

Академія медичних наук України  
Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска

БАБАНІНА МАРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.1/4-005.2-08:577.47

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ  
В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У  
ХВОРИХ НА РЕВМАТИЧНУ ВАДУ СЕРЦЯ З ПЕРЕВАГОЮ  
НЕДОСТАТНОСТІ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНУ

14.01.12 - ревматологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2002

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України

**Науковий керівник:**

Доктор медичних наук, професор Ждан Вячеслав Миколайович, завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини Української медичної стоматологічної академії МОЗ України.

**Офіційні опоненти:**

- доктор медичних наук, професор Свінцицький Анатолій Станіславович, завідувач кафедри госпітальної терапії №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
- доктор медичних наук, професор Бабиніна Лідія Яківна, професор кафедри сімейної медицини Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України

**Провідна установа:** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2002 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01 при Інституті кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України (03680, м.Київ, вул. Народного ополчення, 5).

Автореферат розісланий «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2002 р.

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради

**Деяк С.І.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Значна розповсюдженість ревматизму серед населення України, розвиток ускладнень, що призводять до інвалідизації та передчасної смерті хворих, в тому числі і людей молодого віку, (Воронков Л.Г. и соавт., 1999; Ильяш и соавт., 1998; Саидова М.Ю.,1995), обумовлює актуальність дослідження патогенезу цієї патології.

Одним із найбільш розповсюджених і небезпечних ускладнень ревматизму, яке багато в чому визначає клінічний перебіг та прогноз основного захворювання, є серцева недостатність (СН).

Серед причин смерті населення СН посідає одне з провідних місць. Незважаючи на успіхи у медикаментозному лікуванні, прогноз цих хворих і до теперішнього часу лишається несприятливим. Вже через рік після розвитку серцевої недостатності живими лишаються 50-70% хворих і лише менша їх частина переживає 5-річний період(Воронков Л.Г. и соавт., 1999).

Основними завданнями клінічної медицини в терапії хворих з СН є поліпшення якості і тривалості життя хворих, попередження прогресування цього синдрому. Незважаючи на досягнення в фармакотерапії СН, смертність серед цього контингенту хворих залишається високою (Каракин А.А.,1998). Водночас, традиційні методи лікування СН, що включають застосування серцевих глікозидів, сечогінних засобів, периферійних вазоділятаторів різних груп і, останнім часом,  $\beta$ 1-адреноблокаторів, далеко не у всіх випадках дозволяють досягти очікуваного терапевтичного ефекту (Бобров В.А. и соавт.,2001; Мареев В.Ю. и соавт.,1993,1999).

До останнього часу серед методів терапії при СН протягом багатьох десятиліть серцеві глікозиди традиційно посідали перше місце, хоча, поряд із бажаною позитивною інотропною дією, клініцисти нерідко стикаються з різними побічними явищами, головним чином, аритмогенним ефектом цих препаратів (Каракин А.А.,1998; Мареев В.Ю. и соавт., 1999). У зв'язку з цим пошук нових шляхів розв'язання цієї проблеми є важливим завданням на сучасному етапі розвитку медицини.

Останнім часом особливе місце у фармакотерапії захворювань серцево-судинної системи займають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), які не лише знижують гемодинамічне і об'ємне перевантаження міокарда, але і сприяють нормалізації нейрогуморального статусу організму, порушеного при СН. Препарати цього ряду не лише поліпшують клінічну картину і гемодинамічні показники у хворих із СН, але й покращують якість і збільшують тривалість життя (Воронков Л.Г., 1999; Каракин А.А., 1998).

Протягом останніх 10 років проведено багато досліджень, пов'язаних з використанням інгібіторів АПФ у лікуванні СН (Балаханова Н.П. и соавт., 1997; Беленков Ю.Н. и соавт., 1996, 1997; Дриновец Г.И., 1998), однак у перелічених роботах не наводяться результати комплексного дослідження (загальноклінічного, імунологічного, стану перекісного окислення ліпідів та антиоксидантної забезпеченості), необхідного для глибокого розуміння патогенезу серцевої

недостатності та розробки нових ефективних, патогенетично обумовлених засобів лікування названої патології.

Здебільшого дані про лікувальні ефекти ІАПФ і практичне використання при СН отримані в основному при застосуванні цих препаратів у хворих з ішемічною хворобою серця, тоді як досвід застосування цих препаратів при ревматичних вадах серця невеликий (Визир В.А., Березин А.Е., 2000; Сыволап В.Д. и соавт., 1998; Воронков Л.Г., 1998). Сьогодні лишаються нерозв'язаними деякі питання терапії ІАПФ хворих із ревматичними вадами серця в залежності від стадії СН, активності ревматичного процесу.

Як відомо, основними ланками патогенезу ревматизму, що сприяють розвитку набутих вад серця і прогресуванню СН, є зміни в імунному статусі даної категорії хворих, а також активація вільнорадикального окислення в тканинах. Тому питання вивчення впливу комплексного лікування з використанням ІАПФ, імуномодулятора рослинного походження та антиоксиданта на перекисне окислення і імунний статус хворих із вадами серця є дуже 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). Пошукувач є співвиконавцем цієї теми.

**Мета і задачі дослідження.** Удосконалити лікування серцевої недостатності у хворих на РВС з перевагою недостатності мітрального клапана шляхом включення еналаприла малеату у комплексне лікування та визначення змін клініко-імунологічного статусу, центральної гемодинаміки, про- і антиоксидантних систем, ступеня активності катаболізму клітинних рецепторів під впливом терапії.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

1. вивчити особливості порушень центральної гемодинаміки у хворих на ревматичну ваду серця з перевагою недостатності мітрального клапану;
2. вивчити зміни імуно-біохімічних показників в крові хворих, які характеризують стан клітинного та гуморального імунітету, інтенсивність процесів ПОЛ, антиоксидантну забезпеченість, активність катаболізму клітинних рецепторів;
3. дослідити клінічну ефективність і зміни вивчених показників під впливом комплексного лікування ІАПФ еналаприла малеатом,  $\alpha$ -токоферола ацетатом, настоянкою ехінацеї пурпурної в залежності від стадії СН;
4. на підставі отриманих результатів патогенетично обґрунтувати та апробувати в клініці запропонований спосіб лікування хворих на ревматичну ваду серця з ознаками серцевої недостатності.

*Об'єкт дослідження.* Хворі на РВС (ревматична вада серця) з перевагою недостатності мітрального клапану та серцевою недостатністю.

*Предмет дослідження.* Зміни показників якості життя хворих, центральної гемодинаміки, стану клітинного та гуморального імунітету, ПОЛ та АО-захисту у хворих на ревматичну ваду серця з СН під впливом комплексного лікування.

*Методи дослідження.* Загально-клінічні методи для верифікації діагнозу, в тому числі визначення клінічного індексу за допомогою модифікованої нами анкети Аббакумова С.А. (1987), показника якості життя хворих за допомогою критеріїв Мінесотського опитувальника (1987), визначення гострофазових показників, метаболізму нейтрофільних гранулоцитів у тесті з нітросинім тетрозолієм, біохімічне дослідження вмісту загальних ліпідів, холестерину,  $\beta$ - і пре- $\beta$ -ліпопротеїдів, процесів ПОЛ та АО-захисту, дослідження стану гуморального та клітинного імунітету, вмісту R-білків у сироватці крові, електрокардіографія (ЕКГ), фонокардіографія (ФКГ). Вивчення стану центральної гемодинаміки проводили за допомогою ехокардіографії. Для виявлення скритих форм серцевої недостатності та визначення показника фізичної працездатності проводили велоергометрію. Визначення питомої та хвилинної роботи лівого шлуночка проводилось за методом Шишмарьова Ю.Н. (1982).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У нашому дослідженні вперше проведено вивчення впливу комплексного лікування за допомогою ІАПФ - еналаприла малеату, імуномодулятора рослинного походження - ностойки ехінацеї пурпурної та антиоксиданта -  $\alpha$ -токоферола ацетата на показники центральної гемодинаміки, перекісного окислення у тканинах і імунного статусу хворих на ревматичну ваду серця з СН.

Вивчена ефективність застосування комплексної терапії з використанням еналаприла малеата,  $\alpha$ -токоферола ацетата, ностойки ехінацеї пурпурної в залежності від стадії СН.

