддаються ПОЛ.

Разом із тим, активація ПОЛ не в останню чергу пов’язана зі зниженням активності системи АОЗ. Встановлено, що активність церулоплазміну (Цп) серед хворих на ПА складає 35,38±4,42 ум.од., що вище від здорових донорів на 80,1%. Активація Цп вказує на компенсаторну, захисну реакцію організму внаслідок зниження активності антиоксидантних резервів організму. У даному випадку Цп виступає як скавенджер вільних радикалів. Його активність пропорційна кількості вільних радикалів у сироватці крові. Рівень цього металопротеїну змінюється залежно від ступеня активності патологічного процесу і є найвищим при максимальній активності ПА та при супутньому НРГ. Насиченість трансферину залізом (Тф) у хворих на ПА вірогідно нижча за середній рівень у контрольній групі в 2,0 рази. У даному випадку досліджуваний показник із збільшенням активності запального компоненту недуги та при приєднанні НРГ регресивно знижується.

Зміни в системі АОЗ відображають системні патогенетичні зсуви при ПА, а не вказують на особливість тієї чи іншої її форми. Підтвердженням цього слугує той факт, що при збільшенні тривалості захворювання активність АОС прогресивно знижується і, навіть, при максимальному загостренні недуги напруженість антиоксидантних резервів організму залишається мінімальною.

Із метою встановлення структурно – функціональних порушень печінкової тканини при ПА ми провели обстеження 120 хворих на ПА. Після детального клініко-біохімічного та інструментального обстеження пацієнтів діагноз НРГ було встановлено у 64 хворих на ПА (53,3%).

Клінічне обстеження пацієнтів із ПА та збирання анамнезу виявило значну кількість скарг із боку шлунково-кишкового тракту та патологію печінки. Аналіз цих скарг і об’єктивних даних дозволив встановити їх залежність від активності перебігу запального процесу. Серед скарг домінували скарги на гіркоту в роті, нудоту, важкість у правому підребір’ї та шкірний свербіж.

У хворих на ПА, які отримували стандартну терапію, спостерігалось незначне підвищення показників активності АЛТ, АСТ. Це зростання активності АСТ, АЛТ пояснюється нами як неспецифічна реакція на дію гіпоксії та гіпоксемії, пошкодження мембран гепатоцитів як власне псоріатичним процесом, так і прийомом НПЗП, виражений ендотоксикоз, падіння енергетичних процесів у клітинах. Рівень ГГТ та ЛФ утримувався в межах здорових осіб. Загальний холестерин був значно підвищений, що характерно для псоріазу, а прийом метотрексату на його рівень практично не впливав.

Особливо увагу привернув до себе фермент аргіназа, активність якого вказує на детоксикаційну функцію печінки. В обстежених нами хворих на ПА спостерігалось вірогідне зниження активності цього ензиму. Даний факт можна пояснити самою природою псоріазу, при якому токсичні зміни є притаманними для цієї хвороби.

Із метою визначення ступеня ураження печінки використано високочутливий, неінвазивний, діагностично-інформативний метод – 13С-метацетиновий дихальний тест (МДТ) у 120 хворих на ПА. Цей метод дає можливість кількісного визначення змін із боку печінкового мікросомального окислення через систему цитохрому Р-450, яка відображає детоксикаційну функцію печінки. Кумулятивна доза є одним із основних показників, що використовуються для оцінки функціональної активності гепатоцитів. Нами визначались величини кумулятивної дози за період 120 хвилин і порівнювались із нормальними показниками за результатами контрольної групи.

