

ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. ГОРЬКОГО

КРАЧЕК ГАННА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК: 616.72-002.77-085

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕНТЕРОСГЕЛЮ ТА ЦИКЛОФЕРОНУ В
КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ
НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З УРАЖЕННЯМ СЕРЦЯ**

14.01.12 – ревматологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Донецьк-2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії Міністерства охорони здоров'я України, м. Полтава.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Ждан В'ячеслав Миколайович**, Українська медична стоматологічна академія, ректор, завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини, м. Полтава

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гринь Владислав Костянтинович**, Донецький державний медичний університет ім. М.Горького, завідувач кафедри сімейної медицини, директор Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака АМН України
доктор медичних наук, професор **Бурмак Юрій Григорович**, Луганський державний медичний університет, завідувач кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти

Провідна установа: Київська державна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра терапії (м. Київ)

Захист відбудеться «____» 2005 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченової ради Д.11.600.02 при Донецькому державному медичному університеті ім. Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Донецького державного медичного університету ім. Горького (83003, м. Донецьк, пр. Ілліча,16).

Автореферат розісланий «____» 2005 року.

Вченій секретар спеціалізованої
вченової ради, доктор медичних наук, професор

Ігнатенко Г.А.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання для якого є характерним симетричний ерозивний артрит (синовіт) та широкий спектр позасуглобових (системних) проявів. Майже 90% пацієнтів з агресивною формою захворювання стають непрацездатними і складають 15-20% від загальної когорти інвалідів (Коваленко В.М., Каминский А.Г., 2000; Москаленко В.Ф., Коваленко В.Н., 2001; Насонов Е.Л., 2003).

Ураження серця належать до найчастіших вісцеральних проявів ревматоїдного артриту (Бенца Т.М., Бабиніна Л.Я., 2001; Гринь В.К. та співавт., 2001; Banks M.J. et al., 2001). За даними літератури, хворі на РА помирають раніше, ніж населення в цілому, і частково це обумовлено кардіоваскулярною патологією (Alpasian M. et al., 2001).

Згідно з сучасними уявленнями, значна роль у розвитку і перебігу РА належить CD3+-Т-лімфоцитам. Вироблення протеолітичних ферментів і простагландинів за умов активації моноцитів/макрофагів спричинює місцеве запалення та деструкцію суглобового хряща і кістки (Пішак О.В., Пішак В.П., 2002; Cunnane G., 1998). Однак у межах цієї теорії доси не існує єдиної думки про значення окремих патогенетичних ланок і прозапальних чинників в механізмах розвитку РА. Як відомо, в основі РА та його системних проявів лежать імунологічні механізми, що реалізують свою дію на рівні мікроциркуляторного русла у вигляді інтенсивних відкладень імунних комплексів, імуноглобулінів та комплементу в судинну стінку (Коваленко В.М. та співавт., 2004; Петров А.В., 2004). Це призводить до посилення адгезії формених елементів крові із виділенням медіаторів запалення, які посилюють мікроциркуляторні порушення (Воробьев Л.И., Васильев С.А., 2002).

Вивчення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що відіграють важливу роль у порушенні реології крові і мікроциркуляції та викликають мембранодеструктивний ефект, стало предметом багатьох досліджень. Порушення процесів ПОЛ мають неабияке значення у механізмі розвитку кардіопатії. Надмірне накопичення в організмі недоокислених продуктів обміну, вільних радикалів і перекисних сполук призводять до метаболічного ацидозу, порушення мікроциркуляції, денатурації еластину, а спазм судин і метаболічні зміни гіпоксичного характеру - до активації вільнорадикального окислювання (Бережницький Н.Н., 1996; Гринь В.К., 1997; Munro R., Morrison E., 1997).

Ендотоксикоз поряд із синдромом імунологічних змін та синдромом пероксидациї можна розглядати як одну з ланок патогенезу РА. Накопичення продуктів, що за умов патологічного процесу набувають токсичних властивостей призводить до ініціації синдрому ендогенної інтоксикації. Це характеризується підвищеннем концентрації молекул середньої маси (МСМ),

циркулюючих імунних комплексів (Дорохин К.М., Спас В.В., 1994; Сміян І.С., Білозерська-Сміян С.І., 1994). Однією із особливостей МСМ є їх токсичний вплив на організм хворих, здатність зв'язувати альбуміни сироватки крові, які є основними транспортними засобами нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., 1999).

Хронічний прогресуючий перебіг РА вимагає тривалого застосування медикаментозних засобів (Нетяженко В.З., 1998; Шуба Н.М. та соавт., 2001), зокрема групи НПЗП, що небезпечно для хворого у зв'язку з їх негативним впливом на паренхіматозні органи, шлунково-кишковий тракт, органи кровотворення (Гунько І.П. та соавт., 2001; Simon L.S., Yocum D., 2000). Останнім часом значна роль приділяється імуномодулюючій групі засобів, що дозволяє безпосередньо втручатися в механізми патогенезу (Ватутин Н.Т. та соавт., 2001; Дударь Л.В. та соавт., 2001).