Показано, що застосування еналаприла малеату,  $\alpha$ -токоферола ацетату, ностойки ехінацеї пурпурної у комплексному лікуванні більш суттєво поліпшує якість життя хворих на ревматичну ваду серця і основні параметри центральної гемодинаміки, у порівнянні з традиційною терапією.

**Практичне значення одержаних результатів.** Включення в комплексну терапію ІАПФ еналаприла малеату,  $\alpha$ -токоферола ацетату, ностойки ехінацеї пурпурної дозволяє значно розширити можливості фармакологічної корекції основних параметрів центральної гемодинаміки у хворих із СН ревматичної етіології, особливо у випадку рефрактерності до серцевих глікозидів. Застосування в комплексному лікуванні хворих І-ІА стадії (І-ІІ ФК) СН інгібітора АПФ еналаприла малеату у дозі 10 мг на добу,  $\alpha$ -токоферола ацетату 200 мг на добу, ностойки ехінацеї пурпурної по 15 крапель тричі на добу, є ефективним способом корекції основних параметрів центральної гемодинаміки, поліпшення якості життя хворих. Встановлена висока ефективність використання

комплексу цих препаратів в амбулаторних умовах і при наявності активності ревматичного процесу. Вивчена коригуюча дія комплексного лікування із використанням ІАПФ еналаприла малеату,  $\alpha$ -токоферола ацетату, настойки ехінацеї пурпурної на показники перекісного окислення ліпідів і імунний статус хворих на ревматичну ваду серця з СН, що дає широкі можливості для всебічного - патогенетичного впливу. Отримані результати дають підстави для розробки практичних рекомендацій щодо застосування розробленої схеми комплексної терапії на різних стадіях СН.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи Луганської обласної клінічної лікарні, 2-ої міської клінічної поліклініки м. Львів, 3-ої міської лікарні м. Чернівці, поліклініки №2 Вінницької міської клінічної лікарні №1, 5-ої комунальної клінічної лікарні №1 м. Львів, ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні №1, у навчальний процес на кафедрі госпітальної терапії №1 Луганського медичного університету, що підтверджено актами про впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно визначено мету та завдання даного дослідження, проведено аналіз наукової літератури та патентної інформації з проблеми, що вивчалась.

Автор самостійно проводив клінічне обстеження хворих та інструментальні дослідження – електрокардіографію, ехокардіоскопію, велоергометрію.

Особисто дисертантом проведені формування групи пацієнтів, а також аналіз результатів загальноклінічних, біохімічних, імунологічних, інструментальних методів дослідження.

Самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження і написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. За матеріалами дисертації опубліковані наукові статті. Запозичень ідей та розробок публікацій співавторів не було.

Робота проведена на клінічній базі Української медичної стоматологічної академії - ревматологічному та нефрологічному відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні №1..

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи заслухані на розширеному засіданні апробаційної ради Інституту кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України 17.01.2002 р. Матеріали дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей та друкованих робіт на Міжнародній науково-практичній конференції ревматологів «Современные аспекты глюкокортикостероидной терапии ревматических заболеваний» (Москва, 1999), об'єднаному пленумі кардіологів, ревматологів та кардіохірургів України з міжнародною участю «Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрямки діагностики і лікування» (Київ, 1999), ювілейній науково-практичній конференції «До 20-річчя ревматологічного відділення ПОКЛ» (Полтава, 1999), I конгресі кардіологів України (Київ, 2000), Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих учених «Клініко-морфологічні аспекти серцево-судинної

системи» (Дніпропетровськ, 2000), III Республіканській науково-практичній конференції «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов» (Харків, 2000), українській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми кардіології та ревматології - від гіпотез до фактів» (Київ, 2001), II Республіканській науково-практичній конференції «Первинна та вторинна профілактика основних терапевтичних захворювань в поліпшенні якості життя» (Харків, 2001).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед них 4 статті у фахових журналах, що ввійшли до переліку, затвердженому ВАК України, 1 стаття у журналі «Вісник Української медичної стоматологічної академії», 6 тез доповідей в матеріалах наукових конгресів, з'їздів та конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 160 сторінках машинописного тексту. Робота складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 310 робіт, (з них 110 - іноземні), що складає 31 сторінку. Текст ілюстровано 20 таблицями та 2 малюнками, що складає 26 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань проведено обстеження 120 хворих на ревматичну ваду серця з ознаками серцевої недостатності (з них 65 хворих з комбінованою мітральною вагою з перевагою недостатності мітрального клапану і 55 хворих з недостатністю мітрального клапану) у віці від 15 до 60 років, які знаходились на лікуванні у ревматологічному та нефрологічному відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні №1. Ревматичний анамнез складав від 5 до 10 років.

З метою вивчення ефективності запропонованої і розробленої нами комплексної терапії хворі були розподілені на 2 групи. Першу групу склали 63 хворих на активний ревматизм із СН I (ФК I), другу - 57 хворих із СН IIА (ФК II).

Контрольну групу, репрезентативну за віком і статтю, склали 20 «практично» здорових осіб, тобто, особи, що не пред'являли скарг, без патології серцево-судинної системи при об'єктивному обстеженні, адекватній реакції на фізичне навантаження і високій толерантності до останнього (виконана робота 1000 Втхв і більше), у яких відсутні будь-які хронічні та на момент дослідження гострі захворювання, у яких не відрізняються від загальноприйнятих норм результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Діагноз встановлювався на підставі діагностичних критеріїв Кіселя-Джонса-Нестерова.

Активність ревматичного процесу встановлювалась у відповідності з критеріями А.І. Нестерова (1973). Для її визначення поряд із клінічними даними

та гострофазовими показниками (кількість лейкоцитів, ШОЕ, вміст серомукоїдів, АСЛ-О, АСГ, СРБ, вміст  $\alpha 2$ -глобуліну) враховували метаболізм нейтрофільних гранулоцитів у тесті з нітросинім тетразолієм (НСТ).

Стадію серцевої недостатності (СН) визначали по класифікації В.Х. Василенка- М.Д. Стражеско та Нью-Йоркської Асоціації серця (НУНА).

Оцінка вираженості клінічних проявів захворювання проводилась за допомогою модифікованої нами анкети, запропонованої Аббакумовим С.А. (1987). В цю анкету включались скарги хворих і об'єктивні ознаки хвороби.

Показник якості життя оцінювали за допомогою критеріїв Мінесотського опитувальника (1987).

Всім хворим проводилося клініко-лабораторне обстеження, яке включало збір анамнезу, загальний огляд, клінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження вмісту загальних ліпідів, холестерину,  $\beta$ - і пре- $\beta$ -ліпопротеїдів.

Біохімічні та імунологічні дослідження проводились з використанням реактивів кваліфікації «ХЧ» і «ЧДА». В роботі використовувалась така апаратура: спектрофотометр СФ-46, фотокалориметр КФК-2МП, нефелометр ЛМФ-72, рН-метр 340, рефрижераторна центрифуга К-70 (ДРН), лабораторний мікроскоп «Биолам Р-16» та інше звичайне лабораторне приладдя.

Активність процесів перекісного окислення (ПОЛ) у хворих оцінювали за даними рівня спонтанного гемолізу еритроцитів (СГЕ), який визначався за методом F. Jager (1968), вмісту малонового діальдегіду (МДА), визначення якого проводили тіобарбітуровим методом (Владіміров Ю.А. і співавт., 1972), вмісту дієнових кон'югатів, який визначався спектрофотометричним методом за методичними рекомендаціями О.М. Воскресенського та співавт. (1982). Антиоксидантний захист (АО-захист) оцінювали за даними активності антиоксидантних ферментів. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали методом гальмування автоокислення адреналіну (Брусков О.С. і співавт., 1976). Каталазну активність оцінювали в реакції розкладання перекису водню ферментом (Архипова О.Г., 1988). Вміст церулоплазміну визначали фотометрично (Колб В.Г. і співавт., 1982).

Стан гуморального імунітету оцінювали, визначаючи вміст імуноглобулінів класів А, М, G в сироватці методом радіальної імунодифузії в гелі. Сумарний вміст В-, Т-, Т-активних лімфоцитів оцінювали методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана та миші, визначаючи кількість М-РУЛ, Е-РУЛ та Т-активних Е-РУЛ. Для оцінки субпопуляцій Т-хелперів і Т-супресорів використовували метод гальмування реакції розеткоутворення з еритроцитами барана в присутності теофіліну, визначаючи кількість Е-РУЛ теофілін-резистентних та теофілін-чутливих (Лебедев К.А. і співавт., 1990).

