

фільтрації судинної стінки, рівня ПВ – від епітеліальних півмісяців та гломерулосклерозу, ПП – від лімфогістіоцитарної й перигломерулярної інфільтрації стромі з депозицією в ній IgA.

Як свідчить багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао, патологія серця при МПА чинить достовірну дію на інтегральний стан ознак ураження клубочків і судин нирок, від суглобового та печінкового синдромів залежать структурні ушкодження стромі, на зміни каналців впливає наявність лімфаденопатії.

За результатами ANOVA, з тривалістю МПА посилюється ступінь змін судин нирок, а легенева патологія прямо корелює з тяжкістю уражень клубочків і каналців. Шкірний синдром впливає на лімфогістіоцитарну інфільтрацію стромі, легенева патологія – на виразність каріорексису плазмочитів, ураження скелетних м'язів – на ступінь перигломерулярної інфільтрації, периферійної нервової системи – на інтерстиціальні відкладення IgA. З темпами прогресування нефропатії прямо пов'язані рівні потовщення базальної мембрани клубочків, проліферації ендотеліоцитів, кістозного розширення епітелію каналців та еластофіброзу судин. Знижена ШКФ чинить дію на посилення депозиції C1q в стромі.

Морфологічні зміни з боку нирок при МПА та інших ANCA-СВ мало залежать від рівнів циркулюючих АМП і АПЗ [5]. В той саме час, є дані, що з параметрами ANCA в крові таких хворих прямо корелюють показники ступеня нейтрофільної інфільтрації капілярних петель, розвитку епітеліальних та фіброзноклітинних півмісяців, фібриноїдного некрозу і склерозу клубочків, перигломерулярної клітинної інфільтрації, атрофії й некрозу епітелію каналців, гіалінозу судин та некрозу судинної стінки, поліморфноядерної інфільтрації артеріол [9]. Y. Molad et al. [10] встановили, що у кожного п'ятого хворого з МПА спостерігається гіпокомplementемія за С3-компонентом, яка прямо корелює з величиною ШКФ і параметрами АМП на тлі оберненого зв'язку з рівнем С-реактивного протеїну. Виявилось, що низькі значення С3-компоненту комплементу в сироватці крові хворих на МПА є прогностично несприятливим чинником відносно їх виживаності за наявності нефропатії і темпів прогресування ниркового процесу [1].

За нашими даними, рівень АМП дисперсійно впливає на виразність збільшення мезангіального матриксу та розвиток склерозу/гіалінозу клубочків, вміст АДНК – на формування гематоксилінових тілець, АКЛ – на проліферацію мезангіоцитів. Окрім того, від АДНК і АКЛ залежать відкладення в стромі IgG, а також C1q в каналцях. З серопозитивністю захворювання за ревматоїдним фактором щільно пов'язані проліферація мезангіоцитів, розвиток каріорексису стромальних плазмочитів та ущільнення епітелію каналців.

Як показує дисперсійний і кореляційний аналізи, інтегральна тяжкість уражень каналців нирок

прямо пов'язана з рівнем в крові АДНК, а стромі – з параметрами циркулюючих АКЛ. На виразність гломерулярних змін чинить дію показник АМП, а на ступінь судинних пошкоджень – АПЗ. З урахуванням виконаної статистичної обробки отриманих результатів дослідження, зроблено висновки, що мають практичну спрямованість: 1) показники АДНК > 60 О/мл (>M+SD хворих) є прогнознегативними відносно тяжкості уражень каналців нирок; 2) параметри АКЛ > 20 О/мл – відносно стромі нирок.

