

# ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОКАЗНИКІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

О.Р. Лучко, Н.Г. Вірстюк, М.М. Василечко, О.І. Кочержат, О.С. Човганюк

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

**Резюме.** Коморбідним станам у клініці внутрішніх хвороб приділяється велика увага, особливо захворюванням, що мають важливе медико-соціальне значення. Це цілковито стосується поєднання в одного хворого артеріальної гіпертензії (АГ) та хронічного пієлонефриту (ХПН).

**Метою роботи** було оцінити терапевтичну ефективність мельдонію дигідрату і канефрону Н на тлі базової терапії (БТ) та їх вплив на показники ремоделювання судин у хворих на АГ із ХПН.

**Матеріали та методи.** Досліджували клінічні особливості перебігу коморбідної патології, товщину інтимо-медійного комплексу (ТІМК), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ), плечогомілковий судинний індекс (САVI) та вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові у 80 хворих на АГ із ХПН. Усі хворі були розподілені таким чином: I групу становили 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували БТ; II групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ мельдоній; III групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ канефрон Н; IV групу — 20 хворих, які отримували на тлі БТ поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що цільового рівня артеріального тиску наприкінці терміну спостереження досягли більшість (80,0%) хворих на АГ із ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та канефрон Н на тлі БТ. Така динаміка супроводжувалася значним поліпшенням суб'єктивного та об'єктивного стану пацієнтів, а також достовірним зниженням показників судинного ремоделювання — ТІМК, ШППХ, плечогомілкового судинного індексу та вмісту ЕТ-1 у крові.

**Висновок.** Комплексне антигіпертензивне лікування хворих на АГ із ХПН із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н дозволяє покращити перебіг і прогноз цієї коморбідності шляхом поліпшення показників ремоделювання судинної стінки.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, хронічний пієлонефрит, мельдоній дигідрат, канефрон Н, показники ремоделювання судин.



УДК: 616-08 + 616.16 + 616.12-

008.331.1 + 616.61-002.3

DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-1.57

© О.Р. Лучко, Н.Г. Вірстюк,  
М.М. Василечко, О.І. Кочержат,  
О.С. Човганюк

Надійшла до редакції 04.03.2021

Адреса для листування  
(Correspondence): Івано-Франківський  
національний медичний університет,  
вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ,  
76018, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

## Features of correction of vascular remodeling parameters in patients with arterial hypertension and chronic pyelonephritis

O.R. Luchko, N.G. Virstiuk, M.M. Vasylechko, O.I. Kocherzhat, O.S. Chovganiuk  
*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk*

**Abstract.** Comorbid conditions in the clinic of internal medicine are given much attention, especially diseases that have important medical and social significance. This applies entirely to the combination in one patient of hypertension (HPT) and chronic pyelonephritis (CPN).

**The aim** of the study was to evaluate the therapeutic efficacy of meldonium dihydrate and canephron H on the background of basic therapy (BT) and their effect on vascular remodeling in patients with HPT and CPN.

**Materials and methods.** The clinical features of the comorbid pathology course, the thickness of the intimo-media complex (TIMC), pulse wave velocity (PWV), cardio-ankle vascular index (CAVI) and the endothelin-1 (ET-1) in the blood of 80 patients with HPT and CPN were studied. All patients were distributed as follows: Group I consisted of 20 patients with HPT and CPN, who received BT; II — 20 patients who received meldonium on the background of BT; III — 20 patients who received canephron H on the background of BT; IV — 20 patients who received on the background of BT combination of meldonium dihydrate and canephron N.

**Results and discussion.** It was found that the target level of blood pressure at the end of the observation period was reached by the majority (80.0%) of patients with HPT and CPN who received meldonium dihydrate and canephron H on the background of BT. Such dynamics was accompanied by a significant improvement in the subjective and objective examination of patients, as well as a significant decrease in vascular remodeling — TIMC, PVW, CAVI and the content of ET-1 in the blood.

**Conclusion.** Comprehensive antihypertensive treatment with the inclusion of meldonium dihydrate and canephron H of patients with HPT and CPN can improve the course and prognosis of this comorbidity by improving the rates of vascular wall remodeling.