Вміст R-білків визначали в реакції гальмування гемаглютинації із специфічною антисироваткою (виробник-Росія, м. Москва) (Яковлева І.Н. і співавт., 1986).

Біоелектрична активність серця у хворих вивчалась методом електрокардіографії (ЕКГ). Реєстрація електрокардіограм здійснювалась на



апараті «CARDIMAX FX - 326 U» в 12 загальноприйнятих відведеннях з проведенням кількісного та якісного аналізу.

З метою оцінки деяких енергетичних показників діяльності міокарду (питомої та хвилинної роботи міокарду) використовувався метод, запропонований Шишмарьовим Ю.Н. (1982), заснований на аналізі амплітуди зубців R і S грудних відгалуджень.

Реєстрація звукових явищ, які виникають під час серцевої діяльності, проводилась за стандартною методикою на фонокардіографі «CARDIOVIT CS-100 SCHILLER».

Ехокардіографічне дослідження проведене 120 хворим шляхом двомірної та одомірної ехокардіографії (ЕХОКГ) в В- та М-режимах) на апараті «SIM-5000 plus» спектральним датчиком 3,5 мгц. При цьому оцінювали морфофункціональні параметри серця КДО, КСО, діаметр лівого передсердя, розраховувалися показники центральної гемодинаміки (СІ, ФВ). При оцінці показників ЕХОКС використовували методичні рекомендації Боброва В.О. і співавт. (1997). Для виявлення латентних порушень гемодинаміки проводили оцінку фізичної працездатності (PWC-150) під час велоергометрії на апараті «РИТМ-ВЭ-05».

Всі хворі одержували спочатку протиревматичну терапію, потім кожна група хворих була розподілена на підгрупи, одна частина хворих крім настойки ехінацеї пурпурної і  $\alpha$ -токоферола ацетату приймала еналаприла малеат (ЕНАП фірми KRKA, Берліприл фірми Берлін-Хемі), друга для порівняння - дигоксин. Курс лікування тривав 2 місяці.

Дослідження проводились на початку та після проведеного курсу комплексної терапії.

Обробка цифрових даних проведена методами варіаційної статистики на ПЕОМ IBM-PC-Pentium II із використанням пакету прикладних програм «Statgraf», розраховувався від'ємний логорифм вмісту R-білків. Достовірність одержаних результатів визначалась по критерію t-Ст'юдента.

**Результати дослідження.** В результаті проведених досліджень хворі з серцевою недостатністю I стадії (ФК I) склали 52,5%, ІА стадії (ФК II) -47,5%. У всіх хворих активність ревматичного процесу виявлена I ступеня, що підтверджується підвищенням рівня серомукоїдів, СРБ, АСЛ-О, АСГ,  $\alpha$ 2-глобуліну, даними НСТ-тесту.

Під час дослідження скарги хворих обох груп були численні і різноманітні. На перший план виходили - біль у ділянці серця (96%), задуха при різного ступеня фізичному навантаженні (95,5%), порушення ритму серця (у 49% хворих з СН I ст., 89,9% - з СН ІА ст.), біль у суглобах (у 70% з СН I ст., у 75% хворих з СН ІА ст.). За даними об'єктивного обстеження хворих виявлено, що в клінічній картині домінують такі симптоми, як набряки гомілок (у 12% з СН I ст., у 58% з СН ІА ст.), застійні хрипи у легенях (у 25% з СН ІА ст.), розширення границь серця (у 43% з СН I ст., у 52% з СН ІА ст.), послаблення I тону серця та систолічний шум на верхівці виявлені майже у 100% хворих, що пов'язане як з активністю ревматичного процесу, так і з порушенням

гемодинаміки за рахунок вади серця, тахікардія зустрічалася у 35% хворих з СН I ст. і 48% з СН IIА ст., аритмія - у 13% з СН I ст. і у 28% з СН IIА ст. Рідше зустрічалися такі симптоми як підвищення АТ, збільшення розмірів печінки. З метою оцінки вираженості клінічних проявів активного ревматизму та серцевої недостатності розраховувався клінічний індекс (КІ), який був підвищений в обох групах, найбільше у хворих з СН IIА ст. (на 65%,  $p1<0,01$ ). При дослідженні показника якості життя було встановлене зниження цього показника у хворих з СН I ст. на 29% ( $p1<0,05$ ) і з СН IIА ст. на 63% ( $p1<0,001$ ) (табл.1).

При якісному аналізі ЕКГ, зареєстрованої в стані спокою найчастіше у хворих виявлялися такі порушення ритму - тахікардія (у 32% з СН I ст. і 49% з СН IIА ст.,  $p1<0,05$ ), синусова аритмія (7,5% в обох групах,  $p1<0,05$ ), надшлуночкова екстрасистоля (34% хв. з СН I ст., 48% з СН IIА ст.,  $p1<0,05$ ), шлуночкова екстрасистоля (у 13,5% з СН I ст., у 42% з СН IIА ст.,  $p1<0,05$ ). Порушення функції провідності зустрічалася у вигляді АВ-блокади I ступеня (у 12% хворих з СН I ст., 15% з СН IIА ст.,  $p1<0,05$ ). Крім вище зазначених порушень ритму та провідності, досить часто реєструвалися порушення процесів реполяризації міокарда лівого шлуночка (у 67% хворих з СН I ст., 32% з СН IIА ст.,  $p1<0,05$ ). Ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночка зустрічалися у 43% хворих з СН I ст. і у 82% з СН IIА ст. ( $p1<0,05$ ).

На ФКГ у 100% хворих спостерігалася зниження амплітуди I тону, систолічний шум з максимумом на верхівці, пов'язаний з I тоном, який займає 1/2-2/3 систоли.

Таким чином, у хворих на ревматичну ваду серця з СН IIА стадії нами спостерігалися більш виражені об'єктивні і суб'єктивні прояви хвороби, зниження показника «якості» життя хворих, на ЕКГ частіше виявлялися порушення ритму серця та процесів реполяризації. В цілому отримані результати підтверджують літературні дані (Каракин А.А.,1998) і свідчать про більш тяжкий перебіг хвороби у хворих з СН IIА стадії.

При дослідженні показників центральної гемодинаміки нами були встановлені ознаки патологічного ремоделювання серця (збільшення КСО у хворих з СН I ст. на 61,9%, з СН IIА ст. на 85,2% ( $p1<0,001$ ), збільшення КДО у хворих з СН I ст. на 34,2%, з СН IIА ст. на 44,3% ( $p1<0,02$ ), збільшення розміру лівого передсердя у хворих з СН IIА ст. на 57,8%,  $p1<0,05$ ), які супроводжувалися зниженням та серцевого індексу (СІ) на 19% ( $p1<0,05$ ) у хворих з СН IIА ст. Фракція викиду (ФВ) достовірно від «норми» не відрізнялася в обох групах хворих. Таким чином, вираженість вентрикулярного ремоделінгу знаходилася у прямо пропорційній залежності від стадії серцевої недостатності (табл.1)

Реагування обстежених нами хворих на фізичне навантаження під час проведення велоергометрії характеризувалося неекономним розходуванням енергетичних резервів міокарду, що відображається у зниженні показника фізичної працездатності (PWC-150) у хворих з СН I ст. на 30,2% ( $p1<0,001$ ) і з СН IIА ст. на 52,3% ( $p1<0,001$ ). Причина подібної реакції, очевидно,

обумовлена зниженням фізіологічних резервів апарату кровообігу (серцева недостатність) і порушенням адренергічного і метаболічного забезпечення кардіореспіраторної системи у хворих з ревматичними вадами серця (Ілляш М.Г. і співавт., 1998).

Високі енергетичні витрати в міокарді при виконанні фізичної роботи хворими підтверджуються показниками питомої (Алш) та хвилинної (Елш) роботи лівого шлуночка. Алш підвищена на 19% ( $p < 0,05$ ) у хворих з СН I ст. і на 28% ( $p < 0,05$ ) з СН IIА ст., Елш підвищена на 19,4% ( $p < 0,05$ ) у хворих з СН IIА ст.

Таким чином, підвищення значень Алш і Елш, яке більш виражене у хворих на ревматичну ваду серця з СН IIА ст., свідчить про значні енергетичні витрати в міокарді при зниженій ефективності гемодинамічного забезпечення фізичного навантаження (зниження PWC-150) в зв'язку з активністю ревматичного процесу і наявністю вади серця.