**ЗАКЛЮЧЕННЯ.** Таким чином, ушкодження клубочків, стромі, каналців і судин виявляється в усіх без винятку хворих на МПА на тлі депозицій в усіх структурах IgA, IgG, IgM, C3 та C1q, що свідчить про імуннокомплексне ушкодження нирок, залежить від наявності кардіальної, легеневої, печінкової, суглобової й неврологічної патології, причому, інтегральна тяжкість уражень стромі > каналців > клубочків > судин, показники яких впливають на параметри протеїнурії, еритроцитурії, урикурії, нітритурії, ПВ і ПП, пов'язані з рівнями в крові АМП, ревматоїдного фактору, АДНК й АКЛ (два останніх мають прогностичну значущість відносно тяжкості тубулоінтерстиціальної патології).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Charles Jennette J. Complement in ANCA-associated vasculitis / J. Charles Jennette, H. Xiao, P. Hu // *Semin. Nephrol.* - 2013. - Vol. 33, N 6. - P. 557-564.
2. De Groot K. Renal disease in small-vessel vasculitis / K. De Groot // *Cleve. Clin. J. Med.* - 2012. - Vol. 79, N 3. - P. 22-26.
3. Dhaun N. Utility of renal biopsy in the clinical management of renal disease / N. Dhaun, C. O. Bellamy, D. C. Cattran, D. C. Kluth // *Kidney Int.* - 2014. - Vol. 85, N. 5. - P. 1039-1048.
4. Ford S. L. Histopathologic and clinical predictors of kidney outcomes in ANCA-associated vasculitis / S. L. Ford, K. R. Polkinghorne, A. Longano [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2014. - Vol. 63, N 2. - P. 227-235.
5. Galesic K. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis / K. Galesic, D. Ljubanovi, I. Horvatic // *J. Nephropathol.* - 2013. - Vol. 2, N 1. - P. 6-19.
6. Greco A. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches / A. Greco, A. De Virgilio, M. I. Rizzo [et al.] // *Autoimmun. Rev.* - 2015. - Vol. 17, N 5. - P. 142-148.
7. Kallenberg C. G. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis / C. G. Kallenberg // *J. Autoimmun.* - 2014. - Vol. 48-49. - P. 90-93.
8. Korsten P. Interstitial nephritis in rheumatic diseases / P. Korsten, G. A. Müller // *Z. Rheumatol.* - 2015. - Vol. 74, N 4. - P. 290-299.
9. Mannan R. Comparative changes noted in renal biopsies on light microscopy of ANCA positive vs ANCA negative serology / R. Mannan, P. A. Singh, V. Misra [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* - 2015. - Vol. 9, N 4. - P. 1-6.
10. Molad Y. Association of low serum complement C3 with reduced patient and renal survival in antimyeloperoxidase-associated small-vessel vasculitis / Y. Molad, A. Tovar, S. Ofer-Shiber // *Nephron Clin. Pract.* - 2014. - Vol. 126, N 1. - P. 67-74.

11. *Moroni G.* Predictors of renal survival in ANCA-associated vasculitis. Validation of a histopathological classification schema and review of the literature / G. Moroni, V. Binda, A. Leoni [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. - 2015. - Vol. 33, N 2. - P. 56-63.
  12. *Rahmattulla C.* Histopathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update / C. Rahmattulla, J. A. Bruijn, I. M. Bajema // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 2014. - Vol. 23, N 3. - P. 224-231.
  13. *Seck S. M.* Clinical features and outcomes of ANCA-associated renal vasculitis / S. M. Seck, B. Dussol, P. Brunet, S. Burtay // Saudi. J. Kidney Dis. Transpl. - 2012. - Vol. 23, N 2. - P. 301-305.
  14. *Sinico R. A.* Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis / R. A. Sinico, L. Di Toma, A. Radice // Autoimmun. Rev. - 2013. - Vol. 12, N 4. - P. 477-482.
  15. *Sugiyama K.* Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan / K. Sugiyama, K. E. Sada, M. Kurosawa [et al.] // Clin. Exp. Nephrol. - 2013. - Vol. 17, N 1. - P. 51-58.
  16. *Wang Q.* Predicting mortality in microscopic polyangiitis with renal involvement: a survival analysis based on 64 patients / Q. Wang, S. Mou, W. Xu, C. Qi // Ren. Fail. - 2013. - Vol. 35, N 1. - P. 82-87.
- Надійшла до редакції 22.07.2015*  
*Прийнята до друку 25.08.2015*

© Ярмола Т.І., Ткаченко Л.А., Могильник Н.М., Чернобай А.С., Мохначов О.В., 2015

УДК [616.12-008.331.1:616.379-008.64]-08

**Т.І. ЯРМОЛА, Л.А. ТКАЧЕНКО, Н.М. МОГИЛЬНИК, А.С. ЧЕРНОБАЙ, О.В. МОХНАЧОВ**

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ  
З ВТОРИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ЛІКАРЯМИ  
ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ - СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ**

**T. YARMOLA, L. TKACHENKO, N. MOHILNIK, A. CHERNOBAY, A. MOHNACHOV**

**FEATURES MANAGING PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY  
WITH SECONDARY HYPERTENSION IN THE PRACTICE DOCTOR  
OF GENERAL PRACTITIONERS AND FAMILY MEDICINE**

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія",  
м. Полтава, Україна

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, вторинна артеріальна гіпертензія, валсартан, еналаприл, лікар загальної практики – сімейної медицини.