**Keywords:** hypertension, chronic pyelonephritis, meldonium dihydratum, canephron H, vascular remodeling parameters.

### Вступ

У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні провідну роль відіграють серцево-судинні захворювання. Найпоширенішою серед них є саме артеріальна гіпертензія (АГ) — нараховується 11,9 млн хворих, з яких 5,0 млн — особи працездатного віку. Станом на 1 січня 2017 року в Україні зареєстровано 12,1 млн хворих на АГ, що становить 32,2% дорослого населення країни [1]. Для сучасного пацієнта з АГ є характерною нозологічна коморбідність, тому коморбідним станом у клініці внутрішніх хвороб нині приділяється велика увага, особливо захворюванням, що мають важливе медико-соціальне значення [2]. Це цілком стосується поєднання в одного хворого АГ та хронічної хвороби нирок (ХХН), а саме хронічного пієлонефриту (ХПН). Згідно

з даними епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН становить 7-10%. Інакше кажучи, у 7-10 із кожних 100 осіб наявні ознаки ХХН [2], прогресування яких призводить до серйозних кардіоваскулярних та ренальних подій, тому особливої ваги є питання своєчасного виявлення таких пацієнтів.

В основі прогресування АГ і ХПН лежать процеси ремоделювання судинної системи [3, 4]. Ураження судин при цьому включає майже незворотні зміни співвідношення величини просвіту судини і товщини її стінки, розростання сполучнотканинних структур і ураження ендотелію з послідовною втратою регуляторних функцій [5, 6]. Профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на максимальну ангіопротекцію, є найбільш виправданою перспективною стратегією зниження серцево-судинного ризику у хворих на АГ із ХПН.

Відомо, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори кальцієвих каналів і статини мають прямі ангіопротекторні властивості [7]. Незважаючи на їх велику доказову базу ефективності використання, пошук нових медикаментів, які сприятимуть відновленню структурно-функціонального стану ендотелію на тлі базової терапії АГ із ХПН та в сукупності покращать якість життя хворого, є актуальним.

**Мета роботи:** оцінити терапевтичну ефективність мельдонію дигідрату і канефрону Н на тлі базової терапії та їх вплив на показники ремоделювання судин у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним пієлонефритом.

## Матеріал і методи дослідження

До дослідження включено 80 хворих (44 чоловіків та 36 жінок віком від 35 до 70 років; 58 [45;68] років) на АГ II ступеня з ХПН. Тривалість АГ становила 8 [5;15], а ХПН — 5 [3;7] років. У 42 (52,5%) хворих на АГ із ХПН встановлено ХХН I стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 115,1 [95,5;118,5] мл/хв  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>), у 38 (47,5%) — ХХН II стадії (ШКФ — 82,5 [75,5;88,0] мл/хв  $\times$  1,73 м<sup>2</sup>).

Основними критеріями включення хворих до дослідження були наявність АГ II стадії II ступеня та ХПН, письмова згода хворого. Критеріями виключення з дослідження були вторинна артеріальна гіпертензія, супутня ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність III-IV функціонального класу (за класифікацією NYHA), хронічна ниркова недостатність, діабетична нефропатія та інші захворювання, які могли б вплинути на результати дослідження, непереносимість запропонованих медикаментозних засобів.

Для вивчення впливу досліджуваних препаратів на динаміку показників ремоделювання судин хворих на АГ із ХПН рандомізували таким чином. I групу становили 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували базову терапію обох складових коморбідного стану; II групу — 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії синтетичний ангіопротектор мельдоній дигідрат у дозі 500 мг на добу впродовж 10 днів шляхом внутрішньовенного введення (5 мл 10,0% розчин) з подальшим переходом на пероральний прийом у дозі 750 мг на добу протягом 1 місяця. До III групи увійшли 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії нефропротектор природного

походження канефрон Н по 50 крапель або 2 драже 3 рази на добу внутрішньо протягом місяця; до IV групи — 20 хворих на АГ із ХПН, які отримували на тлі базової терапії поєднання мельдонію дигідрату і канефрону Н.