Враховуючи, що основними ланками патогенезу РА є порушення ліпопероксидациї, зміни в імунному статусі та ендотоксикоз, а існуючі методи лікування недостатньо ефективні і небезпечні, вивчення впливу комплексного лікування із застосуванням індуктора інтерферону (циклоферону) та ентеросорбенту (ентеросгелю) на перебіг РА з ураженням серця є доцільним і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми „Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо-гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування” (№ держреєстрації 0198U000134). Здобувач є співвиконавцем цієї теми.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на РА з ураженням серця шляхом включення до комплексного лікування циклоферону та ентеросгелю. Відповідно до цього були поставлені наступні **задачі**:

1. Встановити у хворих на РА особливості ураження серця та порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки.
2. Вивчити зміни показників імунного статусу, ліпопероксидациї та ендогенної інтоксикації у хворих на РА з ураженням серця та їх зв'язок з порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки і ступенем активності запального процесу.
3. Встановити стан внутрішньосерцевої гемодинаміки в залежності від балансу імунної системи, параметрів ліпопероксидациї та характеру ендогенної інтоксикації.
4. Визначити вплив традиційної терапії на динаміку клінічних даних, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, імунної реактивності,

процесів ПОЛ, системи антиоксидантного захисту (АОЗ), ендогенної інтоксикації у хворих на РА з ураженням серця.

5. Оцінити вплив комплексної терапії із включенням ентеросгелю та циклоферону на динаміку клінічних даних, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, імунної реактивності, процесів ПОЛ, системи АОЗ, ендогенної інтоксикації та визначити оптимальну схему лікування хворих на РА з ураженням серця.

Об'єкт дослідження. Хворі на РА II-III ступеня активності з ураженням серця.

Предмет дослідження. Характер і ступінь тяжкості уражень суглобів, параартикулярних тканин, серця, порушень клітинного та гуморального імунітету, ліпопероксидації, рівня ендогенної інтоксикації у хворих на РА; ефективність лікування пацієнтів під впливом комплексної терапії з використанням ентеросгелю та циклоферону.

Методи дослідження. Клінічні (розпитування, фізичне обстеження, анкетування за Стендфорською анкетою оцінки здоров'я, тестом Lee), біохімічні (показники активності перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту, рівня ендогенної інтоксикації), імунологічні (визначення показників клітинного та гуморального імунітету, ревматоїдного фактору), інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія), статистичні (комп'ютерний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в порівняльному аспекті доведено роль імунних показників, стану ПОЛ, АОЗ та ендогенної інтоксикації у хворих на РА з ураженням та без ураженням серця. Вперше встановлено зв'язок клініко-біохімічних та імунологічних змін з показниками порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Вперше визначено позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням імуномодулятора циклоферону та ентеросорбенту ентеросгелю на клінічний перебіг РА, стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, клітинну та гуморальну ланки імунітету. Вперше встановлено, що застосування циклоферону та ентеросгелю у комплексному лікуванні хворих на РА з ураженням серця значно поліпшує якість життя хворих, зменшує прояви ураження серця, нормалізує показники ліпопероксидації та рівень ендогенної інтоксикації.

Практичне значення одержаних результатів. Включення в комплексну терапію циклоферону та ентеросгелю дозволяє значно підвищити можливості лікування основних клінічних проявів та ознак ураження серця у хворих на РА II-III ступеня активності за рахунок коригуючого впливу запропонованого комплексного лікування на імунний статус, активність ліпопероксидації та антиоксидантний захист, ступінь ендогенної інтоксикації.

За результатами дослідження розроблено оптимальну схему лікування хворих на РА з ураженням серця.

Результати дослідження впроваджені у лікувально – діагностичний процес Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеско АМН України, Вінницької обласної клінічної лікарні, Чернігівської обласної клінічної лікарні, 2-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, 4-ої міської клінічної лікарні м. Полтави, Полтавської обласної клінічної лікарні, у навчальний процес на кафедрах загальної практики - сімейної медицини, післядипломної освіти лікарів-терапевтів Української медичної стоматологічної академії, що підтверджується актами впровадження.

Випущено інформаційний лист „Оптимізація лікування хворих на ревматоїдний артрит” (Протокол ПК „Терапія” №87 від 9.10.2001). Отримано позитивне рішення щодо нововведення (Протокол ПК «Кардіологія і ревматологія» №12 від 14 грудня 2004 року).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом визначено мету та задачі дослідження, проведено аналіз наукової літератури, патентний пошук за темою роботи. Автор проводив клінічне та інструментальне обстеження пацієнтів. Особисто сформовані групи хворих, виконаний аналіз отриманих результатів загально-клінічних, імунологічних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Дисертантом здійснена статистична обробка результатів дослідження, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. За матеріалами дисертації опубліковані наукові статті. Запозичень ідей та розробок публікацій співавторів не було.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді тез доповідей на науково-практичній конференції ”Актуальні питання клінічної медицини” (Полтава, 2000), II Національному з’їзді фармакологів України „Фармакологія 2001 – крок у майбутнє” (Дніпропетровськ, 2001), науково-практичній конференції „Актуальні питання ревматології та сучасний стан ревматологічної служби Полтавської області” (Полтава, 2003), на XV з’їзді терапевтів України (Київ, 2004), на науково-практичній конференції „Здобутки і перспективи клінічної терапії та ендокринології” (Тернопіль, 2004). Основні положення дисертації заслухані і обговорені на засіданні апробаційної ради №1 Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2004).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед них 5 статей у наукових виданнях, які входять до переліку, затвердженого ВАК України, серед яких 4 одноосібні, 4 тези доповідей в матеріалах з’їздів, конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках тексту. Робота складається з вступу, аналізу літературних даних, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних літературних джерел, який містить 301 найменування (з них 200 - кирилицею, 101 - латиницею), що складає 30 сторінок. Дисертацію ілюстровано 18 таблицями та 11 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 120 хворих на РА та 20 "практично здорових осіб". Для вивчення особливостей клінічного перебігу було обстежено 94 хворих на РА з ураженням серця та 26 хворих на РА без ураження серця. Середній вік хворих склав $45,1 \pm 3,1$ років. Чоловіки склали 30%, жінки 70% від загальної кількості обстежених.

