

УДК 616.13+616.61-002+616.12-008.331.1+616.08

СУБКЛІНІЧНІ ОЗНАКИ УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІЄЛОНЕФРИТ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

О. Р. Лучко

Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра внутрішньої медицини №2; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2; тел./факс. +380 (3422) 2-42-95; e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua

Досліджено відношення шансів розвитку субклінічних ознак ураження судин [ендотелін-1 – ET-1, ендотелійзалежна вазодилатація – ЕЗВД і ендотелійнезалежна вазодилатація – ЕНВД, швидкість поширення пульсової хвилі – ШППХ, плечо-гомільковий судинний індекс – САVI, індекс жорсткості аорти – IЖА, товщина інтимо-медійного комплексу – ТІМК] у 100 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено, що прогресування ознак ураження судин корелює зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації < 90 мл/хв. Проаналізовано динаміку показників пружно-еластичних властивостей артерій та ендотеліальної дисфункції (ЕД) на тлі базової терапії ХПН і АГ з включенням нефропротектора природного походження канефрона Н та ангіопротектора синтетичного походження мельдонію дигідрату. Застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі базової терапії ХПН з АГ дозволяє сповільнити прогресування субклінічних ознак ураження судин.

Ключові слова: *хронічний пієлонефрит, артеріальна гіпертензія, субклінічні ознаки ураження судин, канефрон Н, мельдоній дигідрат.*

Вступ. В чинних рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension – ESH; 2007, 2009), а також в оновлених європейських настановах із профілактики серцево-судинних захворювань (2012) дослідженню стану судинної стінки приділено особливу увагу [4, 9].

Результатами останніх досліджень встановлено, що підвищення жорсткості (ригідності) судинної стінки є основним фактором кардіоваскулярних та нефрологічних подій [10]. Їх розвиток реалізується через ендотеліальну дисфункцію (ЕД) та зміну пружно-еластичних властивостей артерій. В цьому сенсі, жорсткість артерій в цілому може бути важливим інтегральним предиктором розвитку кардіоренального континууму [2, 3].

Тому особливої ваги є питання своєчасної корекції ураження судин на доклінічній стадії цієї коморбідної ситуації. Лікування, спрямо-

ване на гальмування або навіть на регрес жорсткості артерій, спроможне попередити розвиток «хибного кола» кардіоренального континууму.

Корекція коморбідної патології стала можливою завдяки дослідженню ACCOMPLISH (2008), яким доведено, що максимальне покращення прогнозу захворювань у хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) забезпечує прийом блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи із дигідропіридиновими антагоністами кальцію тривалої дії, зокрема амлодипіном [5, 6]. Така комбінована фармакотерапія не лише покращує контроль артеріального тиску, але й відновлює структурно-функціональний стан ендотелію та інших пластів артеріальної стінки. Прогностично сприятлива ефективність зазначеної комбінації продемонстрована і в інших рандомізованих клінічних дослідженнях (HOT, ASCOT- BPLA, ALPINE, NICE-Combi) [5].

Так, в 2010-2011 роках опубліковано результати трьох багатоцентрових досліджень (MILSSI, MILSSII, MI&CI), у яких доведена ефективність і безпечність мельдонію дигідрату для перорального застосування [1]. Відзначено, що прийом мельдонію дигідрату в комплексі з гіпотензивними препаратами у хворих на АГ II ступеня дозволяє прискорити нормалізацію артеріального тиску, покращити добовий профіль гіпертензії, зменшити прояви ЕД, поліпшити систоло-діастолічну функцію лівого шлуночка, сповільнити його ремоделювання, зменшити прояви гіпертензивної ангіопатії, знизити інтенсивність вільнорадикальних процесів [7, 8]. Все це дозволяє використовувати мельдоній дигідрат, як засіб потенціювання базової терапії коморбідної патології. Попри це все залишається не вивченим питання впливу мельдонію дигідрату та його поєднання з канефроном Н в складі комплексної антигіпертензивної терапії субклінічних ознак пошкодження судин.