У всіх обстежених групах хворих на ПА показники МДТ нижчі, ніж у практично здорових осіб. Середні показники МДТ в контрольній групі здорових дорівнювали – 26,37±1,29%, у хворих на ПА, які до початку спостереження приймали НПЗП – 17,23±0,6%. У хворих на ПА, яким призначали базисне лікування метотрексатом, середні показники МДТ становили 13,9±0,57%. Найбільш помітні відхилення від нормативних показників кумулятивної дози (26,37±1,29) спостерігалися нами в групі пацієнтів із ПА високої активності 11,68±0,6 із високим ступенем вірогідності між ними (p<0,001). Таким чином, кумулятивна доза відображає ступінь ураження печінки, причому найбільш виразно змінюється ця величина у хворих на ПА із середньою та високою активністю запального процесу.

Гіпоксія та ішемія, токсичне ураження печінки і хронічне запалення знижують елімінацію цитокінів, призводячи до підвищення їх концентрації в крові і системного впливу на організм. Тому ми комплексно оцінили рівень деяких цитокінів, біохімічні показники дисфункції печінки, з’ясовуючи особливості перебігу ПА, а саме: роль ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП-α в патогенезі ПА та НРГ, який виникає на його тлі.

Рівень ІЛ-10 у сироватці крові хворих на ПА вірогідно знижується в порівнянні зі здоровими донорами (6,12±1,71 пг/мл проти 19,45±2,09 пг/мл) (р < 0,05). У зв’язку з тим, що продукція ІЛ-10 безпосередньо пов’язана з виникненням запалення, його рівень дуже чутливий до вираженості запальних змін при ПА. Встановлено зворотній кореляційний зв’язок між ступенем активності запального синдрому при ПА та рівнем ІЛ-10 (r=-0,71, p<0,05) відповідно.

Залежність продукції ІЛ-10 від ступеня активності запального процесу та зворотній кореляційний зв’язок із прозапальними цитокінами вказують на їхні протизапальні властивості. Водночас, мінімальний синтез цих цитокінів при швидкопрогресуючому варіанті недуги вказує на те, що при такому перебігу захворювання провідне місце належить потужній активації флогістичних механізмів із одночасним пригніченням антизапальних структур. Високий вміст даних цитокінів веде до активації гуморального імунітету з утворенням автоантитіл та їх фіксації на органах-мішенях.

Одним із найбільш чутливих маркерів активності запального синдрому виступає ФНП-α. Нами встановлено, що рівень ФНП-α у сироватці крові хворих на ПА є вищим за донорський (47,65±4,39 пг/мл проти 28,42±3,12 пг/мл) (р<0,05). Виявлено сильний корелятивний зв’язок між ступенем активності ПА, супутнім НРГ та рівнем ФНП-α (r=0,75; p<0,01). Найвищих значень його рівень досягає при максимальній активності запалення, швидкопрогресуючому варіанті хвороби та при приєднанні НРГ.

Таким чином, ФНП-α є важливим прозапальним агентом, підвищена продукція якого при ПА ускладнює перебіг захворювання. Виявлений корелятивний зв’язок між рівнем ФНП-α та ступенем активності запального синдрому дозволяє використовувати визначення цього цитокіна в якості маркера запалення при ПА та предиктора виникнення НРГ у таких пацієнтів. Синергічно з ФНП-α діє ІЛ-6 і так само провокує численні запальні ефекти. У всіх обстежених хворих спостерігали суттєву гіперцитокінемію, яка корелювала з важкістю перебігу недуги і визначала виразність синдрому загальної системної відповіді.

Водночас, нами встановлено, що ПА характеризується більш вираженим дисбалансом цитокінової продукції, ніж класична форма псоріазу. Вочевидь, зниження рівня ІЛ-10 та підвищення рівня ІЛ-6 і ФНП-α при класичному перебігові псоріазу є несприятливою прогностичною ознакою.

У дослідженні проведено аналіз ефективності різних засобів патогенетичної терапії ПА в залежності від варіанту хвороби. Введення метотрексату до складу комплексного лікування викликає посилення протизапального ефекту на основні маніфестації суглобової патології, починаючи з кінця першого місяця лікування. Метотрексат посилює протизапальну спрямованість комплексної терапії ПА та володіє власним протизапальним ефектом. Власне саме цим фактом слід пояснити те, що в 21,7% пацієнтів виникали явища загострення суглобової патології, що вимагало повторного призначення НПЗП.