У 104 (86,6%) хворих виявлено стійкий поліартрит із симетричним ураженням пясно-фалангових, проксимальних міжфалангових та плюсно-фалангових суглобів, у 6 (4,9%) – олігоартрит. Загальна тривалість захворювання в середньому склала $6,47 \pm 1,23$ роки. Швидкопрогресуючий перебіг спостерігався у 21 (17,5%) хворих, повільнопрогресуючий – у 99 (82,5%). Серопозитивний РА виявлений у 69 (73,4%) хворих на РА з ураженням серця, серонегативний – у 25 (26,6%). У хворих на РА з ураженням серця II ступінь активності встановлена – у 68 (56,7%), III ступінь – у 52 (43,2%); без ураження серця – відповідно у 16 (61,5%) та 7 (38,5%) обстежених. За рентгенологічними ознаками: I стадія виявлена у 23 (19,3%) хворих, II - у 62 (51,9%), III - у 35 (28,6%) відповідно.

Чоловіча і жіноча групи суттєво не відрізнялися між собою за віком, тривалістю та активністю патологічного процесу. У хворих на РА з ураженням серця відсоток системних проявів був значно вищим (табл.1).

Таблиця 1
Системні прояви у хворих на РА з ураженням та без ураження серця

Системні прояви	Хворі на РА з ураженням серця		Хворі на РА без ураження серця	
	Абс.	%	Абс.	%
Ревматоїдні вузлики	62	65,9	12	46,1
Атрофія м'язів	48	51,0	6	23,0

Лихоманка	68	72,3	11	42,3
Лімфаденопатія	15	15,9	1	3,8
Сplenомегалія	3	3,19	0	0
Гепатомегалія	8	8,5	0	0
Кератокон'юнктивіт	5	5,31	0	0
Нейропатії	13	13,8	1	3,8
Дигіタルний васкуліт	7	7,44	0	0
Синдром Рейно	21	22,3	2	7,6
Сітчате ліведо	9	9,57	1	3,8
Втрата маси тіла	75	79,7	9	34,6
Анемія	58	61,7	6	23,0

Відповідно до поставлених завдань обстежені були розподілені на наступні групи: I група - контрольна, яка включала 20 "практично здорових осіб"; II група – 26 хворих на РА без ураження серця; III група - включала 23 хворих, які отримували традиційну терапію, до складу якої входили месулід по 100 мг через 12 годин на добу, метотрексат 7,5 мг на тиждень (1-й день-5 мг, 2-й день-2,5 мг), фолієва кислота по 0,001 г через 8 годин в дні прийому метотрексату, преднізолон 10 мг на добу коротким курсом з наступною поступовою відміною або місцево у вигляді периартикулярних ін’екцій дипроспану; IV група – 23 хворих на РА, які додатково до традиційної терапії приймали ентеросгель по 10 мл через 8 годин - 10 днів, повторний курс – через 2 тижні; V група – 24 хворих на РА, яким додатково до традиційної терапії вводився циклоферон в дозі 250 мг (12,5% розчину 2,0 мл) внутрішньом’язево 1 раз на добу за схемою (в 1, 2, 4, 6, 8, 10 день). Повторні курси проводились через 2 тижні, загалом - 4 курси терапії циклофероном протягом 3 місяців; VI група – 24 хворих на РА, які отримували комплексну терапію із включенням циклоферону та ентеросгелю за вищевказаними схемами лікування.

Клінічними ознаками ушкодження серця у хворих на РА вважали скарги хворих на: тривалий бальовий синдром у грудній клітці, що має давлячий, ниючий характер, провокується фізичним навантаженням; серцебиття, аритмію, нестачу повітря, задишку, загальну слабкість. Перкуторно - розширення меж відносної та абсолютної серцевої тупості в залежності від розвитку вад серця. Аускультативно: послаблення тонів, систолічний шум, шум тертя перикарду.

За результатами клінічного обстеження визначали індекси (суглобовий, бальовий та припухлості), враховували час ранкової скотості суглобів. Якість життя пацієнтів та функціональний стан суглобів аналізували на підставі анкетування за Стендфорською анкетою оцінки здоров'я та тесту Лі.

Для вивчення структурно-функціонального стану різних відділів серця усім обстежуваним проводили ехокардіографічне дослідження в В- та М-режимах на апараті “SIM-5000 plus” секторальним датчиком 3,5 МГц. Розраховувалися показники внутрішньосерцевої гемодинаміки: кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об’єми лівого шлуночка, ударний об’єм (УО), фракція вигнання (ФВ), ступінь укорочення передньозаднього розміру лівого шлуночку під час систоли (ΔS).

Крім того, визначали стан міокарда (гетерогенність структури за інтенсивністю зображення), листків перикарда, наявність рідини в порожнині перикарда, а також стан клапанного апарату серця.

Проводилась оцінка стану компенсаторно-пристосувальних процесів організму. Рівень пероксидації оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон’югатів (ДК) та відсотку спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), антиоксидантний захист - за активністю каталази, супероксиддисмутази (СОД) та вмістом церулоплазміну. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за рівнем середніх молекул. Для оцінки клітинної ланки імунітету визначали субпопуляції лімфоцитів стандартною методикою виявлення експресії поверхневих антигенів клітин за допомогою непрямої імунофлуоресценції. Вміст імуноглобулінів визначали за методом радіальної імунодифузії в агарі, наявність ревматоїдного фактору - за допомогою латекс-тесту.

Статистична обробка матеріалу проводилась на персональному комп’ютері з використанням табличного редактора "Microsoft Excel".