Мета дослідження: підвищити ефективність медикаментозного лікування судин у хворих на ХПН з АГ шляхом корекції субклінічних ознак ураження із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н до складу комплексної антигіпертензивної терапії.

Матеріал і методи дослідження. Для досягнення поставленої мети обстежено 100 хворих на хронічний пієлонефрит (ХПН) з АГ, серед яких було 64 (64,0%) чоловіки та 36 (36,0%) жінок; середній вік хворих $58,44 \pm 3,48$ років. У залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (розраховували за допомогою комп'ютерної програми, в основу якої покладено метод D.W.Cockcroft-M.H.Gault, 1976) хворих рандомізовано в дві групи. До першої групи увійшло 53 (53,0%) хворих зі збереженою ШКФ (≥ 90 мл/хв), до другої – 47 (47,0%) хворих із зниженою ШКФ (< 90 мл/хв). На етапі лікування було сформовано чотири групи – першу з яких склали 25 хворих, які отримували базову терапію БТ ХПН (фторхінолони і протизапальні засоби) та БТ АГ (периндоприл аргінін, індапамід, амлодипін і статини), другу – 25 хворих, які отримували

мували на тлі БТ ХПН і АГ нефропротектор природного походження канефрон Н, третю – 25 хворих, які отримували на тлі БТ ХПН і АГ синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат; четверту групу – 25 хворих, які отримували на тлі БТ ХПН та БТ АГ канефрон Н і мельдоній дигідрат. Для контролю значення норми обстежено 20 практично здорових людей. Дослідження проводилося до лікування, через 10-14 днів та 1 місяць лікування.

Критеріями включення хворих у дослідження були наявність хронічної хвороби нирок I-II стадії та артеріальної гіпертензії II стадії II ступеня без адекватної систематичної антигіпертензивної терапії, письмова згода пацієнта. Критеріями виключення з дослідження були аномалії розвитку нирок, хронічна ниркова недостатність, відмова від дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для оцінки ендотеліальної функції визначали вміст ендотеліну (ЕТ-1) у плазмі крові імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія). Оцінку ШППХ проводили методом комп'ютерної реографії з синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій (пріоритетна справка №U201210812 від 25.09.12 «Модифікований спосіб реєстрації плече-гомілкового судинного індексу для діагностики захворювань серцево-судинної системи»). Відтак визначали САVI (cardio-ankle vascular index) за наступною формулою (K. Shirai, 2011): $CAVI=2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV2/\Delta P$, де PWV – швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізьку «плече-гомілка», Ps – систолічний артеріальний тиск крові, Pd – діастолічний артеріальний тиск крові, ΔP – пульсовий тиск крові, ρ – в'язкість крові. Жорсткість артеріальних судин також оцінювали за значенням індексу жорсткості аорти (ІЖА), який встановлювали за величинами пульсового артеріального тиску та ударного об'єму (Г.Д.Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009). Визначення ендотеліозалежної (ЕЗВД) і ендотелійнезалежної (ЕНВД) вазодилатації плечової артерії проводили методом доплерографії на апараті “Logiq 500” (Kranzbuhler, Німеччина) згідно з методикою D.S.Celermajer (1992) у модифікації О.В. Іванової (1998). Визначали також товщину інтимомедійного комплексу (ТІМК) загальної сонної артерії.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Exel 2010, стандартного пакету програми “Statistica 8.0 for Windows” (“Stat Soft”, США). Результати представлені у вигляді середнього значення (M) та середньої помилки (m). Вірогідність відмінності між залежними та незалежними варіантами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння відносних частот ознак в незалежних вибірках використовували розрахунок відношення шансів (Odds Ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95%. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали за $\leq 0,05$.

