

возрасте от 3 до 17 лет, у 41 больного гепатит перебежал фоне ОЛЛ (основная группа), контрольную группу составили 20 здоровых детей. Диагноз ХГВ верифицировали на основании выявления в крови больных HBV-ДНК методом ПЦР. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антигены и антитела (HBsAg, HBeAg, anti HBsAg, anti HBcAg, anti HBeAg). Активность некро-воспалительного процесса и степень фиброза оценивали с помощью Fibrotest, стадию фиброза определяли по шкале METAVIR. Уровень ОПН в сыворотке крови определяли методом ИФА. Установлено, что уровень данного гликопептида у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ достоверно выше, чем у больных с ХГВ и здоровых ($p < 0,05$). Независимо от пола, возраста и вирусной нагрузки, существенно более высокие значения ОПН обнаружены именно у детей с ХГВ на фоне ОЛЛ, чем у остальных обследованных. Кроме того, у большинства детей данной группы диагностированы фибротические изменения (F1-F3) с разной активностью некровоспалительного процесса в печени (A0-A3). У больных с ХГВ на фоне ОЛЛ уровень плазменного ОПН положительно коррелирует со степенью фиброза и активностью воспаления печени ($p < 0,05$). Таким образом, остеопонтин претендует на роль нового неинвазивного биомаркера фибротических изменений в печени.

Ключевые слова: хронический гепатит В, дети, лимфобластный лейкоз, фиброз, остеопонтин.

Nezgoda I.I., Moroz L.V., Singh S., Singh O.O.

THE ROLE OF OSTEOPONTIN IN THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

Introduction. The aim of this study was to determine the plasma osteopontin (OPN) level in chronic viral hepatitis B (CHB) children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), depending on sex, age, viral load, degree of fibrosis and inflammatory activity in the liver. Were studied 71 children with CHB aged 3 to 17 years, including 41 CHB patients with ALL (main group) and the control group consisted of 20 healthy children. The verification of the CHB diagnosis was performed on the basis of HBV-DNA detection in the blood of patients using PCR technique and ELISA for HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBeAg. The degree of fibrosis was determined on the METAVIR scale using Fibrotest. The level of OPN in serum was determined by ELISA. According to results, the level of this glycopeptide in CHB children with ALL is significantly higher than in patients with CHB and healthy individuals ($p < 0.05$). Irrespective of gender, age, and viral load, significantly higher values of OPN were detected in CHB children with ALL than in the rest of the individuals. Many children of the main group have been diagnosed with fibrosis (F1-F3) with different inflammatory activity process in the liver (A0-A3). In CHB patients with ALL, the level of plasma OPN positively correlates with the degree of fibrosis and inflammatory activity in the liver ($p < 0.05$). Osteopontin claims to be a new non-invasive biomarker of liver fibrosis.

Key words: chronic hepatitis B, children, lymphoblastic leukemia, fibrosis, osteopontin.

Рецензент - д.мед.н. проф. Пипа Л.В.

Стаття надійшла до редакції 14.06.2017

Незгода Ірина Іванівна - проф., д.мед.н., завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(097)9143340; nezgoda59@gmail.com

Мороз Лариса Василівна - проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(096)5363123; larisa652002@yahoo.com

Сінгх Шайлендра - асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб ім. М.І. Пирогова; +38(067)7693771; drshailendra.singh@yahoo.com

Сінгх Оксана Олександрівна - асистент кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(067)6652279; singhoksana@gmail.com

© Іванов В.П., Сулим С.О.