Базова терапія (БТ) АГ полягала в призначенні низькодозової комбінації іАПФ периндоприлу аргінін 2-5 мг, діуретика тіазидового ряду індапаміду 0,625-1,25 мг, амплодипіну 5-10 мг на добу та аторвастатину 10-20 мг на добу, а базова терапія ХПН — протирецидивного лікування (антибактеріальні та антигістамінні препарати).

Комплексну терапію хворі на АГ із ХПН отримували впродовж одного місяця. Повторний курс запропонованої схеми лікування проводили через 6 місяців.

Тривалість спостереження у всіх групах дослідження становила 12 місяців. Поглиблений клініко-лабораторний моніторинг хворих проводили чотири рази: до лікування, через 1, 6 та 12 місяців лікування.

Оцінку терапевтичної ефективності проводили за ступенем зниження артеріального тиску (АТ) до цільових рівнів (<130/80 мм рт. ст.), суб'єктивними та об'єктивними ознаками перебігу АГ із ХПН, динамікою показників ремоделювання судин.

Значення товщини інтимо-медіального комплексу (ТІМК) визначали методом доплерографії по задній стінці загальної сонної артерії з обох боків із використанням датчика 7,5 МГц на приладі Logiq 500 (Kranzbuhler, Німеччина). Вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) проводили методом комп'ютерної реографії із синхронною реєстрацією реоплетизмограм плечової і гомілкової артерій. Відтак враховували плечогомілковий судинний індекс (CAVI, cardio-ankle vascular index) за такою формулою [8]:  $CAVI = 2\rho \times \ln(Ps/Pd) \times PWV^2/\Delta P$ , де PWV — швидкість поширення пульсової хвилі на судинному відрізьку «плече-гомілка», Ps — систолічний артеріальний тиск крові, Pd — діастолічний артеріальний тиск крові,  $\Delta P$  — пульсовий тиск крові,  $\rho$  — в'язкість крові.

Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1) у крові визначали імуноферментним методом (набір Enzo Life Sciences, Англія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2010, стандартного пакета програми Statistica 9.0 for Windows (Stat Soft, США). Результати представлені у вигляді медіани (Me) та меж інтерквартильного

відрізку [25;75%]. Для порівняння показників трьох і більше залежних груп застосовували критерій Фрідмана (Friedman's Test).

## Результати та їх обговорення

Під час нашого дослідження у всіх хворих на АГ із ХПН констатовано підвищення рівнів САТ, ДАТ і ПАТ у середньому до 170 [165;170], 100 [95;100] і 70 [70;75] мм рт. ст. відповідно. Аналіз результатів проведеного лікування свідчив про позитивну антигіпертензивну динаміку (нормалізація рівнів АТ) у хворих усіх груп, яка утримувалася протягом усього терміну спостереження. Проте при оцінці цільових значень АТ наприкінці терміну дослідження встановлено його досягнення у 12 (60,0%), 15 (75,0%), 13 (65,0%) та 16 (80,0%) хворих I, II, III та IV груп відповідно.

### Таблиця

Динаміка показників ремоделювання судин у хворих на АГ із ХПН на тлі лікування, Ме [25;75%]