Протизапальна дія зинаксину підтверджується даними лабораторних досліджень. На тлі прийому зинаксину спостерігається зниження ШОЕ та гострофазових показників запалення. Разом із тим, у групі хворих, які отримували зинаксин на тлі базисної терапії, вірогідного відновлення запальних стигматів суглобової патології через 1 місяць не виявлено.

Вищеперелічені факти вказують на те, що зинаксин підтримує протизапальну спрямованість комплексної терапії ПА та володіє власним помірним протизапальним ефектом.

Антиоксидантний ефект хворобомодифікуючої терапії є запізнілим і пояснюється переважною дією НПЗП у перші тижні лікування. Після відміни НПЗП антиоксидантний ефект терапії поволі нівелюється. Антиоксидантний ефект метотрексату на тлі базисної терапії проявляється в достатній мірі тільки при їх тривалому призначенні. Аналогічно змінюються процеси ПОЛ під впливом зинаксину.

Встановлено, що різні види терапії по-різному впливають на продукцію ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-10. Зокрема, у перші два тижні лікування спостерігається зниження рівня протизапальних цитокінів у всіх групах спостереження. Це пояснюється протизапальним ефектом всього лікувального комплексу, що призначався в стаціонарі. У наступні 2 тижні зинаксин мав найбільш виражений імунотропний ефект.

Отримані дані вказують, що зинаксин володіє вираженим тривалим ефектом щодо пригнічення продукції ФНП-α. Ми прослідкували в динаміці рівень цього цитокіну через 1 місяць прийому зинаксину на тлі базисної терапії. Як засвідчили отримані нами дані, через цей час лікування продукція ФНП-α є вірогідно нижчою, ніж до початку терапії.

Таким чином, лікування ПА і НРГ, який його супроводжує, складає актуальну проблему сучасної внутрішньої медицини. Особливість лікування обумовлена складними патогенетичними механізмами виникнення хвороби та невисокою ефективністю медикаментозної терапії. Використання в якості базисної терапії ПА меторексату дозволяє пригальмувати швидкість розвитку ерозивних змін із боку хрящової тканини, зменшити активність прозапальних цитокінів при одночасному збільшенні активності антизапальних, подовжити ремісію, покращити якість життя пацієнтів. Проте, швидкість отримання терапевтичного ефекту метотрексату досягається повільно, його призначення супроводжується ризиком виникнення побічних ефектів. Для лікування загострень ПА не достатньо монотерапії метотрексатом, що вимагає додаткового призначення НПЗП чи інших протизапальних середників.

Приєднання до комплексної терапії ПА зинаксину дозволяє посилити протизапальну спрямованість лікування за рахунок пригнічення утворення ФНП-α, збільшити хондропротекторний ефект терапії, зменшити потребу в НПЗП, покращити якість життя пацієнтів, попередити гепатотоксичні прояви лікування.

При виникненні в пацієнтів ознак НРГ необхідним є приєднання до лікувальної схеми глутаргіну. Така комбінація дозволяє досягнути виразного гепатопротекторного ефекту, підвищити детоксикаційну функцію печінки, зменшити гепатотропні ефекти метотрексату та НПЗП, сповільнити цитокінові прозапальні реакції.

**ВИСНОВКИ**

У роботі представлено теоретичне узагальнення і нові підходи до вирішення наукового завдання, що виявляється у вивченні клініко-патогенетичних особливостей запального синдрому, цитокінової продукції, процесів ПОЛ на тлі порушень антиоксидантних систем, функціонального стану печінки у хворих із поєднаним перебігом ПА та НРГ і обґрунтуванні на підставі цього доцільності застосування зинаксину та глутаргіну на тлі базисної терапії.