**Keywords:** diabetic nephropathy, secondary hypertension, valsartan, enalapril, general practitioner - family medicine.

**Резюме.** Целью исследования было обосновать целесообразность ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН), оптимизировать лечебную тактику при ведении больных с ХПН I-II ст. с АГ.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 43 пациента с ДН и ХПН I-II ст.. Возрастные колебания - в пределах 31-67 лет. Соотношение мужчин-женщин соответственно 1:3. Длительность заболевания СД 2 типа составляла от 2 до 15 лет. Состояние пациентов оценивали через 1, 3, 6 месяцев. Пациенты были разделены на две группы: контрольная - 20 пациентов, которые получали: ингибитор АПФ эналаприл (действующее вещество эналаприла малеат, суточная доза 10 мг дважды в день), при необходимости комбинируя с блокатором медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда амлодипином (действующее вещество S-амлодипин 5 мг) и диуретиком (гидрохлортиазид - 12,5 мг ежедневно утром) или антагонистом альдостерона (спиронолактон - по 25 мг ежедневно утром); основная группа - 23 пациента принимали антогонист рецепторов ангиотензина II типа АТ1 валсартан 80 мг или 160 мг, или комбинированный препарат -80мг, 160 мг валсартана с гидрохлортиазидом - 12,5 мг, при необходимости и/или в начале лечения комбинируя с амлодипином. Обязательным было определение уровня суточной протеинурии, уровня креатинина и вычисления СКФ по пробе Реберга.

**Результаты исследований.** Исходный суточный профиль АГ типа «dipper» зафиксирован у 62,8%, «non-dipper» - 27,9%, «over-dipper» - 7,0% и «night-peaker» - 2,3% пациентов. Через 6 мес. установлено увеличение числа пациентов с суточным профилем АГ «dipper» до 76,7%, отсутствие больных с «night-peaker» и уменьшение числа больных с «over-dipper» до 2,1% и «non-dipper» - до 21,0% в основной группе. В контрольной группе данные показатели были менее выражены. Изменения уровня протеинурии как и уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка в контрольной и основной группах статистически не было.

**Ярмола Тетяна Івановна**  
**tjarmola@mail.ru**

*Выводы. При отсутствии существенных различий между группами сравнения по выраженности антигипертензивного эффекта, нефропротекторного действия, уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка, переносимость лечения в основной группе была существенно лучше, чем в контрольной. Больные основной группы значительно реже нуждались в дополнительном назначении амлодипина. Применение валсартана с гидрохлоротиазидом имело свои предпочтения: контроль АД в течение суток и однократный прием препарата ежедневно. Известно, что пациенты категории «non-dipper» имеют худший прогноз, чем категории «dipper»; вальсартан устраняет этот эффект у 76,7% пациентов категории «non-dipper», делая для них прогноз сопоставимым с таковым у пациентов категории «dipper». Всё выше перечисленное дает основания рекомендовать данные лекарственные средства врачам общей практики - семейной медицины как препараты выбора при ведении пациентов с ХПН I-II ст. и АГ при ДН и доказывает необходимость ранней комплексной диагностики (включая определение не только общих анализов, микроальбуминурии и суточной протеинурии, а обязательное определение СКФ).*

**Summary.** *The aim of our research was to prove the feasibility of early diagnosis of diabetic nephropathy (DN), to optimize the treatment policy in the management of patients in I-II stage of chronic renal failure with hypertension.*