Показ- ник, од. виміру	Групи хворих	Період дослідження			
		До лікування	Через 1 міс. лікування	Через 6 міс. лікування	Через 12 міс. лікування
ТІМК, мм	I	0,97 [0,93;1,02]	0,95 [0,91;0,98]	0,94 [0,92;0,97]*	0,93 [0,88;0,95]*
	II	0,97 [0,93;0,98]	0,90 [0,86;0,93]*	0,90 [0,88;0,94]*	0,86 [0,84;0,91]**
	III	0,97 [0,90;1,0]	0,95 [0,87;0,98]	0,95 [0,88;0,97]*	0,90 [0,84;0,95]*
	IV	0,97 [0,94;0,98]	0,88 [0,85;0,92]*	0,88 [0,86;0,94]*	0,83 [0,81;0,88]**
ШППХ, м/с	I	13,8 [13,1;14,2]	12,9 [12,1;13,6]*	12,8 [12,2;13,7]*	11,5 [11,1;12,1]*
	II	14,1 [13,5;14,6]	12,3 [11,7;12,9]*	12,2 [11,6;12,7]*	10,8 [10,5;12,0]**
	III	13,7 [12,9;14,4]	12,7 [11,5;13,5]*	12,5 [11,3;12,9]*	11,4 [11,0;11,7]*
	IV	14,0 [13,4;14,7]	12,1 [11,4;13,1]*	11,8 [11,8;12,9]*	10,4 [9,6;11,0]**
CAVI, од.	I	9,8 [9,1;10,4]	9,1 [8,5;9,8]*	9,0 [8,5;9,9]*	8,8 [8,4;9,4]*
	II	9,9 [9,2;10,5]	8,6 [8,3;9,6]*	8,5 [8,1;9,5]*	8,0 [7,8;8,9]**
	III	9,9 [9,1;10,6]	9,1 [8,6;9,9]*	8,9 [8,4;9,4]*	8,6 [8,1;9,5]*
	IV	10,2 [9,7;10,8]	8,4 [8,0;9,1]*	8,2 [7,7;8,9]*	7,9 [7,5;8,6]**
ET-1, пг/мл	I	9,25 [8,75;9,95]	8,27 [8,05;9,01]*	8,04 [7,77;8,94]*	7,12 [6,96;8,21]*
	II	10,05 [9,51;10,96]	8,17 [7,84;9,12]*	8,01 [7,53;8,92]*	6,98 [6,14;7,95]**
	III	9,86 [9,15;10,47]	8,44 [8,02;9,55]*	8,26 [8,05;9,61]*	7,35 [6,98;8,47]**
	IV	10,32 [9,74;11,02]	8,15 [7,96;9,57]*	7,64 [7,2;8,91]**	6,20 [6,01;7,34]**

Примітки.\* — достовірність відмінностей порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) (ранговий дисперсійний аналіз Friedman's ANOVA);

\*\* — достовірність відмінностей порівняно з показниками попереднього терміну дослідження ( $p < 0,05$ );

ТІМК — товщина інтимо-медіального комплексу;

ШППХ — швидкість поширення пульсової хвилі;

CAVI — плечогомілковий судинний індекс;

ET-1 — ендотелін-1.

Найпоширенішими скаргами до початку лікування серед хворих на АГ із ХПН були головний біль (97,5%), астено-вегетативний синдром (96,3%), мерехтіння комах перед очима (72,5%), запаморочення (67,5%) та шум у вухах (62,5%). Із меншою частотою траплялися важкість у поперековій ділянці (11,3%), пастозність повік (8,8%) та дизурія (7,5%). Періодичне серцебиття, біль у ділянці серця та відчуття нестачі повітря спостерігалися в незначній кількості (13,8%) хворих.

При об'єктивному дослідженні слід відзначити такі часті фізикальні особливості, як акцент II тону над аортою (90,0%), систолічний шум на а. carotis communis (87,5%) та гіпертрофію лівого шлуночка (93,8%). При пальпації збільшення нирок не було виявлено, і лише у 2 (2,5%) осіб спостерігався позитивний симптом Пастернацького.

У динаміці лікування відзначалися значні зміни частоти та виразності суб'єктивних ознак захворювання: у хворих значно зменшилися та зникли епізоди головного болю (19,2%), мерехтіння комах перед очима (10,3%), запаморочення (7,4%) та шум у вухах (6,0%). Рідшими та менш інтенсивними стали кардіалгія та серцебиття. Спостерігалось і поліпшення об'єктивного стану: зменшення акценту II тону над аортою (54,2%), систолічного шуму на а. carotis communis (43,7%), регресія гіпертрофії ЛШ (65,3%) та симптому Пастернацького.

Однією із суттєвих характеристик, що відображає ремоделювання судин, є ТІМК. Через місяць після застосування мельдонію дигідрату та його поєднання з канефроном Н на тлі БТ ТІМК зменшилася на 7,2% ( $p < 0,05$ ) та 9,3% ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Через 6 та 12 місяців відзначалося достовірне зменшення ТІМК у хворих усіх груп. Найбільш виражена позитивна динаміка (зменшення на 14,4%,  $p < 0,05$ ) наприкінці терміну дослідження спостерігалася у хворих IV групи.