1. Перебіг ПА в поєднанні з НРГ супроводжується погіршенням клінічної симптоматики суглобового синдрому - збільшення запального, больового, суглобового індексів, погіршенням якості життя; більш виразними проявами шкірного синдрому. При цьому спостерігається погіршення стану хрящової тканини, що проявляється вірогідним зростанням рівня продукту деградації хрящового позаклітинного матриксу - агрекану в сироватці крові на 60,2% (р<0,05). Рівень агрекану корелює з важкістю суглобового синдрому, визначення вмісту агрекану в сироватці крові є об’єктивним методом оцінки ступеня порушення хрящового метаболізму, вираженості деструктивних процесів у суглобовому хрящі та клінічних особливостей перебігу хвороби
2. У 53,3% хворих на ПА спостерігається порушення функції печінки з розвитком НРГ, частіше у хворих із важким перебігом псоріазу та швидко прогресуючим ПА. Виразність клінічних проявів НРГ корелює з числом псоріатичних бляшок та кількістю і важкістю проявів ПА. У клініці НРГ превалюють диспепсичні та астено-вегетативні прояви. Виникнення загострення НРГ у 27 (22,5%) пацієнтів передувало атакам ПА.
3. Вірогідним маркером патології печінки на ранніх стадіях НРГ є зниження вмісту аргінази на 37,3% (р <0,05). Ще більш інформативним для виявлення патології печінки на доклінічній стадії є зменшення кумулятивної дози 13С-метацетинового дихального тесту, що вказує на порушення детоксикаційної функції печінки.
4. Перебіг НРГ та ПА супроводжується активацією ПОЛ і пригніченням систем АОЗ. Найбільш виражені патологічні зміни в системах ПОЛ-АОЗ спостерігаються при високій активності запального синдрому, тривалості захворювання більше 5 років, у пізніх стадіях ПА та при порушеній функції печінки. Антиоксидантні системи організму при ПА працюють із меншою напруженістю, особливо при тривалому перебігу хвороби. Корекція зазначених змін повинна складати важливу компоненту терапії ПА в поєднанні з НРГ.
5. Основними показниками прогресуючого перебігу ПА та неспецифічного реактивного гепатиту є гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-α. При такій комбінації патологій діагностується зростання продукції ФНП-α на 95,1%, при одночасному збільшенні продукції іншого прозапального цитокіну ІЛ-6 (р<0,05). Виявлений кореляційний зв’язок між рівнем ФНП-α і ІЛ-6 та ступенем активності запального синдрому дозволяє використовувати визначення цих цитокінів в якості маркерів запалення при ПА та НРГ. Встановлено зворотню залежність рівня ІЛ-10 від ступеня активності запального процесу та зворотний кореляційний зв’язок із прозапальним цитокіном ФНП-α.
6. Використання в якості базисної терапії ПА метотрексату дозволяє пригальмувати швидкість розвитку ерозивних змін із боку хрящової тканини, зменшити активність прозапальних цитокінів при одночасному збільшенні активності антизапальних, подовжити ремісію, покращити якість життя пацієнтів. За результатами дослідження зинаксин модифікує імунний статус хворих на ПА, посилює протизапальну спрямованість лікування, стримує прогресування хвороби, володіє хондропротекторним ефектом. Призначення до комплексної терапії глутаргіну забезпечує підвищення клінічної ефективності стандартної терапії за рахунок сприятливого впливу на клінічний перебіг, функціональні характеристики печінки, практичній нормалізації рівнів амінотрансфераз, показників системи АОЗ, цитокінового каскаду.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У веденні хворих на ПА у поєднанні з НРГ рекомендовано використання прогностично-діагностичного алгоритму, який включає оцінку стану суглобового апарату, системи АОЗ та ПОЛ, функціонального стану печінки, показники якості життя (анкети EuroQol-5D та СМАОЗ).