УДК: 616.12-008.331.1:616.155.194.8:615.225:615.254.1

Іванов В.П., Сулим С.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

ДИНАМІКА РІВНЯ І ЦИРКАДНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ЖІНОК ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ НА ТЛІ 6-ТИ МІСЯЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РАМІПРИЛУ І ВАЛСАРТАНУ В ПОЄДНАННІ З ІНДАПАМІДОМ

Резюме. Обстежена 141 жінка із гіпертонічною хворобою II стадії з та без супутньої залізодефіцитною анемією віком від 54 до 87 років з метою вивчити динаміку рівня та зміни циркадної регуляції артеріального тиску на тлі 6-и місячного застосування раміприлу і валсартану в поєднанні з індапамідом у залежності від наявності супутньої залізодефіцитної анемії, її тяжкості і тривалості. Вдалось встановити, що застосування комбінації валсартану з індапамідом SR, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом SR, супроводжується більш сприятливим впливом на циркадний профіль артеріального тиску у всіх проаналізованих групах, що насамперед, характеризується збільшенням кількості хворих із відсутністю епізодів підвищення артеріального тиску упродовж всієї доби, а також зменшенням середньої кількості епізодів підвищення артеріального тиску у нічний час і епізодів симптомної артеріальної гіпотензії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, залізодефіцитна анемія, раміприл, валсартан.

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) поруч з іншими серцево-судинними захворюваннями посідає перше місце серед причин інвалідизації та смертності населення, в тому числі і населення України [6]. В зв'язку з цим першочерговою метою лікування хворих на ГХ є зниження ризику серцево-судинних подій та покращення довгострокового прогнозу пацієнтів. Під час вибору тактики лікування хворих із ГХ необхідно враховувати не тільки безпосередньо гіпотензивну активність препаратів, але й плейотропні властивості, які не пов'язані, безпосередньо, зі зниженням артеріального тиску (АТ), проте забезпечують потужну органопротекцію [3].

Активізація ренин-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє одну з ключових ролей в прогресуванні артеріальної гіпертензії, виникненні уражень органів-мішеней та розвитку судинних катастроф [9]. Це пояснює, що класи препаратів, які блокують РААС, а саме інгібітори АПФ (іАПФ) та сартани, є найбільш часто використовуваними в клінічній практиці. Ні в кого не викликає сумнівів в доцільності таких призначень. Саме препарати, що знижують активність РААС, характеризуються рядом позитивних ефектів, таких як адекватний вплив на рівень АТ, покращення самопочуття пацієнтів, потужна органопротекція, зниження серцево-судинного ризику та покращення прогнозу. З іншого боку, в сучасній медицині досі тривають дискусії щодо порівняння ефективності іАПФ та сартанів. Приводяться вагомі аргументи на користь одного класу препаратів та відразу з'являються не менш значні докази на користь іншого.

Актуальним на сьогодні є вивчення особливостей застосування іАПФ та сартанів у різних категорій хворих, в тому числі, у пацієнтів з різноманітною коморбідною патологією. На жаль, залишається нез'ясованою проблема лікування хворих на АГ у поєднанні з залізодефіцитною анемією (ЗДА). Грандіозний масштаб проблеми допомагають зрозуміти цифри: за даними ВООЗ, отриманими впродовж 1993-2005 рр., на анемію страждає близько 24,8% населення планети [1]. Глобальна поширеність анемії серед дітей шкільного віку становить 25,4%, серед чоловіків 12,7%, серед вагітних жінок 41,8%, невагітних - 30,2%, а серед людей літнього віку - 23,9%. Більшість випадків анемії в світі (більше 90%) припадає на ЗДА. За статистичними даними у 2013 році в Україні лише за даними гематологічних відділень поширеність анемії склала 1,08% [7]. Останнє свідчить про те, що рівень захворюваності на ЗДА в Україні є надзвичайно високим. Виходячи з цього, детальне вивчення особливостей застосування тих чи інших груп препаратів в лікуванні хворих на ГХ в поєднанні із ЗДА має надзвичайно велике практичне значення.

Мета дослідження - вивчити динаміку рівня та зміни циркадної регуляції АТ в жінок із ГХ у залежності від наявності супутньої ЗДА, її тяжкості та тривалості на тлі 6-ти місячного застосування раміприлу і валсартану в поєднанні з індапамідом.