Результати власних досліджень та їх обговорення. У обстежених хворих на РА виявлено достовірне підвищення індексів (бальового, суглобового та припухлості), що свідчило про значне ураження суглобів. Спостерігалась значна тривалість часу ранкової скотості суглобів, високі показники тесту Лі та Стендфорської анкети. Встановлено, що у хворих на РА з ураженням серця перебіг РА більш агресивний, показники активності запального процесу – вміст С-реактивного білку (СРБ) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) перевищують нормальні величини в 3-4 рази.

Досить різноманітними виявилися скарги хворих на ураження серця. Кардіалгії мали 63 (67%) пацієнта, серцебиття - 21 (22%), задишку після фізичного навантаження - 65 (69%). При об’єктивному обстеженні приглушенність серцевих тонів визначалась у 61 (64%) хворих, систолічний шум – у 51 (54%).

За даними ЕКГ гіпертрофію лівого шлуночка у хворих на РА з ураженням серця встановлено у 39 (41,5%) випадках, лівого передсердя – у 7 (7,4%), порушення серцевого ритму за типом екстрасистолії – у 60 (63,8%), миготливої аритмії – у 7 (7,4%), блокада лівої ніжки пучка Гіса – у 9 (9,5%), блокада правої ніжки пучка Гіса - у 12 (12,7%), атріовентрикулярна блокада I ступеню – у 5 (5,3%), дифузні зміни міокарду - у 62 (65,9%).

У хворих на РА з ураженням серця виявлено збільшення КСР на 22,6% ($p<0,01$), КДР на 5,9% ($p<0,05$) та відповідно показників об'єму порожнини лівого шлуночку - КСО на 63,2% ($p<0,001$) та КДО на 12,6% ($p<0,01$). Отримані результати ехокардіографії (ЕхоКГ) свідчать про зниження скоротливої здатності лівого шлуночку, що підтверджувалось зниженням УО на 13,7% ($p<0,05$), ФВ - на 23,4% ($p<0,001$), ΔS - на 28,1% ($p<0,02$) (табл. 2).

Таблиця 2

ЕХО-КГ показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на РА

($M \pm m$)

Показник	Практично здорові особи (n=20)	Хворі на РА з ураженням серця (n=94)	p1	Хворі на РА без ураження серця (n=26)	P2
КСР, см	3,27±0,15	4,01±0,18	p<0,01	3,30±0,20	p<0,5
КДР, см	5,11±0,11	5,41±0,10	p<0,05	5,10±0,16	p<0,5
КСО, мл	43,16±2,74	70,41±3,06	p<0,001	44,13±2,85	p<0,5
КДО, мл	126,04±4,35	141,91±3,85	p<0,01	123,8±5,16	p<0,5
УО, мл	82,88±3,61	71,5±3,46	p<0,05	79,6±4,02	p<0,5
ФВ, %	65,75±2,74	50,35±2,51	p<0,001	62,1±2,63	p<0,5
ΔS , %	36,0±2,59	25,87±3,14	p<0,02	35,2±2,76	p<0,5

Примітки:

1. p1- вірогідність помилки різниці між показниками хворих на РА з ураженням серця та практично здорових осіб;
2. p2- вірогідність помилки різниці між показниками хворих на РА без ураження серця та практично здорових осіб.

Згідно даних ЕхоКГ, збільшення товщини задньої стінки лівого шлуночку та міжшлуночкової перегородки виявлено у 65 (69,1%) хворих,

розширення та ущільнення аорти – у 19 (29,2%); ущільнення мірального та аортального клапанів – відповідно у 48 (51,0%) та 42 (44,6%). У 12 (12,7%) хворих виявлено ознаки ексудативного перикардиту.

У хворих на РА з ураженням серця виявлений імунодефіцит Т-ланки імунітету із зниженою CD8+Т-лімфоцитною активністю, що підтверджувалось достовірним зниженням вмісту загальних Т-лімфоцитів на 30,5% ($p<0,001$), CD8+Т-лімфоцитів на 28,4% ($p<0,05$) з одночасним підвищенням вмісту CD4+Т-лімфоцитів на 16,9% ($p<0,05$). Відповідно до виявлених змін субпопуляцій Т-лімфоцитів спостерігалось підвищення імунорегуляторного індексу (IPI) на 63,6% ($p<0,001$). Виявлений приріст вмісту В-лімфоцитів на 39% ($p<0,01$), і зниження кількості лімфоцитів на 23,9% ($p<0,01$).

Встановлено значну активацію процесів ПОЛ, що підтверджувалось підвищенням вмісту МДА на 44,2% ($p<0,05$), ДК на 53,8% ($p<0,001$). Ліпопероксидація відбувалася на тлі пригнічення ферментів АОЗ, що підтверджувалось зниженням активності каталази на 10,4% ($p<0,001$), СОД на 27,4% ($p<0,05$) та підвищенням концентрації церулоплазміну в сироватці крові на 79,4% ($p<0,001$). Про рівень ендогенної інтоксикації свідчило збільшення вмісту середніх молекул в сироватці крові на 16,7% ($p<0,001$).

Аналіз кореляційних взаємовідносин виявив тісний обернений зв'язок між клініко-лабораторними показниками (суглобовий індекс, ШОЕ, СРБ) та фракцією викиду (ФВ) (відповідно $p<0,02$; $p<0,01$; $p<0,001$), що свідчить про тісну залежність ураження серця від активності РА.