При дослідженні стану клітинної рецепції нами виявлене прискорення процесів катаболізму рецепторного апарату, що може грати важливу роль у патогенезі порушень нейро-гуморальної регуляції органів і систем, імунних розладів, активації процесів ПОЛ у хворих. Так, у хворих з СН I ст. вміст R-білків був підвищений на 25,27% ( $p < 0,05$ ) і на 50,2% ( $p < 0,001$ ) з СН IIА ст.

Отримані дані при вивченні клітинної ланки імунітету свідчать про значне зменшення абсолютної і відносної кількості Т-лф в обох групах хворих на ревматизм з СН (у хворих з СН I ст. на 22,4% ( $p < 0,01$ ) і з СН IIА ст. на 43,02% ( $p < 0,001$ )), зменшення кількості Т-супресорів (у хворих з СН I ст. на 17,3%, з СН IIА ст. на 25% ( $p < 0,02$ )), збільшення кількості Т-хелперів (у хворих з СН I ст. на 27,1% ( $p < 0,01$ ), з СН IIА ст. на 33,2% ( $p < 0,01$ )). Досліджуючи стан гуморального імунітету виявилось, що вміст імуноглобулінів усіх трьох класів А, М, G в обох групах хворих достовірно підвищений. Вміст імуноглобулінів класу А достовірно підвищений у I групі хворих на 27% ( $p < 0,02$ ) і у II групі на 32% ( $p < 0,001$ ), класу М на 28,5% у I групі і на 31,7% ( $p < 0,05$ ) у II групі, класу G на 29% ( $p < 0,001$ ) у I групі і на 37% ( $p < 0,001$ ) у II групі хворих.

Таким чином, у хворих на ревматичну ваду серця з СН спостерігається імунний дисбаланс, більш виражений у хворих з СН IIА ст., який виявляється у дефіциті Т-системи імунітету, зниженні кількості Т-супресорів і збільшенні Т-хелперів при достовірному збільшенні вмісту імуноглобулінів, що за літературними даними є дуже важливим у патогенезі ревматизму і прогресуванні СН.

Продукція активного кисню (суперокиду) в нейтрофільних лейкоцитах за даними НСТ-тесту виявилася підвищеною на 23,9% ( $p < 0,02$ ) у хворих з СН I ст. і на 36,2% з СН IIА ст. ( $p < 0,001$ ), що свідчить про посилення активності «дихального вибуху» нейтрофілів в обох групах хворих. Це, в свою чергу, при виході значної кількості активних радикалів кисню у сироватку, ініціює посилення ПОЛ.

При проведенні аналізу виявлений позитивний кореляційний зв'язок між показником НСТ-тесту і вмістом R-білків в обох групах хворих ( $r_1=0,58$  і  $r_2=0,77$  ( $p<0,05$ )). Прискорення внутрішньоклітинного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів, яке характеризується НСТ-тестом, призводить до активації катаболізму рецепторів клітинних мембран. В зв'язку з цим порушується рецепція (збільшується вміст R-білків-«осколків» клітинних рецепторів), в тім числі, і імуномедіаторів, погіршується клітинний імунний захист: зменшується загальна кількість Т-лф, Т-лф-супресорів (виявлений зворотній кореляційний зв'язок  $r_1=-0,72$  ( $p<0,05$ ) і  $r_2=-0,79$  ( $p<0,05$ )).

Про підвищення активності процесів ПОЛ в крові обстежених хворих свідчить збільшення вмісту МДА (на 61,2% ( $p_1<0,001$ ) у хворих з СН I ст. і на 81,9% ( $p_1<0,001$ ) з СН IIА ст.), дієнових кон'югатів (на 38,6% ( $p_1<0,001$ ) у хворих з СН I ст. і на 45,1% ( $p_1<0,001$ ) з СН IIА ст.), підвищення показника СГЕ (на 18,6% ( $p_1<0,02$ ) у хворих з СН I ст. і на 25,4% ( $p_1<0,001$ ) з СН IIА ст.).

Активация процесів ПОЛ у обстежених хворих супроводжувалася зниженням антиоксидантної забезпеченості організму (активність каталази знижена у хворих з СН IIА ст. на 27,4% ( $p_1<0,001$ ), СОД на 22,7% ( $p_1<0,01$ ), вміст церулоплазміну знижений у хворих з СН I ст. на 17,1%, з СН IIА ст. на 18,3%, але дані не достовірні).

Таким чином, виявлені нами зміни свідчать про патологічну перебудову процесів ліпопероксидації та виснаження механізмів природного антирадикального захисту (Ильях М.Г., Сергиенко Е.Н., 2001).

Вивчення і обґрунтування механізмів патогенетичного розвитку ревматизму та його ускладнення в наслідок набутої вади серця – застійної серцевої недостатності, отримані нами результати під час першого етапу дослідження дали можливість передбачити підвищення ефективності лікування шляхом використання комплексної терапії, яка б водночас діяла на декілька ланок патогенезу захворювання. Нами запропоноване поряд з традиційними заходами комплексне лікування, яке включає в себе: інгібітор АПФ - еналаприла малеат, імуномодулятор - настойку ехінацеї пурпурної, антиоксидант -  $\alpha$ -токоферола ацетат.

Після проведеного лікування хворі обох груп відзначали покращання самопочуття, підвищення своєї активності, працездатності та поліпшення якості життя. По закінченні курсу терапії з використанням еналаприла малеату хворі практично не скаржилися на біль у ділянці серця, задуху, перебої у роботі серця, порівняно з хворими, які приймали дигоксин (ці скарги зафіксовані відповідно у 15%, 6% і у 2% хворих). При об'єктивному обстеженні хворих після лікування з використанням еналаприла малеату зменшилась кількість виявлених об'єктивних симптомів захворювання (набряки гомілок, застійні хрипи у легенях, збільшення розмірів печінки не зафіксовані, границі серця хворих з СН I ст. відповідали показникам «практично» здорових осіб, у хворих з СН IIА ст. вони значно зменшились, тони серця стали гучніші, серцебиття, перебої у роботі серця не зафіксовані). Клінічні індекси в обох групах хворих значно зменшились (у хворих з СН I ст. на 24,6% ( $p_2<0,05$ ), з СН IIА ст. на

29,7% ( $p_2 < 0,02$ )), а показник якості життя збільшився у хворих з СН I ст. на 55,2% ( $p_2 < 0,05$ ), з СН IIА ст. на 98,6% ( $p_2 < 0,001$ ). Після використання дигоксину клінічні індекси в обох групах хворих, визначені на основі суб'єктивних проявів хвороби та даних об'єктивного обстеження, достовірно не змінилися. Показник «якості» життя хворих обох груп підвищився, але порівняно з «нормою» він залишився достовірно нижче.

Під час якісного аналізу ЕКГ хворих після комплексного лікування з використанням еналаприла малеату виявлено, що «нормальна» ЕКГ реєструвалася у 15% хворих з СН I ст., у 9,8% з СН IIА ст., значно зменшилася частота виявлення порушень ритму серця (тахікардія у 4,7% хворих з СН I ст. і у 7% з СН IIА ст. ( $p_2 < 0,05$ ), екстрасистоля не зафіксована), провідності (АВ-блокада I ст. виявлена у 1% хворих з СН I ст. і 4,5% з СН IIА ст. ( $p_2 < 0,05$ )), порушення процесів реполяризації (у 10% хворих з СН I ст. і 17% з СН IIА ст. ( $p_2 < 0,05$ )). Після лікування дигоксином у хворих обох груп також відмічалось рідше, ніж до лікування, виявлення тахікардії (відповідно 7% і 15%), екстрасистоїї (5% і 9%), але ефективність лікування з використанням еналаприла малеату була значно вища.

При дослідженні показників центральної гемодинаміки після проведеного лікування з використанням еналаприла малеату встановлено, що КСО лівого шлуночка зменшився на 8,4% у хворих з СН I ст. ( $p_2 < 0,01$ ) і на 28,8% з СН IIА ст. ( $p_2 < 0,001$ ); після використання дигоксину цей показник зменшився у хворих з СН IIА ст. лише на 10,2% ( $p_2 < 0,001$ ). КДО лівого шлуночка після використання еналаприла малеату у хворих з СН IIА ст. достовірно зменшився на 15% ( $p_2 < 0,05$ ); ФВ у хворих з СН I ст. достовірно збільшилась ( $p_2 < 0,01$ ) на 12,9% і на 22,5% ( $p_2 < 0,001$ ) у хворих з СН IIА ст. При використанні при комплексному лікуванні дигоксину ФВ у хворих з СН IIА ст. достовірно ( $p_2 < 0,01$ ) збільшилась на 14,1%, але вона залишилась нижче «норми» на 14,3%. Ефект від використання еналаприла малеату був достовірно ( $p_3 < 0,01$ ) вищий (табл.2).