*Materials and methods. We examined 43 patients with DN and chronic renal failure in I-II stages. Age fluctuations were in the range of 31-67 years. The ratio of male to female is, respectively, 1: 3. The disease duration of type 2 diabetes ranges from 2 to 15 years. Patients were evaluated after 1, 3 and 6 months. They were divided into two groups: the control group - 20 patients treated: ACE inhibitor enalapril (active ingredient enalapril maleate, a daily dose of 10 mg twice daily), if necessary, by combining with a blocker of slow calcium channels dihydropyridine amlodipine (active substance S-amlodipine 5 mg) and a diuretic (hydrochlorothiazide - 12.5 mg daily in the morning) or an aldosterone antagonist (spironolactone - 25 mg daily in the morning); main group - 23 patients received an angiotensin II receptor antagonist type AT1 valsartan 80 mg or 160 mg or combined preparation - 80mg, 160 mg of valsartan hydrochlorothiazide - 12.5 mg, if needed and / or early treatment combining amlodipine. Mandatory was to determine the level of daily proteinuria, serum creatinine and GFR calculation of sample Rehberg.*

*The results of research. Source circadian AH type «dipper» is fixed in 62,8%, «non-dipper» - 27,9%, «over-dipper» - 7,0%, and «night-peaker» - 2,3% of patients. In 6 months were fixed an increasing number of patients with hypertension daily profile «dipper» up to 76.7%, the lack of patients with «night-peaker» and a decrease in the number of patients with «over-dipper» to 2.1%, and «non-dipper» - up to 21, 0% in the study group. In the control group these indicators were less pronounced. Statistically, there were no changes in the level of proteinuria as well as a decrease in the index of left ventricular mass in the control and in the main groups.*

*Conclusions. In the absence of significant differences between the comparison groups of antihypertensive effect nephroprotective action, reducing the index of left ventricular mass, tolerability of treatment in the study group was significantly better than the control. Patients of the main group is significantly less needed for supplemental amlodipine. The use of valsartan hydrochlorothiazide had its preferences: BP control during the day and a single dose of the drug daily. It is known that patients category «non-dipper» have a worse prognosis than the category «dipper»; valsartan eliminates this effect in 76.7% of patients of the category «non-dipper», making them comparable to those forecasts in patients category «dipper».*

*All of the above gives grounds to recommend these drugs to general practitioners (family medicine) as the drug of choice for the management of patients with chronic renal failure in I-II stages and hypertension with DN proves the need for comprehensive early diagnosis (including the identification of not only the common analyzes, microalbuminuria and proteinuria daily, and mandatory definition GFR).*

**ВСТУП.** За прогнозами ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 року число хворих на цукровий діабет (ЦД) збільшиться на 51%, а в країнах, що розвиваються (до яких належить і Україна) - на 170%.

Частота розвитку діабетичної нефропатії (ДН) при ЦД досить висока: при ЦД 1 типу вона становить 25-40%, при ЦД 2 типу - 12-26%. Зазвичай ДН розвивається через 4-5 років після встановлення діагнозу ЦД. ДН, як правило, діагностується на пізніх стадіях, що пов'язано з безсимптомним перебігом захворювання на ранніх етапах. Тому лікарі загальної практики – сімейної медицини повинні першочергово бути ознайомлені з предикторами («сигнальними симптомами») розвитку ДН. Після появи протеїнурії у пацієнтів досить швидко розвиваються набряки, які резистентні до лікування діуретиками. Практично одночасно з появою набряків виникає артеріальна гіпертензія (АГ). В міру

прогресування ДН звертає на себе увагу феномен Дана-Зуброда: при прогресуванні хронічної ниркової недостатності (ХНН) рівень глікемії знижується і хворий менше потребує корекції (зниження) вмісту цукру в крові, що вимагає корекції доз цукрознижуючих препаратів. Про це дуже часто забувають лікарі, що призводить до розвитку гіпоглікемічних станів у таких хворих.

Окреме, але одне з головних, місце в даній проблемі займає підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ДН. У даної групи хворих, а особливо у хворих на ЦД 2-го типу, високі цифри АТ виявляють у 50–80 % [2, 5, 6]. При цьому, підвищений АТ є одним з найвпливовіших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У дослідженні «Діабет і гіпертонія» ризик серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД за наявності АГ зростав у 2,4 разу [2, 5].