Встановлений прямий зв'язок між вмістом МДА, ДК та церулоплазміну і КСР ($p<0,01$) та зворотній - з показником ФВ (відповідно $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$). Виявлений зворотній зв'язок між геометричним показником лівого шлуночка (КСР) з вмістом Т-лімфоцитів ($p<0,05$), Т-супресорів ($p<0,05$) та прямий зв'язок з Т-хелперами ($p<0,05$) та вмістом ЦІК ($p<0,01$). Кореляційний аналіз виявив також прямий зв'язок між показниками гуморального імунітету імуноглобулінами класів M та G та КСР лівого шлуночку (відповідно $p<0,01$).

При вивчені взаємозв'язку показників ендогенної інтоксикації та активності РА встановлений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією молекул середньої маси та показниками суглобового індексу, ШОЕ та СРБ (відповідно $p<0,05$). При дослідженні взаємозв'язку з показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки встановлений прямий сильний зв'язок з показником КСР ($p<0,01$) та зворотній зв'язок ($p<0,01$) з показником ФВ. Встановлений прямий кореляційний зв'язок з показниками ліпопероксидації МДА, ДК, СГЕ (відповідно $p<0,05$) та обернений зв'язок з показниками активності антиоксидантних ферментів СОД та каталази (відповідно $p<0,05$).

Оцінку ефективності різних методів лікування проводили за результатами обстеження хворих на РА до лікування, через 1 та 6 місяців від початку терапії.

Аналіз динаміки клінічних проявів та лабораторних показників у хворих через 1 місяць від початку терапії під впливом запропонованих схем лікування виявив позитивні зміни, особливо у хворих VI групи. У обстежених цієї групи встановлено зменшення індексів - болювого, суглобового та припухlostі на 50,1% ($p<0,001$), 43,3% ($p<0,001$), 43,8% ($p<0,001$), часу ранкової скрутості суглобів на 33% ($p<0,001$), загальної кількості балів за тестом Лі на 50,2% ($p<0,001$) та Стенфордської анкети на 39% ($p<0,001$), зниження ШОЕ та СРБ на 37,6% ($p<0,001$) та 49,8% ($p<0,001$) порівняно з відповідними показниками до лікування.

Через 6 місяців від початку лікування клінічні показники суглобового синдрому переконливо регресували у всіх групах. У хворих III групи зменшився болювий індекс на 30,9% ($p<0,001$), суглобовий - на 38,8% ($p<0,001$), припухlostі - на 38,8% ($p<0,01$), час ранкової скрутості - на 36,7% ($p<0,001$). Виявлене незначне погіршення функціональної здатності уражених суглобів за Стенфордською анкетою та тестом Лі. На тлі позитивної динаміки клінічних проявів спостерігалось зниження ШОЕ на 32,7% ($p<0,001$) та концентрації СРБ на 41,9% ($p<0,001$). Лікування з включенням в схему окремо ентеросгелю або циклоферону посилювало зміни клініко-лабораторних показників активності процесу, але в найбільшому ступені це проявилося при проведенні традиційної терапії з одночасним застосуванням ентеросгелю та циклоферону, про що свідчило зменшення індексів - болювого на 56,4% ($p<0,001$), суглобового - на 54,4% ($p<0,001$), припухlostі на 49,2% ($p<0,001$), часу ранкової скрутості уражених суглобів на 59,4% ($p<0,001$), покращення функціональних показників суглобів за тестом Лі – на 59% ($p<0,001$) та Стенфордської анкети - на 53,4% ($p<0,001$), зниження ШОЕ на 59,2% ($p<0,001$) та концентрації СРБ на 67,7% ($p<0,001$).

Комплексний порівняльний аналіз ефективності лікування кардіальних проявів РА показав, що відносна кількість хворих в яких клінічні та інструментальні прояви уражень серця нормалізувались була найбільшою у хворих V та VI груп. Кардіалгії зникли у 70,8% хворих VI групи, та лише у 30,4% III групи. Ліквідовани порушення ритму у 39,1% хворих III групи, 34,7% IV групи, 45,8% V групи, 45,8% VI групи.

Оцінюючи стан внутрішньосерцевої гемодинаміки при проведенні лікування за традиційною схемою базисними препаратами кардіопротекторного впливу не було виявлено. Паралельно з позитивною динамікою об'ємних параметрів відзначено підвищення ФВ лівого шлуночка у

хворих V групи на 9,5% ($p<0,05$), у хворих VI групи на 24,9% ($p<0,001$), що досягло нормальних значень.

Після 1-місячного курсу лікування у хворих III групи встановлено тенденцію до пригнічення активності ПОЛ і збільшення концентрації молекул середньої маси, що свідчить про токсичний вплив засобів базисної терапії. У хворих IV та V груп спостерігалось зниження концентрації МДА відповідно на 24,2% ($p<0,001$) та 26,5% ($p<0,001$), а відсотку гемолізу еритроцитів на 22,4% ($p<0,01$) та 17,7% ($p<0,02$). При спільному застосуванні в комплексній терапії ентеросгелю та циклоферону (VI група) виявлено найбільший антиоксидантний та детоксикуючий ефекти, про що свідчило зниження концентрації МДА - на 24,7% ($p<0,01$), ДК - на 19,6% ($p<0,001$) та СГЕ - на 10,4% ($p<0,001$) на тлі підвищення активності СОД на 21,6 % ($p<0,001$), зменшення концентрації церулоплазміну - на 57,3% ($p<0,001$) та середніх молекул - на 10,3% ($p<0,001$).