Матеріали та методи

Обстежена 141 жінка із ГХ II стадії з та без супутньої ЗДА віком від 54 до 87 (у середньому $69,47 \pm 0,81$) років. Критеріями включення в дослідження були: 1) ГХ II стадії за рекомендаціями ESH/ESC (2013) і чинного наказу №384 від 24.05.2012; 2) відсутність та наявність ЗДА (рівень гемоглобіну крові ≥ 110 г/л і кольоровий показник $< 0,85$, рівень заліза сироватки < 8 мкмоль/л і феритину < 15 мкг/л) за рекомендаціями [1, 7]; 3) жіноча стать; 4) відсутність ефекту (рівень АТ $> 140/90$ мм. рт. ст.) попереднього антигіпертензивного лікування та необхідність підбору ефективної антигіпертензивної терапії і 5) відсутність протипоказань до прийому інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і сартанів. Критеріями виключення із дослідження слугували: 1) ГХ I та III стадії і симптоматичні АГ; 2) чоловіча стать; 3) анемії важкого ступеня (гемоглобін крові < 70 г/л), нормо- та гіперхромні анемії (кольоровий показник $> 0,85$); 4) великі хірургічні втручання за останні 6 місяців, які б могли призвести до значної крововтрати; 5) супутні захворювання дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, які потребували активного лікування; 6) порушення серцевого ритму та провідності, які потребували постійного антиаритмічного лікування або імплантації електрокардіостимулятора; 7) зловживання алкоголем та тяжкі нейропсихічні розлади і 8) наявність протипоказань до застосування іАПФ і сартанів.

Розподіл хворих на різні клінічні групи проводили за наступним принципом: 1) за наявністю та відсутністю супутньої ЗДА; 2) за важкістю (ступенем) супутньої ЗДА і 3) за тривалістю анемічного анамнезу.

Обстеження хворих включало загальноприйняті методи дослідження і оцінку показників обміну заліза (рівень гемоглобіну, сироваткового заліза і феритину, кольорового показника). Клінічну ефективність антигіпертензивної терапії та динаміку рівня систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) оцінювали за допомогою даних домашнього моніторування АТ, яке, згідно рекомендацій Європейського товариства по АГ [8, 9], має високу інформативність для діагностики та оцінки ефективності лікування гіпертензивних пацієнтів. Метод домашнього моніторування АТ відображає фізіологічну для пацієнта ситуацію і враховує певну циркадність коливань АТ.

Показники домашнього моніторування АТ були представлені як медіани, розраховані з 4-х вимірювань упродовж доби (о 8-й, 12-й, 18-й і 22-й години) протягом 7-и днів до початку призначення антигіпертензивної терапії та протягом 7-и різних днів на 6-у місяці лікування (медіана розраховувалась із 28 отриманих вимірювань).

Усім хворим, включеним у дослідження, була призначена стартова комбінована антигіпертензивна терапія:

1. У пацієнтів, які до цього не отримували постійної антигіпертензивної терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи (РАС) призначали комбінації раміприлу з індапамідом SR або валсартан з індапамідом SR. Вибір певної комбінації здійснювався випадковим методом.

2. У пацієнтів, які до включення в дослідження отримували постійну терапію блокаторами РАС здійснювали перехресну заміну - і АПФ замінювали на валсартан та сартан замінювали на раміприл. Раміприл і валсартан, як і в попередньому випадку, призначались в комбінації з індапамідом SR.

У разі недостатнього антигіпертензивного ефекту попередніх препаратів додатково (у якості 3-го антигіпертензивного препарату) призначали амлодипін у дозі 2,5-5 мг на добу, а при необхідності (в якості 4-го антигіпертензивного препарату) - альфа-адреноблокатор урапідил у дозі 60-120 мг або доксазозин 2-16 мг на добу.

У разі виникнення побічних реакцій при використанні раміприлу проводилась його заміна на валсартан і навпаки. У разі виникнення побічних реакцій при використанні амлодипіну проводили його заміну на урапідил або доксазозин. Крім антигіпертензивних засобів всім пацієнтам були призначені ацетилсаліцилова кислота 75 мг, розувастатин 10-20 мг на добу, в разі необхідності препарати заліза.