У хворих на АГ із ХПН, які отримували мельдоній дигідрат та його поєднання з канефроном Н, через місяць лікування відзначалося виражене, вірогідно значуще зниження ШППХ на 12,8 і 13,6% ( $p < 0,05$ ), а CAVI — на 13,1 і 17,6% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Протягом усього терміну дослідження позитивна динаміка утримувалася, і через 12 місяців лікування у хворих II і IV груп спостерігалось зниження ШППХ на 23,4 і 25,7% ( $p < 0,05$ ), а плечогомілкового судинного індексу — на 19,2 і 22,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Відтак і змінювався під впливом лікування вміст ET-1 у крові хворих на АГ із ХПН. Через

1 місяць лікування у хворих II та IV груп він зменшився на 18,7 і 21,0% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Більш значно (на 39,9%,  $p < 0,05$ ) цей показник зменшився через 12 місяців спостереження після комплексного прийому мельдонію дигідрату та канефрону Н.

Слід також зазначити, що загострення захворювання нирок спостерігали в 7 (35,0%) хворих, які отримували базову антигіпертензивну терапію, та по одному (5,0%) хворому групи мельдонію дигідрату і групи канефрону Н. У жодного хворого на АГ із ХПН, який отримував поєднане застосування мельдонію дигідрату і канефрону Н у складі комплексної терапії, не зареєстровано загострення ХХН.

Таким чином, комплексне антигіпертензивне лікування хворих на АГ із ХПН із включенням мельдонію дигідрату та канефрону Н дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих на АГ із ХПН, покращити перебіг і прогноз цієї коморбідності шляхом поліпшення пружно-еластичних властивостей судинної стінки.

## Висновки

1. Застосування мельдонію дигідрату та канефрону Н у комплексі з антигіпертензивною та протирецидивною терапією дозволяє досягти цільових рівнів АТ у більшості хворих (80,0%) на артеріальну гіпертензію з хронічним піелонефритом та суттєво покращує клінічний перебіг такого коморбідного стану.
2. Мельдоній дигідрат та канефрон Н потенціюють зниження показників ремоделювання судин за позитивною динамікою товщини інтимо-медійного комплексу загальної сонної артерії, швидкості поширення пульсової хвилі, плечогомілкового судинного індексу та вмісту ендотеліну-1 у крові.
3. Тривале застосування поєднання мельдонію дигідрату та канефрону Н у хворих на артеріальну гіпертензію з хронічним піелонефритом доцільне, безпечне й достатньо ефективно.

## Список використаної літератури

1. Аліфер О.О. Динаміка показників якості життя як критерій ефективності лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів різних вікових груп // *Ліки України*. — 2019. — Т. 4 (230). — С. 40-43.
2. Кузнєцова Л.П., Богослав Т.В., Решетілов Ю.І., Бондар М.В. Особливості ведення хворих із коморбідною патологією у клініці внутрішніх хвороб // *Запорожский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 5 (92). — С. 69-73. DOI: 10.14739/2310-1210.2015.5.53736.
3. Псарьова В.Г. Судинне ремоделювання при різній активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з коморбідністю артеріальної гіпертензії та ожиріння // *Семейная медицина*. — 2019. — Т. 3 (83). — С. 34-36.
4. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T., Matsumoto C., Higashi Y., Takase B. [et al.] Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension [Internet] // *Int. J. Cardiol.* — 2018. — Vol. 253. — P. 161-166.
5. Амосова К.М., Шишкіна Н.В., Руденко Ю.В. Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // *Український кардіологічний журнал*. — 2017. — № 5. — С. 13-17.
6. Коваль О.А., Зубко І.М., Ремоделювання сонних артерій у жінок з артеріальною гіпертензією та його зв'язок із додатковими факторами ризику // *Артериальная гипертензия*. — 2016. — Т. 6 (50). — С. 64-70. DOI: 10.22141/2224-1485.6.50.2016.89776.
7. Долженко М.М., Несукай В.А., Бондарчук С.А., Шершньова О.В. Комбінована антигіпертензивна терапія за рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC2018) // *Ліки України*. — 2018. — Т. 8 (224). — С. 4-10.
8. Shirai K., Suzuki K., Tsuda S., Shimizu K., Takata M., Yamamoto T. [et al.] Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2019 Jul 1. — Vol. 26 (7). — P. 603-615. DOI: 10.5551/jat.48314.