При аналізі динаміки імунних показників через 1 та 6 місяців від початку лікування встановлено, що у хворих III групи зберігається дисбаланс Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету. Отримана короткочасна (протягом 1 місяця) корекція Т-клітинного дисбалансу у хворих IV групи із збільшенням кількості CD8+Т-лімфоцитів на 19,4% ($p<0,001$), та зниженням IPI на 23,7% ($p<0,001$). Показник IgG через 1 місяць зменшився на 12,7% ($p<0,01$), а за 6 місяців – на 9% ($p<0,01$). Застосування циклоферону (V група) забезпечило помірний імуномодулюючий ефект терапії протягом 6 місяців, з нормалізацією рівня CD4+Т-лімфоцитів та підвищеннем вмісту CD8+Т-лімфоцитів на 20,4% ($P<0,001$), що зумовило зменшення IPI на 27,4% ($p<0,001$). Відзначено зменшення концентрації імуноглобуліну (Ig) M на 25,2% ($p<0,001$) та IgA на 14,2% ($p<0,001$).

У VI групи обстежених позитивні зміни імунного статусу під впливом лікування були найбільш суттєвими. Через місяць після лікування виявлена нормалізація показників субпопуляцій: загальних Т-лімфоцитів, CD8+Т-лімфоцитів, CD4+Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу. Встановлено зниження IgG на 28,5% ($p<0,001$), IgA на 27,8% ($p<0,001$), IgA - на 30,2% ($p<0,001$), ЦІК – на 29,4% ($p<0,001$). Через 6 місяців коригуючий вплив на імунну систему зберігався: зменшилась кількість лімфоцитів на 30,1% ($p<0,001$), CD8+Т-лімфоцитів – на 24,5% ($p<0,001$), IPI – на 29,8% ($p<0,001$), збільшився рівень CD4+Т-лімфоцитів на 12,3% ($p<0,001$). Залишалися суттєвими і позитивні зміни гуморальної ланки імунітету: зниження IgG на 19,0% ($p<0,001$), IgA та IgM відповідно на 9,5% ($p<0,01$) та 25,8% ($p<0,001$), рівня ЦІК – на 26,9% ($p<0,01$).

Аналіз результатів дослідження дозволив нам серед багатьох використаних показників визначити декілька таких, які за свою

інформативністю та інтегральністю щодо клінічних проявів захворювання і змін вивчених ланок гомеостазу можна вважати критеріями тяжкості ревматоїдного процесу, ступеню ураження серця а також ефективності лікування.

Такими критеріями оперативного реагування відносно тяжкості РА та ефективності терапії обрано 9 показників: суглобовий індекс, ШОЕ, фракція викиду, імунорегуляторний індекс, Ig G, ЦК, церулоплазмін, малоновий діальдегід, середні молекули.

За допомогою обраних критеріїв більш акцентуовано і наочно висвітлюються порушення вивчаємих ланок гомеостазу у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця і ефективність терапії в залежності від обраної схеми лікування і строків дослідження. В певній мірі ці показники можуть носити і діагностично-прогностичний характер. У подальшому, нами проведений порівняльний аналіз змін вивчених показників після лікування за тою чи іншою із запропонованих схем, по відношенню до показників норми. Таке порівняння дозволяє судити про ефективність реабілітації хворих на РА по ступеню нормалізації визначених орієнтируваних.

Аналіз результатів свідчить про беззаперечну перевагу методики лікування із включенням до традиційної схеми терапії ентеросгелю та циклоферону одночасно. При застосуванні такої методики тенденція до нормалізації показників була найбільш вираженою і у більшості їх значення наблизалися до норми.

Таким чином, узагальнюючи результати проведеного дослідження приходимо до висновку, що серед апробованих схем лікування хворих на РА з ураженням серця найбільш оптимальною і ефективною є методика, яка передбачає комплексну терапію із застосуванням традиційних засобів і одночасним призначенням імуномодулятора циклоферону та ентеросорбенту ентеросгелю за запропонованою схемою.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і вирішення наукового завдання, що полягає в удосконаленні комплексної терапії хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця шляхом включення до традиційної терапії індуктора інтерферону – циклоферону та ентеросорбенту - ентеросгелю.

1. У хворих на РА значно порушена внутрішньосерцева гемодинаміка із змінами, характерними для розвитку дилатації лівого шлуночку та зниження його скоротливої здатності, виявлено ураження клапанів серця та міокарду з розвитком аритмій і змін електропровідності.

2. При РА з ураженням серця зміни імунного стану характеризуються порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету з достовірним підвищеннем показників IPI (на 63,6%), Ig G (на 53,6%), ЦІК (на 139,5%), що свідчить про активний розвиток аутоімунного запалення; спостерігається активування процесів ліпопероксидації на тлі зниження антиоксидантного захисту; зростає ендогенна інтоксикація – з підвищеннем концентрації середніх молекул (на 16,7%).

3. У хворих на РА з ураженням серця виявлено пряму залежність погіршення внутрішньосерцевої гемодинаміки та посилення запального процесу в суглобах від ступеня дисбаланса імунної системи, активності ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації.

4. Під впливом традиційної терапії у хворих на РА з ураженням серця через 1 місяць спостерігається покращення клінічного перебігу захворювання, показників ліпопероксидації, клітинної та гуморальної ланок імунітету – зниження ЦІК (на 13,2%), IPI (на 15,1%), Ig G (на 6,5%). Проте позитивний терапевтичний ефект має недовготривалий характер і не сприяє нормалізації показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та ендогенної інтоксикації, що значно зменшує його цінність.