Показник питомої роботи (Алш) лівого шлуночка після використання у комплексній терапії еналаприла малеату достовірно ( $p_2 < 0,01$ ) зменшився на 20% у хворих з СН I ст. і на 52% ( $p_2 < 0,05$ ) у хворих з СН IIА ст. При використанні дигоксину цей показник зменшився у хворих з СН I ст., але він залишився вище за «норму».

Аналізуючи показник фізичної працездатності (PWC-150) після комплексного використання еналаприла малеату встановлене підвищення цього показника у хворих з СН I ст. на 39,3% ( $p_2 < 0,001$ ) і на 73,1% ( $p_2 < 0,001$ ) з СН IIА ст. Під впливом комплексного лікування з використанням дигоксину показник PWC-150 суттєво не змінився. Ефект від використання був достовірно вищий.

Таким чином, використання еналаприла малеату у комплексному лікуванні виявилось більш ефективним, ніж дигоксину, про що свідчить аналіз змін показників центральної гемодинаміки, питомої роботи лівого шлуночка, фізичної працездатності. Механізм позитивного впливу еналаприла малеату на

вищезазначені показники здійснюється за рахунок пригнічення активності карбоксипептидази, в наслідок цього активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке супроводжується зменшенням утворення АТ II - головного ефекторного пептиду цієї системи. Блокування утворення АТ II призводить до зменшення перед- та післянавантаження на лівий шлуночок, поліпшення регіонального кровообігу у серці, зворотного розвитку гіпертрофії міокарду та дилатації полостей.

З покращанням показників діяльності серцево-судинної системи під впливом проведеного комплексного лікування з використанням еналаприла малеату тісно пов'язані позитивні зміни стану імунітету та активності ПОЛ у обстежених хворих. Так, встановлене достовірне підвищення як в абсолютному, так і у відсотковому значенні кількості Т-лімфоцитів і Т-активних лімфоцитів (відповідно на 27,8% ( $p < 0,02$ ) і на 20,9% ( $p < 0,02$ )), нормалізація вмісту В-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), підвищення кількості Т-супресорів у хворих з СН ІА ст. на 26,8% ( $p < 0,05$ ), що не відрізнялося від «норми». Поряд з цим виявлене достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження коефіцієнту Тс/Тх у 3,2 рази. При дослідженні стану внутрішньоклітинного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів виявлено, що у хворих II групи під впливом використання еналаприла малеату спостерігається достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження на 15,4% оксидативної активності кисню, яка оцінена в реакції відновлення нітросинього тетразолію порівняно з цим показником до лікування, що достовірно не відрізнялося від «норми». Після використання дигоксину достовірних змін в НСТ-тесті не виявлено.

Під впливом проведеного лікування з використанням еналаприла малеату в сироватці крові хворих I групи зменшився вміст імуноглобулінів класу А на 23% ( $p < 0,05$ ), М на 26,8% ( $p < 0,02$ ) і G на 27,3% ( $p < 0,001$ ); у II групі також відбулися позитивні зміни: вміст Ig А зменшився на 24,5% ( $p < 0,05$ ), М на 20% ( $p < 0,01$ ) і G на 33,7% ( $p < 0,01$ ). Після лікування з використанням дигоксину у I групі достовірно зменшився на 24% вміст лише Ig G ( $p < 0,02$ ), а у II групі хворих на 16% зменшився вміст Ig А ( $p < 0,01$ ) і Ig G на 29% ( $p < 0,05$ ). Ефективність проведеного лікування в обох групах хворих була вища при використанні у комплексному лікуванні еналаприла малеату.

При аналізі показників, які характеризують активність ПОЛ та АО-захисту встановлене зниження концентрації МДА в обох групах хворих (з СН I ст. на 23,6% ( $p < 0,001$ ) і на 17,7% ( $p < 0,01$ ) з СН ІА ст.), дієнових кон'югатів (у хворих з СН I ст. на 18,1% ( $p < 0,001$ ) і на 8,7% ( $p < 0,05$ ) з СН ІА ст.), зниження оксидативної активності нейтрофільних лейкоцитів у хворих з СН ІА ст. на 15,4% ( $p < 0,05$ ). Також виявлені позитивні зміни при оцінці антиоксидантного статусу. Вміст церулоплазміну збільшився в обох групах хворих (з СН I ст. на 19,7% ( $p < 0,01$ ) і на 33,7% ( $p < 0,001$ ) з СН ІА ст.), активність каталази підвищилась у хворих з СН I ст. на 21,3% ( $p < 0,02$ ) і на 45,6% ( $p < 0,001$ ) з СН ІА ст., активність СОД підвищилась у хворих з СН ІА ст. на 33,8% ( $p < 0,01$ ), показник СГЕ знизився у хворих з СН ІА ст. на 26,8% ( $p < 0,01$ ). Більш суттєві зміни показників імунної системи, процесів ПОЛ і АО-захисту виявлені у хворих з СН ІА ст.

При проведенні кореляційного аналізу виявлений стійкий кореляційний зв'язок між показником КДО лівого шлуночка, кількістю Т-лф і вмістом МДА у хворих з СН I і СН ІІА ст., в комплекс лікування яких був включений еналаприла малеат.

Безсумнівно, позитивний вплив проведеного лікування на імунну систему і на стан процесів ПОЛ і АО-захисту пов'язаний з включенням до комплексної терапії імуномодулятора - настойки ехінацеї пурпурної і антиоксиданту -  $\alpha$ -токоферола ацетату. Однак, імунокоригуючі зміни, нормалізація показників ПОЛ і АО-захисту, які відбувалися після використання комплексної терапії з включенням еналаприла малеату, були більш суттєві, у порівнянні з отриманими результатами при використанні дигоксину. Тому, на нашу думку, еналаприла малеат володіє деяким непрямим впливом на імунну систему, стан ПОЛ, можливо, за рахунок зменшення ступеня серцевої недостатності і ліквідації умов для ініціації ПОЛ - ішемії і гіпоксії органів, в яких синтезуються імунокомпетентні клітини.

Також після проведеного лікування з включенням еналаприла малеату відмічається достовірне зниження вмісту R-білків у хворих з СН ІІА ст. на 19,2% ( $p < 0,01$ ), що свідчить про ефективність запропонованої нами терапії в плані поліпшення процесів клітинної рецепції і, як наслідок «нормалізації» регуляторних процесів в організмі.

Таким чином, аналіз результатів тривалого спостереження після курсу комплексного лікування з використанням еналаприла малеату, настойки ехінацеї пурпурної,  $\alpha$ -токоферола ацетату виявив покращання клінічного стану, «якості» життя хворих, підвищення толерантності до фізичного навантаження, «нормалізація» гемодинамічних показників та енерговитрат міокарду, клітинної рецепції, стану імунної системи, зниження рівня ПОЛ в крові на фоні деякого збільшення активності антиоксидантних ферментів. Важливість нашого дослідження полягає в тому, що розроблений нами ефективний комплекс лікування діє водночас на декілька основних ланок патогенезу ревматизму та серцевої недостатності і дає можливість рекомендувати його для більш швидкого відновлення стану здоров'я хворих та попередження прогресування захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, яка полягає в удосконаленні методів лікування хворих на ревматичну ваду серця з серцевою недостатністю на основі визначення характеру порушень центральної гемодинаміки, імунної системи, стану ПОЛ та АО-захисту організму. Обґрунтована доцільність включення в комплекс терапії хворих як еналаприла малеату, так і настойки ехінацеї пурпурної,  $\alpha$ -токоферола ацетату.
2. У хворих на мітральну ваду серця з серцевою недостатністю І-ІІА стадії було виявлене достовірне збільшення кінцевого систолічного (на 61,9%

і 85,2%) та кінцевого діастолічного (на 34,2% і 44,3%) об'ємів лівого шлуночка, діаметру лівого передсердя (у хворих з СН ІА ст. на 57,8%), зменшення серцевого індексу (у хворих з СН ІА ст. на 19%), зниження толерантності до фізичного навантаження (на 30,2% і 52,3%), підвищення показників питомої (на 19% і 28%) та хвилинної (у хворих з СН ІА ст. на 19,4%) роботи лівого шлуночка.