Результати та їх обговорення. Насамперед проаналізовано відношення шансів розвитку субклінічних ознак пошкодження судин у хворих на ХПН з АГ у залежності від ШКФ. З'ясовано, що шанси розвитку ендотеліемії достовірно зростали і були вищими у хворих із зниженою ШКФ (OR=7,43; CI 2,3- 24,03; $p<0,002$). Зі зниженням ШКФ<90мл/хв суттєво збільшувалися САVI (OR= 8,17; CI 2,49-26,76; $p<0,001$) та ШППХ (OR=7,62; CI 2,3-25,24; $p<0,001$). Динаміка зменшення значення ЕЗВД і ЕНВД (OR=4,18; CI 1,21-14,48; $p<0,04$ і OR=4,64; CI 1,51-14,26; $p<0,04$) та підвищення ТІМК (OR=3,6; CI 1,15-11,29; $p<0,05$) виявилася більш вираженою при зниженні ШКФ<90мл/хв.

Отримані дані свідчать, що розвиток субклінічних ознак пошкодження судин прогресує паралельно зі зниженням ШКФ. Це обґрунтовує доцільність розробки нових методичних підходів щодо корекції коморбідної патології.

З представлених у таблиці даних видно, що рівень ET-1 у хворих, які приймали тільки базову терапію, зменшився після 1 місяця лікування на 46,81% ($p<0,05$). Більш значно цей показник зменшився (на 51,16%; $p<0,01$) через той самий проміжок часу після одночасного прийому засобів потенціювання (канефрон Н та мельдоній дигідрат) на тлі БТ ХПН з АГ. Прийом цієї ж схеми лікування призвів через 14 та 30 днів лікування до підвищення рівня ЕЗВД на 72,76% ($p<0,001$) і 77,63% ($p<0,001$) та ЕНВД на 29,5% ($p<0,01$) і 39,4% ($p<0,001$) відповідно. Поряд з тенденцією до покращення ЕД спостерігалися і позитивні зміни основних маркерів жорсткості артеріальних судин – ШППХ та САVI. Так, у хворих, які приймали мельдоній на тлі БТ через місяць відзначається виражене, вірогідно значиме зниження САVI – на 23,20% ($p<0,001$), а ШППХ – на 16,08% ($p<0,001$), порівняно із хворими, які приймали лише БТ (відповідно на 15,08%; $p<0,05$ і 12,15%; $p<0,05$) або БТ в поєднанні з канефроном Н (відповідно на 15,17%; $p<0,05$ і 13,36%; $p<0,05$).

Встановлено, що показник ГЖА до лікування у хворих, які отримували БТ ХПН з АГ був на 39,06% ($p<0,01$) більший, ніж у здорових людей. У процесі лікування позитивні зміни і найкращий результат спостерігався через місяць у хворих, які отримували БТ і мельдоній дигідрат та у випадках поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н. При цьому зменшення ГЖА склало 20,0% ($p<0,01$) і 23,91% ($p<0,01$), відповідно. Щодо ТІМК, то через місяць після застосування обидвох засобів потенціювання БТ вона зменшилася на 11,6% ($p<0,05$). При цьому статистично вірогідних змін у хворих першої, другої і третьої груп не виявлено ($p>0,05$). Це, на нашу думку, зумовлене коротким курсом лікування. Подібні результати описані і в літературі. Зокрема відсутність реакції ТІМК на застосування квінаприлу і еналаприлу підтверджено в дослідженнях QUIET (1999) і SCAT (2000), а також трандолаприлу в

дослідженні EACE (2004). Однак в дослідженні SECURE (2001) встановлено достовірне зменшення ТІМК на тлі застосування раміприлу у дозі 10 мг/добу впродовж 4 років [5].

Таким чином, застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі БТ ХПН з БТ АГ позитивно впливає на більшість субклінічних ознак пошкодження артерій, зокрема на рівень ендотелінемії, ЕЗВД, ЕНВД, САVI, ШППХ, ІЖА та ТІМК, у хворих на ХПН з АГ.