5. Найбільш ефективним методом лікування хворих на РА з ураженням серця визнана схема, що передбачає одночасне призначення ентеросгелю та циклоферону на тлі традиційної терапії. Під впливом запропонованої методики лікування протягом 6 місяців спостерігається найбільш значний терапевтичний ефект, який виявляється у стійкому зменшенні активності запального процесу, поліпшенні функції суглобів, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, імунної ланки гомеостазу, зниженні активності ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для більш раннього виявлення ураження серця та призначення адекватної терапії у хворих на РА II-III ступеня активності комплекс обстеження повинен включати визначення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, імунного стану, ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації.
2. З метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на РА II-III ступеня активності з ураженням серця рекомендується на тлі традиційної протизапальної та базисної імуносупресивної терапії призначати ентеросгель по 10 мл через 8 годин 10 днів (повторний курс – через 2 тижні) та циклоферон в дозі 250 мг 12,5% розчину 2,0 мл внутрішньом'язево 1 раз на добу за схемою (в 1,2,4,6,8,10 день), а повторні

курси проводити через 2 тижні (загалом хворі отримують по 4 курси терапії циклофероном протягом 3 місяців).

3. Ефективність лікування хворих на РА з ураженням серця визначати за клінічним перебігом захворювання, а також за допомогою інформативних показників тяжкості перебігу ревматоїдного процесу, до яких належать: суглобовий індекс, ШОЕ, ФВ, імунорегуляторний індекс, Ig G, ЦІК, церулоплазмін, МДА, середні молекули.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крачек Г.О. Ураження серця як маркер активності ревматоїдного артриту // Актуальні проблеми сучасної медицини. -2003.-Т.3, вип.1(5).-С.49-51.
2. Крачек Г.О. Оцінка ефективності комплексної терапії ревматоїдного артриту // Проблеми екології та медицини.-2003.- Т. 7, №5-6.- С.9-12.
3. Крачек Г.О. Застосування циклоферона в комплексній терапії ревматоїдного артриту // Український ревматологічний журнал.-2004.- Т.15, №1.- С.49-51.
4. Ждан В.М, Крачек Г.О., Бабаніна М.Ю., Гопко О.Ф. Вплив комплексної терапії на динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на ревматоїдний артрит // Вісник наукових досліджень. - 2004. - №4. - С.27-28. (Особисто здобувачем проведено аналіз результатів фармакотерапії та написання статті).
5. Крачек Г.О. Вплив комплексної терапії на динаміку показників ураження серця у хворих на ревматоїдний артрит // Таврический медико-біологический вестник. - 2004. - Т.7. - №1. - С. 83-85.
6. Крачек Г.О., Бажан К.В., Гордієнко О.В. Використання месуліду в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит // Тези доповідей ІІ Національного з'їзду фармакологів України „Фармакологія 2000 – крок у майбутнє.- Дніпропетровськ, 2001.- С.135-136. (Особисто здобувачем проведено аналіз результатів фармакотерапії з використанням месуліду та написання тез).
7. Крачек Г.О., Бажан К.В., Бабаніна М.Ю. Діагностика ранніх форм серцевої недостатності у хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали об'єднаного пленуму правлінъ українських наукових товариств кардіологів, ревматологів та кардіохірургів з міжнародною участю „Серцева недостатність – сучасний стан проблеми”. - Київ, 2002.- С.70. (Особисто здобувачем виконано обстеження хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця).

8. Ждан В.Н., Крачек А.А. Иммуномодулирующее действие циклоферона в лечении больных ревматоидным артритом с поражением сердца // Матеріали XV з'їзду терапевтів України.- 2004, Київ.- С. 45. (Особисто здобувачем проведена статистична обробка даних, аналіз ефективності лікування і написання тез).
9. Ждан В.М., Крачек Г.О. Застосування ентеросгелю в комплексній терапії хворих на ревматоїдний артрит // Тези доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти».-Ялта, 2004. – С.40-41. (Особисто здобувачем проведено відбір хворих, статистична обробка даних і написання тез).

АНОТАЦІЯ

Крачек Г.О. Ефективність ентеросгелю та циклоферону у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія.-Донецький державний медичний університет ім. Горького МОЗ України, Донецьк, 2005.

Дисертаційну роботу присвячено обґрунтуванню й вирішенню наукової проблеми - підвищенню ефективності лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця шляхом включення до комплексного лікування циклоферону та ентеросгелю. Обстежено 120 хворих на РА, з них 94 – з ураженням серця. Встановлені значні порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки, характерні для розвитку дилатації лівого шлуночка та зниження його скоротливої здатності. Виявлено ураження міокарду, що підтверджувалось розвитком порушень ритму та провідності, ураженням клапанів серця. Визначена пряма залежність ступеню ураження серця та запального процесу в суглобах від дисбалансу імунної системи, активності ліпопероксидациї та рівню ендогенної інтоксикації. При проведенні традиційної терапії у хворих на РА з ураженням серця покращення клінічного перебігу захворювання виявилося недовготривалим. Найбільш ефективним в лікуванні хворих на РА з ураженням серця визнана схема, що передбачає одночасне призначення ентеросгелю та циклоферону на тлі традиційної терапії. Під впливом запропонованої методики лікування на протязі 6 місяців спостерігався найбільш значний терапевтичний ефект, який виявлявся у стійкому зменшенні активності запального процесу, покращенні функції суглобів, показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, імунної ланки гомеостазу, зниженні активності ліпопероксидациї та ендогенної інтоксикації.

Встановлені зміни дають підставу вважати запропоновану схему лікування хворих на РА з ураженням серця найбільш оптимальною та ефективною.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, серце, внутрішньосерцева гемодинаміка, ендогенна інтоксикація.

АННОТАЦІЯ

Крачек А.А. Ефективность энтеросгеля и циклоферона в комплексном лечении больных ревматоидным артритом с поражением сердца.- Рукопись.

Дисертація на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. - Донецкий государственный медицинский университет им. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2005.