3. Стан імунної системи хворих на ревматичну ваду серця з СН характеризується значними змінами показників клітинного та гуморального імунітету, більш вираженими у хворих з СН ІА стадії. Виявлене зменшення концентрації Т-лімфоцитів (дефіцит Т-системи імунітету), збільшення вмісту імуноглобулінів класів А, М і G.
4. У хворих на ревматичну ваду серця з СН виявлене підвищення активності процесів вільнорадикального окислення в крові за даними утворення ТБК-реагуючих продуктів, зменшення концентрації ферментів АО-захисту та підвищення вмісту R-білків, яке корелює з показником НСТ-тесту і кількістю Т-лімфоцитів.
5. Включення до комплексного лікування хворих на мітральну ваду серця з СН еналаприла малеату, настойки ехінацеї пурпурної, α-токоферола ацетату сприяє поліпшенню клінічної картини, якості життя хворих, показників центральної гемодинаміки (зменшився кінцевий діастолічний, кінцевий систолічний об'єми лівого шлуночка, збільшилася фракція викиду); нормалізації артеріального тиску, зменшенню частоти випадків аритмій, збільшенню толерантності до фізичного навантаження.
6. Використання в комплексному лікуванні хворих на ревматичну ваду серця з СН еналаприла малеату, настойки ехінацеї пурпурної, α-токоферола ацетату призвело до нормалізації стану імунної системи, показників ПОЛ та АО-захисту у хворих (зменшився вміст МДА, дієнових кон'югатів, знизився показник НСТ-тесту, зросла активність каталази, супероксиддисмутази, вміст церулоплазміну), зменшився вміст R-білків в сироватці крові.
7. У хворих на ревматичну ваду серця з СН ІА стадії ефективність лікування з використанням еналаприла малеату, настойки ехінацеї пурпурної, α-токоферола ацетату вища, про що свідчить більш суттєве поліпшення клінічної картини, показників центральної гемодинаміки, ПОЛ, АО-захисту організму, імунної системи.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплекс обстеження хворих на ревматичну ваду серця з СН повинен включати вивчення показників центральної гемодинаміки, стану імунної системи, ПОЛ та АО-захисту.



2. Показник вмісту R-білків в сироватці крові можна використовувати для оцінки тяжкості захворювання і ефективності лікування хворих на ревматичну ваду серця з СН.
3. З метою підвищення ефективності лікування та вторинної профілактики ревматизму добову дозу еналаприла малеату 10 мг рекомендується поділити на два прийоми по 5 мг через 12 годин; настойку ехінацеї пурпурної приймати по 15 крапель тричі на добу,  $\alpha$ -токоферол ацетат 200 мг на добу після сніданку на протязі двох місяців.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ

1. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гаєвський С.О. Використання еналаприлу малеату у лікуванні застійної серцевої недостатності на фоні активного ревматизму // Медична хімія. - 2000. - Т. 2, №4. - С. 13-16. (Здобувачем особисто проведений підбір 120 хворих на ревматизм, здійснено обстеження хворих (загальноклінічне, лабораторне, інструментальне - вивчення показників центральної гемодинаміки), впровадження розробленого комплексу лікування, проведена статистична обробка та аналіз отриманих даних, написано і підготовлено до друку статтю).
2. Ждан В., Бабанина М., Гаевский С. Опыт применения берлиприла при лечении сердечной недостаточности у больных активным ревматизмом // Ліки України. - 2001. - №5(46). - С. 38-40. (Здобувачем особисто проведене обстеження хворих, самостійно проаналізовані та статистично оброблені отримані дані по впливу комплексного лікування з використанням еналаприла малеату фірми Берлін-Хемі - берліприлу на показники центральної гемодинаміки, зроблені висновки, написано і підготовлено до друку статтю).
3. Бабанина М.Ю. Динамика показателей иммунитета у больных активным ревматизмом на фоне застойной сердечной недостаточности под влиянием комплексного лечения с использованием эналаприла малеата //Проблеми екології та медицини. - 2001. - Т.5, №1-2. - С. 15-18.
4. Бабанина М.Ю. Динамика показателей свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных активным ревматизмом на фоне сердечной недостаточности под влиянием комплексного лечения с использованием эналаприла //Укр. ревматол. журн.. - 2002. - №2(8). - С. 48-52.
5. Бабанина М.Ю., Ждан В.Н., Катеринчук И.П., Ткаченко Т.И., Гурина Л.И., Лебедь В.Г. Изменение клинико-гемодинамических и лабораторных показателей под влиянием комплексного лечения с использованием эналаприла малеата и амизона при активном ревматизме // Вісник Українськ. мед. стомат. академії. - Том 1, Випуск 1-2. - 2001. - С.43-45. (Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, участь у підготовці до друку).
6. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гаєвський С.О. Вплив лікування з використанням еналаприла малеату на стан клітинної рецепції у хворих на активний ревматизм //Тези доповідей Об'єднаного пленуму кардіологів, ревматологів та кардіохірургів України з міжнародною участю «Некоронарогенні хвороби серця: сучасні підходи до класифікації, нові напрямки діагностики і лікування». - Київ. - 1999. - С. 37-38. (Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих, участь у підготовці до друку).

7. Бабанина М.Ю., Ждан В.Н. Изменение показателей клеточной рецепции у больных активным ревматизмом под влиянием комплексной терапии преднизолоном и эналаприла малеатом //Тезисы научно-практической конференции «Современные аспекты глюкокортикостероидной терапии ревматических заболеваний» /Российская ревматология. - 1999. - №5. - С.41. (Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних).
8. Ждан В.Н., Бабанина М.Ю., Гаевский С.А. Опыт применения эналаприла малеата в лечении сердечной недостаточности у больных активным ревматизмом //Материалы III Республиканской научно-практической конференции «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов». - Харьков. - 2000. - С. 286-288. (Здобувачем особисто проведене обстеження хворих, статистична обробка результатів).
9. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гаєвський С.О. Взаємозв'язки між деякими показниками гомеостазу хворих на активний ревматизм з ознаками застійної серцевої недостатності //Матеріали VI Конгресу кардіологів України. - Київ. - 2000. - С. 107. (Здобувачем особисто проведена статистична обробка результатів, участь у написанні тез).
10. Бабанина М.Ю., Ждан В.Н., Гаевский С.А., Ткаченко Т.И., Гордиенко Е.В., Величко Е.А., Коковская О.В. Использование эналаприла в лечении застойной сердечной недостаточности ревматической этиологии //Матеріали української науково-практичної конференції «Сучасні проблеми кардіології та ревматології - від гіпотез до фактів». - Київ. - 2001. - С. 102. (Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих, написання тез).
11. Бабанина М.Ю., Ждан В.Н., Гаевский С.А., Ткаченко Т.И., Гордиенко Е.В., Величко Е.А., Шилкина Л.Н. Изменение показателей перекисного окисления липидов под влиянием комплексного лечения с использованием эналаприла малеата //Материалы научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Роль первичной и вторичной профилактики основных терапевтических заболеваний в улучшении качества жизни». - Харьков. - 2001. - С. 7. (Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих, статистична обробка даних, участь у написанні тез).
12. Т.І. Ярмола, І.П. Катеренчук, Л.А. Ткаченко, О.А. Гуцаленко, О.Є. Захарова, М.Ю. Бабаніна. Порівняльний аналіз ефективності та побічних ефектів перорального прийому диклофенаку натрію та локальної навколосуглобової терапії з одночасним зменшенням дози НПЗЗ у хворих на остеоартроз // Міжвідомчий збірник „Гастроентерологія”. – Дніпропетровськ, 2003. – С. 384-391.
13. Ждан В.Н., Акимова Л.Г., Бабаніна М.Ю., Гурина Л.И., Шилкина Л.Н., Стародубцев С.Г., Зазыкина Д.С. Омез в комплексной терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Журнал

„Актуальні питання клінічної медицини: Вісник УМСА”. – Полтава, 2003.-С. 50-52.