Динаміку рівня амбулаторного АТ оцінювали лише в пацієнок, у яких цільовий рівень АТ був досягнутий на тлі використання комбінації раміприлу і валсартану з індапамідом.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми StatSoft "Statistica" v. 12.0 згідно рекомендацій [4, 5]. Отримані результати були представлені: 1) кількісні величини - у вигляді медіани і інтерквартильного розмаху (25 і 75 процентиля) і 2) відносні величини (відображали частоту ознаки у виборці) у вигляді відсотків (%). Порівняння відносних величин (%) проводили за допомогою критерію 2, кількісних величин незалежних виборок - за медіанним критерієм та критерієм Манна-Уїтні.

Результати. Обговорення

Отримані дані свідчили, що при застосуванні раміприлу і валсартану в комбінації з індапамідом SR у загальній групі жінок з ГХ визначалось достовірне ($p < 0,001$) зменшення рівня САТ на 23,6% і 19,4% та ДАТ на 13,8% і 11,9% відповідно від вихідної величини. При цьому нами не виявлено статистичної достовірності за характером впливу на рівень САТ і ДАТ при застосуванні різних варіантів лікування ($p = 0,11$ і $p = 0,43$ відповідно).

Аналіз динаміки САТ і ДАТ на тлі 6-ти місячного застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від наявності супутньої ЗДА по-

казав, що в пацієнок без супутньої ЗДА вплив препаратів на рівень САТ і ДАТ був приблизно однаковим - реєструвалось суттєве ($p < 0,005$) зменшення САТ на 24,0% і 20,7% відповідно та ДАТ на 10,7% і 11,6% відповідно. У свою чергу в пацієнок на ГХ і супутньою ЗДА спостерігали дещо більшу динаміку рівня САТ і ДАТ на тлі застосування комбінації раміприл+індапамід, що не набувало статистичної достовірності по відношенню до комбінації валсартан+індапамід ($p = 0,17$ і $p = 0,20$ відповідно). Так, на тлі застосування комбінації раміприл+індапамід визначали зменшення ($p < 0,005$) рівня САТ на 25,7% і ДАТ на 15,7%, в той час як при використанні комбінації валсартан+індапамід - САТ на 18,9% і ДАТ на 11,9% відповідно. Отже, 6-ти місячне застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у жінок на ГХ і супутньою ЗДА визначає тенденцію до більш переконливого впливу комбінації раміприл+індапамід на рівень як САТ, так і ДАТ. Останнє можливо пояснити дещо вищим ($p > 0,10$) вихідним рівнем АТ в цій групі пацієнок (для САТ 158 проти 154 мм. рт. ст. і для ДАТ 99 проти 95 мм. рт. ст. відповідно).

Характер динаміки рівня САТ і ДАТ на тлі 6-ти місячного застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тяжкості супутньої ЗДА визначив лише тенденцію ($p > 0,10$) до більш переконливого ефекту комбінації раміприл+індапамід.

У свою чергу аналіз у залежності від тривалості супутньої ЗДА демонстрував більш переконливий вплив комбінації раміприл+індапамід, в порівнянні з валсартан+індапамід, на рівень САТ у хворих із тривалістю анемії до 10 років. Таку перевагу комбінації раміприлу з індапамідом також можна пояснити дещо вищим вихідним рівнем АТ в групі пацієнок, що отримували цю комбінацію. Вплив різних варіантів лікування на рівень АТ в жінок із тривалістю ЗДА більше 10 років був практично однаковим ($p > 0,50$) і не виявляв достовірних відмінностей.

Досить цікавими для нас виявились дані, які характеризували особливості циркадної регуляції амбулаторного АТ на тлі різних варіантів антигіпертензивної терапії впродовж 6-ти місяців лікування (табл. 1). Наведені дані отримувались із щоденників пацієнтів і аналізувались упродовж 6-ти місяців лікування.

