

THE EFFICACY OF PHYSICAL METHODS OF TREATMENT  
IN IMMUNEREHABILITATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS,  
UNDERGOING BASIC THERAPY BY MEANS OF METHOTREXATE

*A.V.Petrov*

Abstract. The author has carried out a dynamic clinical and immunologic study of 50 patients with rheumatoid arthritis (RA) who underwent basic methotrexate therapy. Part of these patients (26) underwent multimodality therapy by means of physical methods of treatment under sanatorium and spa conditions, the whole cohort of patients having been observed during 12 months. It has been established that the use of physical methods of treatment in RA patients results in the normalization of the majority of immune parameters: the functional activity of the NK-cells, Fas-receptors expression on the membranes of mononuclear leukocytes (mL) and indices of mL apoptosis that was accompanied by improved tolerance and enhanced clinical efficacy of basic therapy.

**Key words:** rheumatoid arthritis, mononuclear leukocytes, Fas-receptor, apoptosis, physiotherapy.

S.I.Georgiievskiy Crimean State Medical University (Simferopol)

Buk. Med. Herald.-2004.-Vol.8, №2.-P.164-170.

Надійшла до редакції 17.02.2004 року

УДК 616.12 – 008.331.1 – 080.22:616.12 – 008.331/.351 – 07

*І.А.Плеш, І.К.Владковський, М.І.Костів, В.І.Каленюк*

АНАЛІЗ ДОБОВОГО ПРОФІЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В  
ОЦІНЦІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА  
ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Кафедра догляду за хворими та вищої медсестринської освіти (зав.-доц.І.А.Плеш)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) II стадії та нормотензивних людей вивчено показники добового моніторингу артеріального тиску (АТ). Встановлено, що найбільш сталою величиною впродовж доби є рівень середнього гемодинамічного АТ, що позначено залежний від коливань систолічного та діастолічного АТ. У хворих на ЕГ II ст. виявлено значне зростання середньодобового пульсового АТ, що підтверджується значною варіабільністю, зростанням величини та швидкості АТ в ранішній період (4.00-10.00). У загальному по групі в лікованих хворих виявлено тенденцію до переходу циркадного ритму від "dipper" до "non dipper", що може свідчити про недостатній контроль адекватного лікування.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, добове моніторування, лікування.

**Вступ.** Відомо, що патогенетично об'рунтоване лікування хворих на есенціальну гіпертензію (ЕГ) неможливе без добового контролю показників артеріального тиску (АТ). Якщо впродовж дня лікар або хворий може контролювати АТ планово чи за потребою, то в нічний період це практично неможливо або обтяжливо.

Сучасні підходи до призначення антигіпертензивної терапії переживають суттєвий прогрес [2,5]. Введення в практику кардіологічних відділень добового (холтерівського) моніторингу АТ (ДМАТ) розкрило нові перспективи патогенетично об'рунтованого призначення моно- чи політерапії на основі попереднього вивчення добового профілю АТ, зіставлення його з "життєвими" навантаженнями [2-4, 6-8]. Вагому допомогу ДМАТ надає в оцінці нічного періоду та ранішнього зростання АТ, що визначається відрізком часу від 4.00 до 10.00 годин. У цей час більшість хворих перебувають у швидкій фазі сну і, незважаючи на характер циркадного ритму (окрім "night picker"), у них відбувається стійке наростання АТ від мінімальних до максимальних величин [2,4,6,7].

**Мета дослідження.** Дати оцінку антигіпертензивній терапії на основі аналізу добового профілю АТ у хворих на ЕГ II ст., звернувши основну увагу на динаміку АТ у нічний період.

**Матеріал і методи.** Обстежено 18 хворих на ЕГ II ст. м'якого перебігу (за класифікацією ВООЗ, Українського товариства кардіологів, 2000) та 12 осіб контрольної нормотензивної групи.

Середній вік обстежених становив  $50,18 \pm 2,36$  року. Серед 18 хворих більшість (14) перебували на стаціонарному лікуванні з комбінованим застосуванням 2-3 груп препаратів: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta$ -адреноблокаторів та сечогінних засобів. 4 хворих з м'якою формою ЕГ II ст. приймали антигіпертензивну монотерапію каптопресом, лізиноприлом, заздалегідь підбіраючою дозою та кратністю застосування.