Актуальність цієї проблеми підтверджує ціла ланка досліджень: UKPDS, SHEP, HOT, HOPE, ADVANCE та ін. [2, 4, 10]. Наприклад, в дослідженні UKPDS, було доведено, що при зниженні рівня систолічного АТ (САТ) у середньому на 10 мм рт. ст. зменшується частота розвитку всіх ускладнень ЦД на 12 %; смертності, обумовленої діабетом, – на 15 %; інфаркту міокарда – на 11 %; мікросудинних ускладнень – на 13 %. У дослідженні UKPDS було чітко продемонстровано, що чим більш жорстким є контроль АТ, тим більше знижується частота виникнення ускладнень. Дані були також підтверджені у дослідженні ADVANCE [9].

Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу із супутньою протеїнурією, мають у 40 разів більший ризик загальної смертності, ніж пацієнти без протеїнурії. У хворих на ЦД 2 типу цей ризик менший і в 4 рази більший за наявності протеїнурії. Однак додаткові кардіоваскулярні ризики виявляються вже за наявності мікроальбумінурії. За відсутності коректного лікування у 80% пацієнтів із ЦД 1 типу та 20-40% із ЦД 2 типу мікроальбумінурія переходить у макроальбумінурію, що значно підвищує імовірність розвитку ХНН та смерті пацієнта [1, 3]. Дана проблема викликає значні економічні втрати, особливо щодо хворих, прогресування ХНН у яких потребує нирковозамісної терапії. На сьогодні у світі нирковозамісну терапію унаслідок ДН отримують у середньому 149 млн осіб.

За ЦД та вторинної артеріальної гіпертензії, що характеризується будь-якими проявами ураження нирок (сечовий синдром, дані візуалізаційних досліджень, асимптомне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), препаратами вибору захисту нирок є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і сартани [3].

Сьогодні є дані, які свідчать про те, що сартани самостійні і достатньо потужні гравці, що мають свої переваги і які мають великий інтерес не тільки як складова сучасної антигіпертензивної терапії, але і в якості препаратів, що сприятливо діють на фактори серцево-судинного ризику, знижують серцево-судинну захворюваність і смертність, тим самим поліпшують прогноз пацієнтів. Щодо доказової бази, треба відмітити наступну низку досліджень: ALLHAT, PRIME, LIFE, RENAL та ін. На підставі результатів яких можна стверджувати про наявність у всіх сартанів класових ефектів, головним з яких є стабільний і тривалий контроль АТ. Одночасно виявлено низку важливих органопротекторних ефектів – кардіопротекція (LIFE), нефропротекція (RENAL), нейропротекція (MOSES, ACCESS), покращення глікемічного контролю (LIFE, ALPINE). Сартани впливають на не АПФ залежні шляхи дії ангіотензину II, зв'язуючись з його рецепторами 1 типу; тим самим запобігаючи ефекту «вислизання». А за рахунок того, що сартани не перешкоджають зв'язуванню ангіотензину II з рецепторами 2 типу, реалізується ряд важливих, безумовно позитивних ефектів: збільшення утво-

рення NO, зменшення апоптозу та інших. Зниження активності ренін-ангіотензинової системи шляхом блокади ангіотензинових рецепторів АТ1 дозволяє уникнути втручання в метаболізм енкефаліну, брадикініну, субстанції P та інших біологічно активних ендогенних пептидів, що неминуче при блокаді ренін-ангіотензинової системи з використанням інгібіторів. Саме з підвищенням активності кінінової системи пов'язують такі побічні ефекти інгібіторів АПФ, як кашель та ангіоневротичний набряк, гіпотонію при прийомі першої дози і погіршення функції нирок при деяких станах, зокрема при вазоренальній гіпертонії з двостороннім стенозом ниркових артерій [5, 7, 8, 11, 12].

Одним з найбільш вивчених сартанів є валсартан. Цей препарат вже довів свою високу антигіпертензивну ефективність і зараз є предметом пильного вивчення в контексті його кардіо-, ангіо-, нефро-, церебропротективних властивостей, здатності знижувати загальну і серцево-судинну смертність. Результати великих клінічних досліджень свідчать про можливість розширення показань до його застосування.

Тому, ґрунтуючись на достатній доказовій базі, актуальним є пошук шляхів, спрямованих на оптимізацію лікування хворих з АГ та ДН з використанням в терапевтичних схемах препаратів групи сартанів.