Висновки.

1. У хворих на ХПН з АГ зі зниженням ШКФ < 90 мл/хв прогресують шанси розвитку субклінічних ознак пошкодження судин, що проявлялося підвищенням рівня сироваткового ендотеліну-1, збільшенням САVI, ШППХ, ІЖА, ПАТ і ТІМК та зменшенням ЕЗВД і ЕНВД.

2. Застосування мельдонію дигідрату в поєднанні з канефроном Н на тлі базової терапії ХПН з АГ дозволяє сповільнити прогресування ендотеліальної дисфункції і поліпшити пружно-еластичні властивостей артерій, зокрема зменшити рівень ендотелінемії, САVI, ШППХ, ІЖА і ТІМК та підвищити ЕЗВД і ЕНВД.

Література

1. Дзерве В.Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В.Я. Дзерве, Ю.М. Поздняков // Росс. кардиол. журн. – 2011. – №1. – С. 46–55.
2. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний / А.И. Мартынов (ред.) // Материалы симпозиума. – Рус. врач, Москва. – 2007. – 48 С.
3. Радченко Г.Д. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли Лікування у спеціалізованому відділенні / Г.Д.Радченко, Ю.М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 2 (4). – С. 37-43.
4. Сіренко Ю.М. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога / Ю.М. Сіренко, Г.Д. Радченко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – №4(6). – С. 52-67.
5. Соломенчук Т.М. Стратегія ангіопротекції при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію високого кардіоваскулярного ризику / Т.М. Соломенчук / Укр. мед. часопис. – 2012. – 4 (90). – С. 103-106.
6. Соломенчук Т.М. Сучасна міокардіальна цитопротекція при ішемічній хворобі серця:раціональний вибір лікарського засобу / Т.М. Соломенчук, Х.В. Сегемен-Бодак // Сучасні препарати та технології. – 2011. – №4 (80). – С. 56-61.
7. Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Росс. кардиол. журн. – 2010. – №4. – С. 158-168.

8. Хлебодаров Ф.Е. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертонией на фоне терапии эналаприлом / Ф.Е. Хлебодаров, В.П. Михин // Росс. кардиол. журн. – 2009. – №5. – С. 46-50.
9. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]// J. Hypertens. – 2007. – 25 (6). – P. 1105-1187.
10. Nilsson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome/ P.M. Nilsson, S. Laurent, E. Lurbe // J. Hypertens. – 2008. – №26. – P. 1049-1057.

SUBCLINICAL SIGNS OF VASCULAR LESIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS WITH HYPERTENSION AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION

O. Luchko

*Ivano-Frankivsk National Medical University; Department of Internal Medicine № 2; 76018, Ivano-Frankivsk, Galician str., 2;
ph./fax. +380 (3422) 2-42-95, e-mail: ifnmu@ifnmu.edu.ua*

Investigated odds ratio of subclinical signs of vascular lesions [endothelin-1 - ET-1, endothelium dependent vasodilatation – EDVD, endothelium independent vasodilatation – EIVD, velocity of the pulse wave – VPW, cardio-ankle vascular index – CAVI, aortic stiffness index – ASI, thickness intima-media complex – TIMC] in 100 patients with Chronic Pyelonephritis (CPN) and Hypertension (HTN). Found that the progression of signs of vascular lesions correlates with decreased the glomerular filtration rate <90ml/min. The analysis of the dynamics of the resilient-elastic properties of the arteries and endothelial dysfunction (ED) in the application of basic therapy of CPN and HTN with the inclusion of natural and synthetic drugs Canephron H and Meldonium digidratum. Admission of Meldonium digidratum in combination with Canephron H consisting of basic therapy CPN and HTN can slow the progression of subclinical signs of vascular lesions.

Keywords: *chronic pyelonephritis, hypertension, subclinical signs of vascular lesions, Canephron H, Meldonium digidratum.*