Результати проведеного аналізу свідчили, що в жінок з ГХ без супутньої ЗДА застосування комбінації валсартан+індапамід, у порівнянні з комбінацією раміприл+індапамід, супроводжувалось суттєвим зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ у ранковий час (2 проти 4, $p = 0,04$) і впродовж всієї доби (6 проти 9, $p = 0,004$). Крім того в групі жінок з супутньою ЗДА застосування комбінації валсартан+індапамід, на відміну від раміприл+індапамід, призводило до збільшення випадків з відсутністю епізодів підвищення АТ упродовж всієї доби (17,2% проти 0, $p = 0,04$), а також зменшення середньої кількості епізодів підвищення АТ у нічний час (6 проти 10, $p = 0,008$). Отримані дані демон-

Таблиця 1. Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від наявності супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	p
Жінки на ГХ без супутньої ЗДА			
	n=18	n=27	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	8 (44,4%)	17 (63,0%)	0,22
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (4; 12)	7 (4; 9)	0,55
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	9 (50,0%)	14 (51,9%)	0,90
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	4 (2; 5)	2 (1; 3)	0,044
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	2 (7,4%)	0,23
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	9 (6; 21)	6 (4; 10)	0,004
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	9 (50,0%)	14 (51,9%)	0,90
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	6 (2; 14)	7 (3; 8)	0,49
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА			
	n=23	n=29	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	12 (52,2%)	16 (55,2%)	0,82
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (8; 12)	6 (4; 9)	0,008
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	10 (43,5%)	18 (62,1%)	0,18
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	4 (3; 5)	5 (3; 7)	0,38
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	5 (17,2%)	0,036
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	8 (3; 14)	9 (6; 18)	0,62
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	14 (60,9%)	20 (69,0%)	0,54
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (5; 10)	4 (2; 7)	0,014

Примітки: (тут і в наступних таблицях). Достовірність різниці результатів для % наведений за критерієм χ^2 і для кількісних показників - за критерієм Вілкоксона.

стрували більш сприятливий вплив комбінації валсартан-індапамід на циркадну регуляцію амбулаторного АТ у жінок з ГХ у не залежності від наявності в них ЗДА.

Оцінка характеру циркадної регуляції амбулаторного АТ на тлі різних варіантів терапії у залежності від тяжкості супутньої ЗДА свідчила про відсутність достовірних відмінностей в різних групах лікування в жінок з ЗДА легкого ступеня (табл. 2). Натомість у пацієток із ГХ і помірною супутньою ЗДА на тлі застосування комбінації валсартану з індапамідом спостерігали зменшення середньої кількості епізодів підвищення АТ в нічний час (4 проти 11, $p=0,032$) і впродовж доби (7 проти 10, $p=0,047$) і збільшення кількості хворих, у яких впродовж періоду спостереження були відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії (93,3% проти 50,0%, $p=0,016$).

Аналіз циркадної регуляції АТ на тлі різних варіантів антигіпертензивної терапії впродовж 6-ти місяців у залежності від тривалості супутньої ЗДА (табл. 3) демонстрував, що використання комбінації валсартану з індапамідом, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом, в обох групах хворих супроводжувалось суттєвим зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ в нічний час (5 і 6 проти 9 і 10 відповідно, $p<0,03$). Крім того в пацієнтів із анемічним анамнезом до 10 років додатково спостерігали достовірне змен-

шення середньої кількості епізодів симптомної артеріальної гіпотензії (3 проти 7, $p=0,028$), в той час як в групі з більш тривалим анемічним анамнезом - збільшення кількості хворих з відсутністю цих проявів (100% проти 50,0%, $p=0,004$).