14. Ждан В.М., Павленко Л.Г., Дубинська Г.М., Флегантова Б.Л., Зазикіна Д.С., Шілкіна Л.М., Гурина Л.І., Стародубцев С.Г., Бабаніна М.Ю., Лебідь В.Г. Роль сімейної медицини у первинній медико-санітарній допомозі / Матеріали науково-практичної конференції „Управління і первинна медико-санітарна допомога”. – Ужгород, 2003. – С. 86.

15. Гурина Л.І., Бабаніна М.Ю., Шепитько В.В. Епідеміологія та профілактика гіпертонічної хвороби серед населення полтавської області / Профілактика і лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації національної програми. – Київ, 2002. – С. 35.

16. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гурина Л.І., Шілкіна Л.М., Стародубцев С.Г. Організація підготовки сімейних лікарів / Матеріали учбово-методичної конференції, присвяченої 80-річчю ХМАПО „Актуальні питання післядипломної освіти в Україні”. – Харків, 2003. – С. 75-77.

17. О.К. Балакін, І.П. Катеренчук, О.О. Гуцаленко, М.Ю. Бабаніна, І.П. Чумак. Визначення метаболічних процесів у міокарді при дилатаційних кардіоміопатіях із застосуванням програмно-технічного комплексу електропунктурної діагностики по методу Р. Фолля. – до друку.

18. Ждан В.М., Бабаніна М.Ю., Гурина Л.І., Шілкіна Л.М. Досвід підготовки лікарів загальної практики – сімейної медицини на базі УМСА // Науково-практична конференція „Стан та перспективи реформування післядипломної освіти в Україні”. – Полтава, 2003. – до друку.

19. Балакін О.К., Ждан В.М., Шілкіна Л.М., Стародубцев С.Г., Гурина Л.І., Бабаніна М.Ю., Фаражаллах А.І., Лебідь В.Г. Використання багатофакторного аналізу для визначення захворюваності пацієнтів у практиці сімейного лікаря / Науково-практична конференція, присвячена 80-річчю ХМАПО „Наука і практика сімейної медицини”. – Харків, 2003. – до друку.

## АНОТАЦІЯ

Бабаніна М.Ю. Оцінка ефективності еналаприла малеату в комплексному лікуванні серцевої недостатності у хворих на ревматичну ваду серця з перевагою недостатності мітрального клапану. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України, Київ, 2002.

Дисертація присвячена вивченню стану серцево-судинної системи, імунітету, процесів перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АО-захисту) у хворих на ревматичну ваду серця з серцевою недостатністю, а також визначенню можливих шляхів корекції.

На підставі поглибленого аналізу клініко-лабораторних показників (визначення клінічних індексів, показника якості життя хворих, дослідження процесів ПОЛ та АО-захисту, стану клітинного та гуморального імунітету, вмісту R-білків) та інструментальних методів (ЕКГ з послідуємим визначенням Алш та Елш, ЕХОКС, велоергометрія) встановлено, що у хворих на ревматичну ваду серця з СН I-IIA стадії спостерігається значне зниження показника «якості» життя хворих, виявлені ознаки патологічного ремоделювання лівого шлуночка (збільшення КСО, КДО лівого шлуночка, діаметру лівого передсердя, зменшення серцевого індексу), зниження толерантності до фізичного навантаження, підвищення показників питомої (Алш) та хвилинної (Елш) роботи лівого шлуночка, дефіцит Т-системи імунітету, збільшення вмісту імуноглобулінів усіх трьох класів А, М, G, активація процесів ПОЛ в крові поряд із зменшенням концентрації ферментів АО-захисту, підвищення вмісту R-білків. Доведена ефективність комплексного застосування еналаприла малеату, настойки ехінацеї пурпурної,  $\alpha$ -токоферола ацетату у хворих на ревматичну ваду серця з серцевою недостатністю, що дає можливість водночас діяти на декілька ланок патогенезу захворювання.

Ключові слова: ревматична вада серця, серцева недостатність, перекісне окислення ліпідів, імунітет, еналаприла малеат, настойка ехінацеї пурпурної,  $\alpha$ -токоферола ацетат.

## АННОТАЦИЯ

Бабанина М.Ю. Оценка эффективности эналаприла малеата в комплексном лечении сердечной недостаточности у больных ревматическим пороком сердца с преобладанием недостаточности митрального клапана. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - ревматология. Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена изучению состояния сердечно-сосудистой системы, иммунитета, процессов ПОЛ и АО-защиты у больных ревматическим пороком сердца с сердечной недостаточностью, а также определению возможных путей коррекции. С этой целью обследовано 120 больных ревматическим пороком сердца (митральный порок с преобладанием

недостаточности митрального клапана) с СН I-II ст. (ФК I-II) в возрасте от 15 до 60 лет, которые находились на лечении в ревматологическом и нефрологическом отделениях Полтавской областной клинической больницы. Ревматический анамнез составил от 5 до 10 лет. Признаки СН I ст. были обнаружены у 63 больных, СН II ст. также у 57 больных. У всех больных активность ревматического процесса выявлена I ст., что подтверждается повышенным уровнем СРБ, серомукоидов, АСЛ-О, АСГ, данными НСТ-теста, показателями периферической крови. Группу контроля составили 20 «практически» здоровых лиц. Методики обследования, кроме общеклинических, включали определение показателя качества жизни, ЭКГ, ЭХОКС, велоэргометрию, исследование состояния иммунной системы, процессов ПОЛ и АО-защиты. Обследование проводилось до и после проведенного комплексного лечения.

Результаты проведенных на первом этапе исследований свидетельствуют о том, что чаще всего больные предъявляли жалобы на боль в области сердца (96%), одышку при различной степени физической нагрузки (95,5%), боль в суставах (75%), нарушение ритма сердечной деятельности (49% больных с СН I ст. и 89,9% с СН II ст.). При объективном обследовании у 12% больных с СН I ст. и 58% с СН II ст. отмечены отеки голеней, застойные хрипы в легких (25% с СН II ст.), расширение границ сердца (43% с СН I ст. и 52% с СН II ст.), ослабление I тона сердца и систолический шум на верхушке (100%). Показатель «качества» жизни был снижен на 29% у больных с СН I ст. и на 63% с СН II ст.

При качественном анализе ЭКГ выявлены следующие виды нарушений ритма сердца: тахикардия (32% с СН I ст. и 49% с СН II ст.), синусовая аритмия (7,5% с СН I-II ст.), наджелудочковая экстрасистолия (34% с СН I ст. и 48% с СН II ст.), желудочковая экстрасистолия (13,5% с СН I ст. и 42% с СН II ст.). Нарушение проводимости сердца встречалось в виде АВ-блокады I степени.

Данные эхокардиоскопического исследования свидетельствовали о патологической перестройке структур сердца с увеличением размеров левого желудочка (ЛЖ) в обеих группах больных (КСО на 61,9% и на 85,2% соответственно, КДО на 34,2% и на 44,3%), левого предсердия (на 57,8% у больных с СН II ст.). Это, в свою очередь, влияло на состояние насосной функции миокарда со снижением таких показателей как СИ (на 19% у больных с СН II ст.).

У 30,2% больных с СН I ст. и 52,3% с СН II ст. снижена толерантность к физической нагрузке. Высокие энергетические затраты в миокарде при выполнении больными физической нагрузки подтверждаются показателями удельной (Алж) и минутной работы (Елж) левого желудочка. Показатель Алж достоверно повышен на 19% у больных с СН I ст. и на 28% с СН II ст., Елж - на 19,4% у больных с СН II ст.

При исследовании состояния иммунной системы обнаружен дефицит Т-системы иммунитета, снижение количества Т-супрессоров и повышение Т-хелперов, увеличение содержания иммуноглобулинов классов А, М, G.

Наряду с дисбалансом в иммунной системе у больных ревматическим пороком сердца с СН I- IIА ст. отмечается активация процессов ПОЛ (увеличение содержания МДА, диеновых конъюгатов, повышение показателя СГЭ) и истощение механизмов антирадикальной защиты организма (снижение активности каталазы, СОД, церулоплазмينا).

Исследуя состояние клеточной рецепции нами выявлено ускорение процессов катаболизма рецепторного аппарата (повышение содержания R-белков), что может играть немаловажную роль в патогенезе нарушений нейрогуморальной регуляции органов и систем.