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ.** Обґрунтувати доцільність ранньої діагностики ДН, як маркера більш сприятливого прогнозу для даної групи хворих. Оптимізація лікувальної тактики лікарями загальної практики – сімейної медицини при веденні хворих з ДН і ХНН I-II ст. та АГ шляхом вивчення ефективності антагоніста рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартана 80мг, 160мг та комбінованої форми валсартана 80мг, 160мг з гідрохлортіазидом 12,5 мг, базуючись на клінічному та параклінічному дослідженні.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Під нашим спостереженням знаходились 43 пацієнта на ДН з ХНН I-II ст., що проходили стаціонарне лікування в нефрологічному центрі ПОКЛ. В дослідження не включали пацієнтів, що перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з кардіоміопатією, вадами серця, хронічними неспецифічними захворюваннями легень, дихальною недостатністю, хронічними захворюваннями печінки. Вікові коливання - в межах 31 – 67 років. Співвідношення чоловіків-жінок відповідно 1:3. Тривалість захворювання ЦД 2 типу складала від 2 до 15 років. Стан пацієнтів оцінювали через 1, 3, 6 місяців.

Включені в дослідження пацієнти були розподілені на дві групи: контрольна група – 20 пацієнтів, які для корекції АТ отримували: інгібітор АПФ еналаприл (діюча речовина еналаприла малеат, добова доза 10 мг, двічі на день), при необхідності комбінуючи з блокатором повільних кальцієвих

каналів дигідропіридинового ряду амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг) та діуретиком (гідрохлортіазид — по 12,5 мг щоденно зранку) або антагоністом альдостерону (спіронолактон — по 25 мг щоденно зранку); основна група — 23 пацієнта, які приймали: антагоніст рецепторів ангіотензину II типу АТ1 валсартан 80мг або 160мг, або комбінований препарат — 80мг, 160 мг валсартану з гідрохлортіазидом — по 12,5 мг при необхідності і/або на початку лікування комбінуючи з амлодіпіном (діюча речовина S-амлодіпін 5 мг).

Оцінку ефективності лікування проводили на основі динаміки АТ - “дуже гарний” антигіпертензивний ефект — через 3 місяця і лікування цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт.ст.; “гарний” — в кінці періода спостереження систолічний артеріальний тиск (САТ) знижувався на 10 мм рт. ст. і більше, а діастолічний (ДАТ) — на 5 мм рт. ст. і більше; “незадовільний” — зниження САТ менш ніж на 10 мм рт. ст. і/або ДАТ — менш ніж на 5 мм рт. ст.; а також на основі суб’єктивних скарг пацієнта: головний біль, головокружіння, наявність задишки при фізичному навантаженні, загальна слабкість, швидка втома, емоційна лабільність, розлади сну. Ступінь вираженості скарг визначали згідно слідуєчої шкали: 0 — відсутність скарг, 1 — незначна вираженість, 2 — помірна вираженість, 3 — значна вираженість симптомів.

Офісний АТ вимірювали у положенні сидячи вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ та ДАТ проводили на одній і тій самій руці тричі з інтервалом 2 хв, якщо значення АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) проводили на початку лікування. Визначали наявність

загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова (SV1 + RV5/RV6) > 35 мм, вольтажний індекс Корнелла (R aVL + S V3) > 28 мм у чоловіків та > 20 мм — у жінок), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ.

Обов’язковим було визначення рівня добової протеїурії та визначення рівня креатиніну і обчислення ШКФ за пробою Реберга. На розсуд лікаря пацієнтам проводили інші, крім вказаних, інструментальні та лабораторні дослідження для визначення ураження органів-мішеней.

На етапах лікування пацієнт сам оцінював свій стан, відповідаючи на запитання, як змінився його стан від початку лікування: не змінився, погіршився, покращився. Під час кожного візиту реєстрували побічні явища та визначали необхідність зміни антигіпертензивної терапії.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів визначали за допомогою пакету аналізу в системі Microsoft Excel. Для оцінки значимості різниці отриманих результатів в різних групах був використан тест Стьюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Як в основній, так і в контрольній групах на фоні рекомендованої терапії спостерігалось практично порівняне поліпшення самопочуття пацієнтів, зменшення інтенсивності головного болю і запаморочення, вираженості задишки при фізичному навантаженні, підвищення працездатності, нормалізація сну. Через 3 місяці лікування дуже хороший ефект антигіпертензивної терапії (цифри АТ не перевищували 140/90 мм рт. ст.) отриманий у 75% пацієнтів контрольної групи і у 80% - основної; гарний ефект (САТ знизився на 10 мм рт. ст. і більше, а ДАТ - на 5 мм рт. ст. і більше) - у 25% пацієнтів контрольної групи і 20% - основної. Динаміка цифр АТ за даними вимірювання офісного тиску і за даними добового моніторування АТ наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників АТ (M±m)