Дисертационная работа посвящена обоснованию и решению научной проблемы - повышению эффективности терапии больных РА с поражением сердца путем включения в комплексное лечение циклоферона и энтеросгеля.

Обследовано 120 больных ревматоидным артритом и 20 "практически здоровых лиц". Для изучения особенностей клинического течения было обследовано 94 больных РА с поражением сердца и 26 больных без поражения сердца. Средний возраст пациентов составлял $45,1 \pm 3,1$ лет. У 104 (86,6%) больного выявлен стойкий полиартрит с симметричным поражением пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых и плюсне-фаланговых суставов, у 6 (4,9%) – олигоарthritis. Общая длительность заболевания в среднем составляла $6,47 \pm 1,23$ лет. Быстропрогрессирующее течение наблюдалось у 21 (17,5%) больного, медленнопрогрессирующее – у 99 (82,5%). Серопозитивный вариант выявлен у 69 (73,4%) больных РА, серонегативный – у 25 (26,6%). По рентгенологическим признакам: I стадия выявлена у 23 (19,3%) больных, II – у 62 (51,9%), III – у 35 (28,6%) соответственно. У больных РА с поражением сердца частота системных проявлений была значительно выше.

Соответственно поставленным задачам пациенты были распределены на следующие группы: I группа - контрольная, которая включала 20 "практически здоровых лиц"; II группа – 26 больных РА без поражения сердца; III группа - включала 23 больных, которые получали традиционную терапию, в состав которой входили месулид по 100 мг через 12 часов, метатрексат 7,5 мг в неделю (1-й день - 5 мг, 2-й день -2,5 мг), фолиевая кислота по 0,001 г через 8 часов в дни приёма метатрексата, преднизолон 10 мг в сутки коротким курсом с последующей отменой или местно в виде периартикулярных инъекций дипроспана; IV группа – 23 больных РА, которые дополнительно к традиционной терапии принимали энтеросгель по 10 мл через 8 часов - 10 дней, повторный курс – через 2 недели; V группа – 24 больных РА, которым

дополнительно к традиционной терапии вводился циклоферон в дозе 250 мг (12,5% раствора 2,0 мл) внутримышечно 1 раз в сутки за схемой (в 1, 2, 4, 6, 8, 10 день). Повторные курсы проводились через 2 недели, всего - 4 курса терапии циклофероном в течении 3 месяцев; VI группа – 24 больных РА, которые получали комплексную терапию с включением циклоферона и энтеросгеля.

Установлены значительные нарушения внутрисердечной гемодинамики, характерные для развития дилатации левого желудочка и снижения его сократительной способности. Выявлено поражение миокарда, что подтверждалось развитием нарушений ритма и проводимости, поражением клапанов сердца. Установлена прямая зависимость степени поражения сердца и воспалительного процесса в суставах от дисбаланса в иммунной системе, активности липопероксидации и уровня эндогенной интоксикации. При проведении традиционной терапии у больных РА с поражением сердца улучшение течения заболевания оказалось недолговременным. Наиболее эффективной в лечении больных РА с поражением сердца признана схема, предусматривающая одновременное применение циклоферона и энтеросгеля на фоне традиционной терапии. Под влиянием предложенной методики лечения на протяжении 6 месяцев отмечался наиболее значительный терапевтический эффект, который проявлялся в стойком снижении активности воспалительного процесса, улучшении функции суставов, показателей внутрисердечной гемодинамики, иммунного звена гомеостаза, снижении активности липопероксидации и эндогенной интоксикации. Установленные результаты дают основание считать предложенную схему лечения больных РА с поражением сердца наиболее оптимальной и эффективной.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердце, внутрисердечная гемодинамика, эндогенная интоксикация

ANNOTATION

Krachek A.A. The efficiency of enterosgel and cycloferon in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis with affection of the heart. - Manuscript.

The dissertation on degree of candidate of medical sciences by speciality 14.01.12. – rheumatology. The Donetsk State Medical University named after M. Gorky. Ministry of Health of Ukraine, Donetsk, 2004.

This academic work is devoted to the substantiation and resolving of the scientific problem – the increase of the efficiency therapy of patients with rheumatoid arthritis with the affection of the heart by means of including into complex treatment of cycloferon and enterosgel. There were established the

significant disturbances of intracardiac hemodynamics, characteristic for the development dilatation of the left ventricle and lowering of it's contractile ability. There was proved the efficiency of complex therapy with the simultaneous application of cycloferon and enterosgel on the background of traditional therapy. This allowed to decrease the activity of the inflammatory process, to restore the functional possibilities of the left ventricle with the increase of ejection fraction, to decrease of the rate of rhythm and contraction, to improve the indexes of T-cellular link with the liquidation of the disbalance of subpopulations and lowering of immunoregulatory index, to decrease the activity of lypoperoxidation and endogenic intoxication.

Key words: rheumatoid arthritis, heart, intracardiac hemodynamic, endogenic intoxication.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АОЗ	- антиоксидантний захист
ДК	- дієнові кон'югати
ЕКГ	- електрокардіографія
ЕхоКГ	- ехокардіографія
IPI	- імунорегуляторний індекс
КДО	- кінцевий діастолічний об'єм
КДР	- кінцевий діастолічний розмір
КСО	- кінцевий систолічний об'єм
КСР	- кінцевий систолічний розмір
МДА	- малоновий діальдегід
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
РА	- ревматоїдний артрит
СГЕ	- спонтанний гемоліз еритроцитів
СОД	- супероксиддисмутаза
СРБ	- С-реактивний білок
УО	- ударний об'єм
ФВ	- фракція викиду
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
ШОЕ	- швидкість осідання еритроцитів
CD	- кластер диференціації