2. У хворих на ПА в поєднанні з НРГ, які отримують тривалу хворобомодифікуючу терапію (метотрексат) для підвищення безпечності лікування, окрім контролю рівня в сироватці крові ферментів АСТ, АЛТ і ГГТ, рекомендується визначення печінкового ферменту аргінази на початку лікування, через 1 місяць і в більш віддалені терміни.
3. Для корекції побічних впливів хворобомодифікуючої терапії та НПЗП у хворих на псоріатичний артрит у поєднанні з НРГ рекомендовано тривале застосування гепатопротектора глутаргін у дозі 2,0 г у 150мл ізотонічного розчину натрію хлориду довенно 1 раз на день протягом 5 днів із поступовим переходом на 2 таблетки 3 рази на день протягом 1 місяця.
4. Із метою посилення протизапального ефекту терапії, корекції імунного дисбалансу, досягнення хондропротекторної дії, зменшення потреби в НПЗП рекомендовано застосування зинаксину в дозі 1 капсула двічі на день протягом 1 місяця.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Олійник О.І. Досвід застосування глутаргіну у корекції функції печінки хворих на псоріатичний артрит // Архів клінічної медицини. – 2006. – №2(10). – С. 59-62.
2. Олійник О.І.Показники метаболізму хрящової тканини у хворих на псоріатичний артрит // Український медичний альманах.-2007. - №2. - С.109-111.
3. Олійник О.І. Порівняльна характеристика активності запального процесу у хворих на псоріатичний артрит у поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом. Зв’язок з рівнем цитокінів у крові // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2007. - Том 8, №4. - С.539-542.
4. Нейко Є.М., Яцишин Р.І., Олійник О.І. Оцінка ефективності та безпеки зинаксину у лікуванні при псоріатичному артриті // Український ревматологічний журнал. – 2007.-№2(28).-с.39-43. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, оформлення статті до друку. Д.мед.н., проф.Є.М.Нейком відкореговані висновки. Д.мед.н., проф.Р.І.Яцишиним здійснено допомогу в підборі клінічного матеріалу).*
5. Олійник О.І. Особливості перебігу суглобового синдрому при псоріатичному артриті // Тези доповідей міжнародної науково-практичної конференції / XІ Конгрес світової федерації українських лікарських товариств. - Полтава-Київ-Чікаго – 2006.- С.472.
6. Олійник О.І. Порушення функції печінки у хворих на псоріатичний артрит // Матеріали науково-практичної конференції / Актуальні проблеми в клінічній медицині. – Київ.- 2006.- С.107.
7. Олійник О.І. Ефективність застосуванні глутаргіну у хворих на псоріатичний артрит // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю / Хвороби печінки в практиці клініциста.- Харків.- 2007.- С.223.
8. Олійник О.І. Вплив засобу, що містить екстракт імбиру та альпінії, на показники метаболізму хрящової тканини у хворих на псоріатичний артрит // Тези пленуму правління Асоціації ревматологів України / Ураження кісткової та хрящової тканини у хворих на ревматичні захворювання.- Київ.-2007.- С.83.
9. Нейко Є.М., Олійник О.І., Яцишин Р.І., Дельва Ю.В., Шевчук О.С. Спосіб зменшення побічних явищ від призначення хворобомодифікуючої терапії хворим на псоріатичний артрит.- №17/2556, 05.04.2007.
10. Нейко Є.М., Олійник О.І., Яцишин Р.І., Дельва Ю.В., Шевчук О.С. Спосіб оптимізації лікування псоріатичного артриту із застосуванням зинаксину”; №25/2564, 31.05.2007.