Хворим проведено комплекс клінічних обстежень для виключення симптоматичних (вторинних) АГ. Рівень АТ визначали зранку при огляді хворого за методикою М.С.Короткова триразовим вимірюванням. Середні значення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) за групою тематичних обстежених згідно з програмою дослідження хворих склало  $158,0 \pm 2,92$  мм рт.ст. та  $96,0 \pm 2,12$  мм рт.ст. при контрольних  $128,0 \pm 2,37$  та  $82,0 \pm 1,76$  мм рт.ст. Хворим та особам контрольної групи проводилось ДМАТ на апараті АВРЕ-02 фірми "Solvaig" з відповідним програмним забезпеченням. Реєстрація показників АТ проводилася в денний період через кожні 15 хв та через 30 хв – у нічний період.

Аналізували групи показників:

1. Середні за добу: денний та нічний систолічний АТ (ССАТ), діастолічний АТ (СДАТ), пульсовий АТ (ПАТ), середньодинамічний тиск (СДТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС), подвійний добуток (ПД).

2. Співвідносні: денне та нічне навантаження тиском, індекс часу (ІЧ), індекс вимірювання (ІВ), індекс площі (ІП), добовий індекс (ДІ).

3. Ризикованих періодів: величину ранішнього підйому (ВРП) та швидкість РП (ШРП), швидкість наростання подвійного добутку РП (ШНПДРП) у хворих та контрольної групи осіб.

Крім цього, для оцінки ураження органів-мішеней та підтвердження стадії і ступеня ЕГ вивчали показники серцевої гемодинаміки методом ультразвукового дослідження в "М" та "В" режимі за даними ударного (УОК) та хвилинного об'ємів крові (ХОК) товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) та міжшлуночкової перетинки (ТМП), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) та її індексу (ІММЛШ), загального периферичного судинного опору (ЗПСО).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У таблиці представлені середні по основній і контрольній групах показники ДМАТ та УЗД серця.

З аналізу отриманих даних виявлено зростання середніх значень САТ, ДАТ, ПАТ, СДТ, ЧСС, ПД у групі хворих, які вірогідно відрізняються від контрольних. Порівнюючи вищезгадані дані за денний та нічний періоди, виявлено найбільш стабільний показник АТ - СДТ як у контролі, так і у хворих на ЕГ II ст. Денні величини СДТ практично не відрізнялися від середньодобових, а нічні були нижчими від денних відповідно на 6,9% та 10,7%, ( $p < 0,05$ ). Становлять інтерес і дані пульсового АТ, що активно аналізуються й іншими дослідниками [6, 8]. Так, у контрольній групі ПАТ склав 40 мм рт.ст., у хворих – близько 60 мм рт.ст. За даними літератури [6] ПАТ, що перевищує 52 мм рт.ст. вважається підвищеним, можливо за рахунок недосконалості методики визначення САТ, на величину гемодинамічного удару (ГУ). Відомо, що у хворих на ЕГ ПАТ та ГУ зростають з віком та стажем захворювання.

Виявлено, що у хворих на ЕГ II ст. ПД вірогідно відрізняється від осіб контрольної групи в основному за рахунок зростання САТ. За ІЧ, що визначався кількістю підвищених значень АТ до кількості нормотензивних значень. Виявлено зростання індексу вимірювань на 80,7% у пацієнтів порівняно з 17,0% у контролі, що вище в 4,8 рази. У контрольній групі це співвідношення на користь нічного періоду ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЕГ II ст. навантаження площею з підвищеним АТ майже в 2 рази переважає денне її значення ( $p < 0,01$ ).

Такі зміни пов'язані з особливістю реакцій в осіб на "життєві" усвідомлені ситуації, нейровегетативними реакціями, що більше виражені у хворих, ніж у нормотензивних осіб. Це явище пов'язане і, у певній мірі, з недостатньо обґрунтованим застосуванням антигіпертензивних засобів в осіб з періодичним підвищенням АТ, мало контрольованим застосуванням фармакологічних препаратів.

У контрольній групі виявлена тенденція до переходу циркадного ритму від "dipper" до "non dipper", а у хворих на ЕГ -- стабільного ритму "dipper". Величина ранкового зростання АТ майже у 2 рази вища у хворих на ЕГ у порівнянні з конт-

Таблиця

## Показники добового моніторингу артеріального тиску та центральної гемодинаміки у хворих на есенціальну гіпертензію II ст.