Показник	Цифри артеріального тиску, мм рт.ст.			
	Контрольна група		Основна група	
	до лікування	через 3 міс.	до лікування	через 3 міс.
Офісний САТ, мм рт.ст.	169,2±6,1	139,1±4,9*	171,0±5,8	137,8±4,7*
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	104,5±3,6	85,9±2,7*	102,5±3,4	84,2±2,9*
Середній добовий САТ, мм рт.ст.	149,1±4,8	135,2±3,8*	151,5±5,0	133,8±3,6*
Середній добовий ДАТ, мм рт.ст.	97,3±3,4	84,5±3,2*	97,2±3,2	83,2±2,9*
Середній денний САТ, мм рт.ст.	159,8±5,9	136,9±4,1*	160,7±5,4	135,8±4,3*
Середній денний ДАТ, мм рт.ст.	100,5±3,2	85,8±2,7*	99,8±3,4	84,9±2,5*
Середній нічний САТ, мм рт.ст.	140,9±4,8	128,4±3,9*	142,0±4,9	127,2±4,4*
Середній нічний ДАТ, мм рт.ст.	92,1±3,1	79,2±2,6*	91,4±3,4	77,3±2,8*

\* - статистично значима різниця (p&lt;0,05)

Висхідний добовий профіль АТ типу «dipper» був зафіксований у 62,8% (у 45,8% чоловіків та у 78,9% жінок), «non-dipper» - у 27,9% (у 37,5% чоловіків та у 10,5% жінок), «over-dipper» - у 7,0% (у 8,3% чоловіків та у 5,3% жінок) та «night-peaker» - у 2,3% (у 4,2% чоловіків та 0% жінок) пацієнтів. Через 6 міс. встановлено збільшення пацієнтів з добовим профілем АТ «dipper» до 76,7% (у 62,5% чоловіків та у 94,7% жінок), відсутність хворих з «night-peaker» та зменшення числа хворих з «over-dipper» до 2,1% та «non-dipper» - до 21,0% (у 33,3% чоловіків та у 5,3% жінок) в основній групі. В контрольній групі дані показники були менш виражені. Переносимість призначеної терапії в контрольній групі розцінювалася як «відмінна» у 85% хворих (побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали), «добра» - у 10% хворих (на фоні лікування з'явився сухий кашель помірної інтенсивності, що не вимагав відміни терапії), «незадовільна» - у 5% хворих (поява інтенсивного сухого кашлю призвело до скасування еналаприлу). В основній групі переносимість лікування розцінювалася як «відмінна» у 100% хворих.

Зміни рівня протеїнурії як і зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка в контрольній і основній групах не мав статистично встановленої різниці і не приведений в даній статті.

Коливання ШКФ в основній групі хворих на ДН з ХНН I ст. (12 пацієнтів) до лікування була в межах від 62 мл/хв. до 88 мл/хв. і в середньому склала 67,6 мл/хв. Через місяць - в межах від 66 мл/хв. до 89 мл/хв. і в середньому склала 69,8 мл/хв. Через 3 місяці - в межах від 70 мл/хв. до 89 мл/хв. і в середньому склала 70,2 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН II ст. (11 пацієнтів) до лікування склали: 36 - 56 мл/хв., в середньому 48,3 мл/хв.; через місяць - 38 - 58 мл/хв., в середньому 49,6 мл/хв.; через 3 місяці - 38,4 - 59,4 мл/хв., в середньому 49,8 мл/хв.