**АНОТАЦІЯ**

**Олійник О.І. Особливості клінічного перебігу, діагностики та лікування псоріатичного артриту у поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом.** -Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Івано-Франківський державний медичний університет, Івано-Франківськ, 2008.

У дисертаційній роботі сформульовано нові сторони патогенезу псоріатичного артриту (ПА) у поєднанні з неспецифічним реактивним гепатитом (НРГ) із урахуванням патологічних змін в окисно-відновних системах організму, імунологічному статусі хворих.

У хворих на ПА в поєднанні з НРГ спостерігається погіршення перебігу суглобового синдрому, стану хрящової тканини, виразнішими є зміни в системах ПОЛ та АОЗ, виявляється суттєвий дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами.

Розроблено диференційований підхід до лікування ПА в поєднанні з НРГ. Приєднання до комплексної терапії ПА зинаксину дозволяє посилити протизапальну спрямованість лікування за рахунок пригнічення утворення ФНП-α, збільшити хондропротекторний ефект терапії, попередити гепатотоксичні прояви лікування. При виникненні в пацієнтів ознак НРГ необхідним є приєднання до лікувальної схеми глутаргіну.

**Ключові слова:** псоріатичний артрит, неспецифічний реактивний гепатит, перекисне окислення ліпідів, цитокіни, метотрексат, зинаксин, глутаргін.

**АННОТАЦИЯ**

**Олийнык А.И. Особенности клинического течения, диагностики и лечения псориатического артрита в сочетании с неспецифическим реактивным гепатитом.**- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Ивано-Франковский государственный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2008.

Диссертация посвящена решению задачи изучения патогенеза, особенностей клинического течения и лечения псориатического артрита в сочетании с неспецифичным реактивным гепатитом. Цель исследования - на основе изучения клинико-патогенетических особенностей течения неспецифичного реактивного гепатита у больных псориатическим артритом, исследования роли нарушений иммунного гомеостаза, разработать дифференцированные способы лечения разных вариантов обоих патологических состояний.

В работе приведены результаты клинико-лабораторного обследования 120 больных псориатическим артритом, которые находились на стационарном лечении в ревматологическом и гастроэнтерологическом отделениях Ивано-Франковской областной клинической больницы, ревматологическом отделении центральной городской клинической больницы г.Ивано-Франковск, стационарном отделении областного клинического дермато-венерологического диспансера и клиники ИФГМУ. Параллельно обследована группа из 30 больных вульгарным псориазом и группа здоровых.

# В зависимости от назначенной терапии больные были разделены на 3 группы. Больные І группы в составе 40 пациентов получали болезньмодифицирующую терапию. Основой данного лечебного комплекса стал метотрексат в дозе 7,5-10мг в неделю. Вторую группу наблюдения составили 40 больных, которые на фоне болезньмодифицирующей терапии получали зинаксин (производства фармацевтической компании „Ferrosan A/S” Дания), 1 капсула которого содержит 150 мг экстракта имбиря (Zingiber officinale) и 15мг экстракта альпинии (Alpinia galanga). Зинаксин назначали по 1 капсуле дважды в день (утром и вечером) на протяжении 1 месяца. Третью группу наблюдения составили 40 больных, которые на фоне базисного лечения метотрексатом получали гепатопротекторный препарат глутаргин (L-Аргинина-L-Глутамат фармацевтической компании “Здоровье”, Харьков) в дозе 2,0 г в 150мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно 1 раз в день на протяжении 5 дней с постепенным переходом на 2 таблетки 3 раза в день на протяжении 1 месяца. Состояние больных оценивали при поступлении в стационар, на 15-й день лечения и через 1 месяц от начала терапии.

Для достижения поставленной цели были использованы клинические (оценка состояния суставного аппарата, функциональной способности печени, общего воспалительного синдрома, качества жизни больных), инструментальные (ультразвуковые, рентгенологические методы, дыхательный метацитиновый тест), биохимические (уровень в крови продуктов ПОЛ, АОЗ, ферментов печени, агрекана, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-α) методы исследования.

Полученные результаты позволили сформулировать новые стороны патогенеза псориатического артрита в сочетании с неспецифичным реактивным гепатитом с учетом патологических изменений в окислительно-восстановительных системах организма, иммунологическом статусе больных. Установлены особенности клинического течения псориатического артрита. Установлено, что у больных псориатическим артритом в сочетании с неспецифичным реактивным гепатитом наблюдается ухудшение клинического течения суставного синдрома, состояния хрящевой ткани, более выраженными являются изменения в системах ПОЛ и АОЗ, оказывается более существенный дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами. Стабильно высокая продукция фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6 при сочетании этих заболеваний является прогностически неблагоприятным признаком относительно прогрессирования патологии.