Показник	Розмірність	Контроль	ЕГ II ст.	p
		n=12	n=18	
СДСАТ	мм рт.ст.	119.23±4.24	157.81±6.09	**
СНСАТ	мм рт.ст.	111.47±3.88	139.66±7.90	**
СЛДАТ	мм рт.ст.	73.35±2.96	94.53±3.77	**
СНДАТ	мм рт.ст.	68.23±1.82	85.06±4.11	**
ПАТ	мм рт.ст.	44.93±3.25	60.25±4.78	**
СДСДГ	мм рт.ст.	88.64±3.03	115.66±4.24	*
СНСДГ	мм рт.ст.	82.64±2.31	103.26±5.28	*
ІЧ	%	17.00±7.15	82.00±6.57	**
ПД		82.47±4.43	114.3±2.70	**
ЧСС	хв <sup>-1</sup>	71.00±3.91	75.00±1.44	
СДЧСС	хв <sup>-1</sup>	72.38±3.56	77.22±2.25	
СНЧСС	хв <sup>-1</sup>	67.49±5.48	70.95±2.18	
ДНТ	%	14.94±7.29	87.04±5.83	**
ННТ	%	21.92±7.85	72.21±12.63	**
ДІ	%	6.34±2.56	11.54±3.39	
ВРП (САТ)	мм рт.ст.	46.79±5.39	73.13±5.81	**
ВРП (ДАТ)	мм рт.ст.	29.79±4.25	47.88±4.69	**
ШРП (САТ)	мм рт.ст./год	25.3±4.22	20.69±2.48	
ШРП (ДАТ)	мм рт.ст./год	17.37±2.49	30.47±1.62	**
ШНПДРП		31.54±3.71	66.16±5.51	**
ВАР (САТ)	%	20.86±4.30	34.00±3.25	*
ВАР (ДАТ)	%	15.36±3.39	26.25±3.13	*
ВАР <sub>д</sub> (САТ)	%	19.36±3.92	33.75±4.41	*
ВАР <sub>н</sub> (САТ)	%	25.5±6.32	35.63±7.64	*
ВАР <sub>д</sub> (ДАТ)	%	13.14±3.3	22.38±4.56	
ВАР <sub>н</sub> (ДАТ)	%	20.79±5.56	35.13±4.20	
УО	мл	63.00±3.21	59.80±3.13	
УІ	мл/м <sup>2</sup>	35.96±1.71	31.31±1.82	*
ХО	л/хв	4.47±0.41	3.94±0.39	
СІ	л хв <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup>	2.55±0.19	2.06±0.17	
ММЛШ	г	235.43±6.86	274.10±8.62	*
ІММЛШ	г/м <sup>2</sup>	124.55±3.22	143.51±4.09	*
ЗПСО	дм с <sup>-1</sup> см <sup>-5</sup>	1619±140.10	2250.90±121.99	*

**Примітка.** \* – показники, що вірогідно відрізняються від контрольних (p<0,05); \*\* – показники, що вірогідно відрізняються від контрольних (p<0,01)

рольною. Таку закономірність можна пояснити значною варіабільністю АТ та особливостями фаз сну у хворих на ЕГ у порівнянні зі здоровими.

Нами запропоновано комбінований показник швидкості наростання подвійного добутку в ранішній період, який сумарно відображає хронотропну діяльність міокарда на фоні наростання САТ. Виявлено зростання цього показника у хворих за рахунок прискорення хронотропної діяльності міокарда.

Для детальної характеристики змін судинного тонуру необхідний аналіз двох інших компонентів гемодинаміки – роботи серця та периферичного опору судин. Виявлено помірне зниження ударного (УОК) та хвилинного об'єму крові (ХОК) і відповідних індексів (ударного індексу (УІ) та серцевого індексу (СІ)) у хворих на ЕГ у порівнянні з контрольною групою. Маса міокарда лівого шлуночка та її індекс у хворих на ЕГ вірогідно відрізнялися від контрольного показника (p<0,05). Незважаючи на зниження об'ємних показників роботи лівого шлуночка, маса та індекс маси міокарда наростали, що вказує на велику залежність серцевої гемодинаміки від величини периферичного опору судин, що підтверджується даними ЗПСО (p<0,05).