Доказано положительное влияние комплексного применения эналаприла малеата, настойки эхинацеи пурпурной,  $\alpha$ -токоферола ацетата у больных ревматическим пороком сердца с СН I- IIА ст. прежде всего на клиническое состояние (уменьшилась одышка, боль в сердце, сердцебиение не беспокоят), показатель качества жизни (увеличился у больных с СН I ст. на 55,2% и на 98,6% с СН IIА ст.), показатели центральной гемодинамики (достоверно уменьшился КСО ЛЖ на 8,4% и на 28,8%, КДО на 15% у больных с СН IIА ст., ФВ увеличилась на 12,9% и на 22,5%).

Использование предложенной нами комплексной терапии привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке, уменьшению удельной работы ЛЖ (на 20% больных с СН I ст. и на 52% с СН IIА ст.), количества зафиксированных нарушений ритма сердца и проводимости, «нормализации» состояния иммунной системы, клеточной рецепции, снижению уровня ПОЛ в крови на фоне некоторого повышения активности антиоксидантных ферментов. При проведении корреляционного анализа установлена стойкая корреляционная связь между показателем КДО левого желудочка, количеством Т-лф и содержанием МДА у больных с СН I и СН IIА ст., в комплекс лечения которых был включен эналаприла малеат. Установлено, что лечебный эффект у больных ревматическим пороком сердца с СН IIА ст. оказался выше, на что указывает более существенное улучшение клинической картины, показателей центральной гемодинамики, ПОЛ, АО-защиты организма, иммунной системы.

Ключевые слова: ревматический порок сердца, сердечная недостаточность, перекисное окисление липидов, иммунитет, эналаприла малеат, настойка эхинацеи пурпурной,  $\alpha$ -токоферола ацетат.

#### ANNOTATION

Babanina M.Yu. The effectiveness of Enalapirili Maleat at the complex treatment of cardiac insufficiency in patients with rheumatic heart disease having the mitral valve insufficiency. -Manuscript.

The thesis on the scientific degree of Candidate of Medical Sciences at the speciality 14.01.12 - Rheumatology. Institute of Cardiology named after Academician M.D. Strazhesko of the Ukrainian AMS, Kiev, 2002.

The thesis is devoted to the study at the cardio-vascular system state, immunity, the processes at peroxide lipid oxidation (PLO) and antioxidant defense (AO-defense) in patients with rheumatic heart disease at cardiac insufficiency as well as finding out the possible ways of their correction.

On the basis at the deepened analysis at clinico-laboratory findings (establishing clinical indexes, the data at the patient's life «quality», the research at the PLO and AO-defense, the state of the cellular and humoral immunity, containing R-proteins) and instrumental methods (ECG with the following establishing SWLV and MWLV, echocardiography and bycicoergometry) it has been established that patients with rheumatic heart disease and CI of I-IIA demonstrate a considerable decrease at the patient's life «quality» data, the signs at the pathologic remodeling at the left ventricle have been found out (the increase at FSV, FDV at the left ventricle, the diameter at the left pericardium, the decrease at cardiac index, as well as, the decrease at tolerance at physical exertion, the increase at the SWLV and MWLV, T-system immunity deficiency, activation at PLO processes in blood together with the decrease of the AO-defense enzyme concentration, R-proteins contain increase. The effectiveness at complex using Enalaprili Maleat, Echinacea Purpurea tincture,  $\alpha$ -Tocopheroli Acetas in patients with rheumatic heart disease with cardiac insufficiency has been proved, it gives the possibility to effect some areas at the disease pathogenesis.

Key words: rheumatic heart disease, cardiac insufficiency, peroxide lipid oxidation, immunity, Enalaprili Maleat, Echinacea Purpurea tincture,  $\alpha$ -Tocopheroli Acetas.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Алш	– питома робота лівого шлуночка
АО	– антиоксидант, антиоксидантний
АТ	– артеріальний тиск
АТ I	– ангіотензин I
АТ II	– ангіотензин II
ВРО	– вільнорадикальне окислення
Е – РУЛ	– розеткоутворюючі лімфоцити з еритроцитами барана
ЕКГ	– електрокардіограма, електрокардіографія
Елш	– хвилинна робота лівого шлуночка
ЗСН	– застійна серцева недостатність
Ig	– імуноглобуліни
ІАПФ	– інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
КДО	– кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка
КІ	– клінічний індекс
КСО	– кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка
ЛП	– ліве передсердя



лф	– лімфоцити
ЛШ	– лівий шлуночок
МДА	– малоновий диальдегід
М-РУЛ	– розеткоутворюючі лімфоцити з еритроцитами миші
ПОЛ	– перекисне окислення ліпідів
Пре- $\beta$ -ЛП	– ліпопротеїди дуже низької густини
РААС	– ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РВС	– ревматична вада серця
СГЕ	– спонтанний гемоліз еритроцитів
СІ	– серцевий індекс
СН	– серцева недостатність
ССС	– серцево-судинна система
СЦК	– середній цитохімічний коефіцієнт
Т-активні- Е – РУЛ	– Е–РУЛ, що утворюють "активні" розетки
Тфр	– резистентні до дії теофіліну
Тфч	– чутливі до дії теофіліну
ум. од.	– умовні одиниці
ФВ	– фракція викиду
ЦНС	– центральна нервова система
ЧСС	– частота серцевих скорочень
$\beta$ -ЛП	– ліпопротеїди низької густини
r1	– показник кореляції у I групі хворих
r2	– показник кореляції у II групі хворих

Таблиця 1

## Показники центральної гемодинаміки у хворих на ревматичну ваду серця з СН

Показники	Практично здорові особи	Хворі на ревматичну ваду серця з серцевою недостатністю	
		I стадії	IIA стадії
КСО, см <sup>3</sup>	39,7±0,8	64,33±1,81	73,55±2,95 p1<0,001
КДО, см <sup>3</sup>	121,8±6,7	163,4±7,63	175,8±10,48 p2<0,02
СІ, л/хв*м <sup>2</sup>	2,42±0,17	2,20±0,15	1,96±0,14 p1<0,05
ФВ, %	53,2±1,4	60,2±1,19	57,01±1,05
ЛП, см	2,84±1,70	4,4±0,96	4,92±1,2 p1<0,05

## Примітки:

1. -p1 – ймовірність помилки різниці наведених показників у хворих на РВС з ознаками серцевої недостатності від таких у «практично здорових» осіб.
2. -p2 – ймовірність помилки різниці наведених показників у хворих на РВС з ознаками серцевої недостатності після проведеного лікування від таких до лікування.
3. -p3 – ймовірність помилки різниці показників у хворих на РВС, які приймали комплексне лікування з використанням ІАПФ еналаприла малеату від показників хворих, при комплексному лікуванні яких був використаний дигоксин.

Таблиця 2

## Показники центральної гемодинаміки у хворих на ревматичну ваду серця з СН після лікування

Показник	Практично здорові особи	Хворі на ревматичну ваду серця з серцевою недостатністю			
		СН І стадії		СН ІА стадії	
		після лікування з використанням дигоксину	після лікування з використанням еналаприла малеату	після лікування з використанням дигоксину	після лікування з використанням еналаприла малеату
КСО, см <sup>3</sup>	39,7±0,8	61,99±1,75 p1<0,05	58,9±1,58 p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	66,05±1,89 p1<0,001 p2<0,001	52,37±0,84 p1<0,05 p2<0,01
КДО, см <sup>3</sup>	121,8±6,7	152,3±7,12 p1<0,05	143,39±8,61	157,17±7,40 p1<0,01	148,93±6,95 p2<0,05
СІ, л/хв*м <sup>2</sup>	2,42±0,17	2,31±0,17	2,39±0,17	2,24±0,15	2,40±0,17
ФВ, %	53,2±1,4	62,97±1,27	67,96±1,35 p1<0,01 p2<0,01	65,05±1,23 p1<0,001 p2<0,01	69,83±1,37 p1<0,01 p2<0,01
ЛП, см	2,84±1,70	4,03±0,85	3,91±0,77	4,60±0,97	4,32±0,76

## Примітки:

1. -p1 – ймовірність помилки різниці наведених показників у хворих на РВС з ознаками серцевої недостатності від таких у «практично здорових» осіб.
2. -p2 – ймовірність помилки різниці наведених показників у хворих на РВС з ознаками серцевої недостатності після проведеного лікування від таких до лікування.
3. -p3 – ймовірність помилки різниці показників у хворих на РВС, які приймали комплексне лікування з використанням ІАПФ еналаприла малеату від показників хворих, при комплексному лікуванні яких був використаний дигоксин.