Впервые разработан дифференцированный подход к лечению псориатического артрита в сочетании с неспецифичным реактивным гепатитом. Присоединение к комплексной терапии ПА зинаксина позволяет усилить противовоспалительную направленность лечения за счет угнетения образования фактора некроза опухоли-α, увеличить хондропротекторный эффект терапии, уменьшить потребность в НПВП, улучшить качество жизни пациентов, предупредить возможные гепатотоксические эффекты лечения. При возникновении у пациентов признаков неспецифичного реактивного гепатита необходимым является присоединения к лечебной схеме глутаргина. Такая комбинация позволяет достичь выраженний гепатопротекторный эффект, увеличить детоксикационную функцию печени, уменьшить гепатотропные эффекты метотрексата и НПВП, замедлить цитокиновые провоспалительные реакции.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, неспецифичный реактивный гепатит, перекисное окисление липидов, цитокины, метотрексат, зинаксин, глутаргин.

**ANNOTATION**

 **Oliynyk O.I. Feature of clinical current, diagnostics and treatment psoriatic arthritis in a combination with nonspecific reactive hepatitis.**- The manuscript.

A dissertation for taking the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.02 - Internal Diseases. – Ivano-Frankisk State Medical University, Ivano-Frankivsk, 2008.

The new aspects of psoriatic arthritis in a combination with nonspecific reactive hepatitis is formulated. At patients with psoriatic arthritis and nonspecific reactive hepatitis observes deterioration of current of an articulate syndrome, the condition of cartilage tissue, changes in systems the peroxide oxidation of lipids and antioxydation defense are more expressed, it appears more essential disturbance between cytokines.

The differentiated approach to treatment psoriatic arthritis in a combination with nonspecific reactive hepatitis is developed. Including Zinaxin to complex therapy of psoriatic arthritis allows to strengthen an anti-inflammatory orientation of treatment, to increase chondroprotective effect of therapy. The including of Glutargin to the medical scheme is necessary at occurrence at patients of attributes of nonspecific reactive hepatitis.

**Key words:** Psoriatic Arthritis, Nonspecific Reactive Hepatitis, peroxide oxidation of lipids, cytokines, Metotrexat, Zinaxin, Glutargin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АЛТ | - | аланінамінотрансфераза |
| АОЗ | - | антиоксидантний захист |
| АСТ | - | аспартатамінотрансфераза |
| ГГТ | - | γ-глутамілтранспептидаза |
| ДК | - | дієнові кон’югати |
| ІЛ | - | інтерлейкін |
| ЛФ | - | лужна фосфатаза |
| МА | - | малоновий альдегід |
| МДТ | - | 13С-метацетиновий дихальний тест |
| НПЗП | - | нестероїдні протизапальні препарати |
| НРГ | - | неспецифічний реактивний гепатит |
| ПА | - | псоріатичний артрит |
| ПОЛ | - | перекисне окислення ліпідів |
| СМАОЗ | - | Стенфордська модифікована анкета оцінки здоров’я |
| Тф | - | насиченість трансферину залізом |
| ФНП | - | фактор некрозу пухлини |
| Цп | - | церулоплазмін |
| ШОЕ | - | швидкість осідання еритроцитів |

Підписано до друку 04.03.2008 р. Формат 60х84/16.

Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 0,9. Тираж 100 прим. Зам. №9.

Відпов. за випуск Бруснік С.В.

Тираж здійснено у видавництві Івано-Франківського

 державного медичного університету.

Свідоцтво про внесення суб’єкта видавничої справи до Державного реєстру

 видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції.

ДК №2361 від 05.12.2005 р.

76018. м. Івано-Франківськ, вул. Галицька,2.

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