У 8 хворих на ЕГ у нічний період недостатньо знижувався рівень АТ (ССАТ та СДАТ), що підтверджується добовим індексом переходу форми циркадного ритму до крайнього значення "dipper", в окремих випадках до "non dipper" (ДІ=12,1%). Проведений аналіз величин ДМАТ в амбулаторних умовах до застосування антигіпертензивної терапії (7 хворих) засвідчував у них стабільне значення профілю добового судинного тонусу "dipper" (ДІ=18,2%) ( $p < 0,05$ ). Згадані зміни можуть мати пояснення у традиційному призначенні вищезгаданих антигіпертензивних засобів без урахування циркадного ритму "чистого фону".

Слід зазначити, що подальші корекція та контроль за адекватністю лікування можливі в умовах хоча б триразового використання методики ДМАТ з метою визначення наступних коливань добового профілю АТ: 1. Ритм "чистого фону." 2. Ритм після первинного патогенетично обґрунтованого застосування фармакологічних засобів (2-3-й тиждень). 3. Амбулаторний ритм після корекції дози та періодів приймання засобів із виробленням рекомендацій довготривалого застосування.

Обов'язковим слід вважати нормалізацію фаз та глибини сну в комплексному лікуванні хворих на ЕГ.

#### **Висновки.**

1. ДМАТ у хворих на ЕГ II ст. – високоінформативний метод патогенетично обґрунтованого та динамічно контрольованого лікування.

2. У хворих на ЕГ II ст. м'якого перебігу величина СДТ вірогідно вища за контроль і мало залежить від денних і нічних коливань САТ та ДАТ.

3. Середній пульсовий АТ за добу у хворих на ЕГ II ст. вірогідно вищий за контрольні величини і перевершує загальноприйнятний поріг ПАТ (52 мм рт.ст.).

4. Зростання варіабільності АТ, величини швидкості ранішнього підйому АТ засвідчує особливості нейровегетативних реакцій та спотворень фаз сну в нічний період у хворих на ЕГ II ст.

**Перспективним напрямком подальших досліджень з даної проблеми є нічний моніторинг АТ, проведений синхронно з показниками електроенцефалографії, глибини та фазності сну у хворих на ЕГ та контрольної групи.**

**Література.** 1. *Кутинська О.Г., Свіщенко С.П., Матова О.О. та ін.* Особливості діастолічної функції лівого шлуночка серця з різними ступенями його гіпертрофії у хворих з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. ж. – 2003. – №4. – С. 46-50. 2. *Буричев В.И.* Об актуальных вопросах проблемы артериальной гипертонии // Клини. мед. – 2001. – №10. – С. 65-67. 3. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В.* Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Под ред. В.С. Моисеева. – М.: Медицина, 1999. – 234 с. 4. *Мищенко Л.А., Свищенко Е.П.* Циркадные ритмы нейрогуморальных регуляторных систем, определяющие суточный профиль артериального давления // Укр. кардіол. ж. – 2002. – №1. – С. 79-84. 5. *Толыкина С.Н., Ощепкова Е.В., Варакин Ю.И.* Мозговой кровоток при артериальной гипертонии // Кардиология. – 2001. – №4. – С. 71-77. 6. *Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др.* Влияние длительной терапии комбинацией лозартана и гидрохлоротиазида на суточный профиль артериального давления и гипертрофию левого желудочка у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией // Кардиология. – 2003. – №10. – С. 60-65. 7. *White W.B.* Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers // Blood Press. Monitoring. – 2000. – Vol.5 (Suppl. 1). – P. 17-23. 8. *White W.B.* Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics. – New Jersey: Humana Press, Inc., 2001. – 303 p.

#### **ANALYSIS OF THE CIRCADIAN PROFILE OF BLOOD PRESSURE IN AN ESTIMATION OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

*I.A.Plesh, I.K.Vladkovs'kyi, M.I.Kostiv, V.I.Kalenik*

**Abstract.** The indices of circadian monitoring of arterial tension (AT) has been studied in patients with essential hypertension (EH) of stage II and normotensive persons. It has been established that the most constant value during 24 hours is the level of average hemodynamic AT that is insignificantly dependent on fluctuations of systolic and diastolic AT. A considerable increase of the daily average pulse AT has been detected in patients with EH of stage II and that is confirmed by its considerable variability, an augmentation of both the magnitude and rate during the morning period (4.00 – 10.00 am.). In general, the authors have discovered a tendency towards a transition of the circadian rhythm from "dipper" to "non-dipper" in the group of treated patients which may be indicative of an insufficient control of adequate treatment.

**Key words:** blood pressure, diurnal monitoring, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Mcd. Herald.-2004.-Vol.8, №2.-P.170-173.

Падійшла до редакції 3.02.2004 року