Вихідний рівень ШКФ у контрольній і основній групах до лікування був співставимий. В групі хворих на ДН з ХНН I ст. (10 пацієнтів) до лікування в середньому склала 68,2 мл/хв. Через місяць - в середньому 69,4 мл/хв. Через 3 місяці - в середньому склала 69,8 мл/хв. Відповідні показники у хворих на ДН з ХНН II ст. (10 пацієнтів) до лікування склали: в середньому 48,6 мл/хв.; через місяць - 48,8 мл/хв.; через 3 місяці - 49,1 мл/хв.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, слід зазначити, що при відсутності істотних відмінностей між групами порівняння за вираженості антигіпертензивного ефекту, нефропротекторної дії, зменшення індексу маси міокарду лівого шлуночка, переносимість лікування в основній групі (на фоні застосування валсартану та валсартану з гідрохлортіазидом) була істотно краще, ніж у контрольній (на фоні застосування еналаприлу і гідрохлортіазиду). Хворі основної групи з метою досягнення цільових цифр АТ значно рідше потребували додаткового призначення амлодіпіну, порівняно з контроль-

ною групою, завдяки властивості валсартану знижувати і тримати тиск протягом доби. Окрім того, у випадку гіперренінової гіпертензії з потребою комбінування антигіпертензивного засобу з діуретиком, застосування валсартану з гідрохлортіазидом мало свої переваги: контролювання АТ протягом доби та одноразовий прийом препарату щоденно - у порівнянні з необхідністю дворазового прийому в контрольній групі. Даний факт значно покращує комплайнс пацієнта, що є не менш важливим у випадку, коли хворі повинні приймати антигіпертензивні препарати постійно протягом життя.

Відомо, що пацієнти категорії «non-dipper» мають гірший прогноз, ніж категорії «dipper»; валсартан усуває цей ефект у 76,7% пацієнтів категорії «non-dipper», роблячи для них прогноз порівняним з таким у пацієнтів категорії «dipper».

Все вище перераховане дає підстави рекомендувати дані лікарські засоби лікарям загальної практики - сімейної медицини як препарати вибору при веденні пацієнтів з АГ при ДН та доводить необхідність ранньої комплексної діагностики (включаючи визначення не тільки загальних аналізів, мікроальбумінурії та добової протеїнурії, а обов'язкове визначення ШКФ).

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Катеренчук І. Артеріальна гіпертензія у хворих на цукровий діабет/ І. Катеренчук, В. Катеренчук/ - К., 2005. - 169 с.
2. Сіренко Ю. Результати тримісячного спостереження за лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики в Україні// Сіренко Ю., Радченко Г., Марцovenko І.// Артеріальна гіпертензія. - 2009. - № 4. - С. 3-14.
3. Ярмола Т.І. Корекція артеріальної гіпертензії у пацієнтів з діабетичною нефропатією: сучасний погляд на проблему/Т.І. Ярмола, Ю.А. Кострикова, А.Л. Пустовойт/ Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Укр.мед.стомат.академії. - 2010.- Т.10, В.3. - С. 292-297.
4. ACE Inhibitors reduce Kidney Disease Risk in Diabetics with High Blood Pressure // Dialysis & Transplantation. - 2007. - V. 36, № 2. - P. 53.
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 25. - P. 951-958.
6. Brenner B.M. RENAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B.M. Brenner, M.E. Cooper, de Zeeuw D et al./ N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345. - P. 861-869.
7. Cederholm J. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes / J.Cederholm, K.Eeg-Olofsson, B.Eliasson et al. / Diabetes Care. - 2008. - Vol. 31. - P. 2038-2043.
8. Ibsen H. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular

- hypertrophy? The LIFE study. / H. Ibsen, M.H. Olsen, K.Wachtell et al./ *Diabetes Care.*- 2006.- Vol. 29– P. 595–600.
9. *Julius S.* VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. / S.Julius, S.E. Kjeldsen, M. Weber et al. / *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. - P. 2022–2031.
10. *Poulter N.* Blood pressure and glucose control in subjects with diabetes: new analyses from ADVANCE / N.Poulter / *J. Hypertension.* – 2009. –Vol. 27 (Suppl. 1).– P. 3-8.
11. *Roberts M.* American Society of Nephrology Annual Meeting. Conference report / M.Roberts / *Dialysis & Transplantation.* – 2007. – V. 36, № 2. – P. 75-91.

*Надійшла до редакції 27.08.2015*

*Прийнята до друку 15.09.2015*