Таким чином, при практично зіставленому антигіпертензивному ефекті комбінацій валсартану і раміприлу з індапамідом SR на середній рівень амбулаторного АТ упродовж 6-ти місяців були визначені певні переваги комбінації валсартану з індапамідом за впливом на циркадний профіль АТ практично у всіх проаналізованих групах хворих. Останнє можливо пояснити особливостями механізму дії БРА, а саме:

1. Відсутністю ефекту "вислизання", характерного для застосування іАПФ. Безпосередня блокада АТ-рецепторів під впливом сартанів робить ефект препаратів незалежним від існування альтернативних шляхів перетворення АТ I в АТ II (трипсинового, катепсинового, хімазного, хімазоподібного та ін.) [2, 3]. Не слід забувати й про шляхи безпосереднього перетворення АТ II з ангіотензиногену за допомогою реакцій, що каталізуються тканинним активатором плазміногену, таніном, катепсином. Таки особливості надають сартанам, в порівнянні з іАПФ, більш широкі можливості контролю РАС у пацієнтів із ГХ;

Таблиця 3. Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тривалості супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	p
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА I ступеня			
	n=15	n=14	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	8 (53,3%)	7 (50,0%)	0,85
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	6 (2; 9)	8 (4; 10)	0,12
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	6 (40,0%)	7 (50,0%)	0,58
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (3; 5)	6 (4; 8)	0,62
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	0 (0)	-
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	5 (2; 9)	9 (3; 14)	0,06
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	10 (66,7%)	6 (42,9%)	0,19
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	6 (4; 9)	5 (2; 7)	0,41
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА II ступеня			
	n=8	n=15	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	4 (50,0%)	9 (60,0%)	0,64
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	11 (4; 14)	4 (2; 7)	0,032
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	4 (50,0%)	11 (73,3%)	0,26
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (3; 5)	3 (1; 5)	0,09
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	5 (33,3%)	0,07
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	10 (4; 14)	7 (4; 12)	0,047
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	4 (50,0%)	14 (93,3%)	0,016
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	8 (5; 10)	2	-

Таблиця 2. Особливості циркадної регуляції АТ на тлі 6-ти місячного лікування комбінаціями раміприлу і валсартану з індапамідом SR у залежності від тяжкості супутньої залізодефіцитної анемії.

Особливості циркадної регуляції АТ за 6 місяців	Раміприл	Валсартан	p
Жінки на ГХ без супутньої ЗДА			
	n=11	n=16	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	5 (45,5%)	9 (56,3%)	0,58
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	9 (4; 12)	5 (2; 7)	0,025
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	5 (45,5%)	11 (68,8%)	0,22
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	5 (4; 8)	7 (4; 9)	0,39
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	4 (25,0%)	0,07
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	6 (3; 9)	8 (4; 10)	0,24
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	8 (72,2%)	7 (43,8%)	0,14
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (4; 11)	3 (1; 6)	0,028
Жінки на ГХ і супутньою ЗДА			
	n=12	n=13	
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ в нічний час	7 (58,3%)	7 (53,8%)	0,82
Середня кількість епізодів підвищення АТ в нічний час	10 (5; 13)	6 (4; 9)	0,021
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ у ранковий час	5 (41,7%)	7 (53,8%)	0,54
Середня кількість епізодів підвищення АТ у ранковий час	3 (1; 5)	4 (2; 7)	0,57
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди підвищення АТ упродовж доби	0 (0)	1 (7,7%)	0,33
Середня кількість епізодів підвищення АТ упродовж доби	10 (6; 12)	10 (7; 14)	0,95
Кількість хворих, у яких відсутні епізоди симптомної артеріальної гіпотензії	6 (50,0%)	13 (100%)	0,004
Середня кількість епізодів симптомної артеріальної гіпотензії	7 (4; 10)	-	-

2. Селективна блокада сартанами АТ рецепторів 1-го типу не виключає позитивні ефекти ангіотензину II, що реалізуються при стимуляції АТ рецепторів 2-го типу (вазодилатація, вивільнення окису азоту, стимуляція синтезу простагліну, натрійуретична дія, пригнічення активності колагенази, антипроліферативні ефекти). Порушення ендотеліальної (NO-залежної) релаксації судин сьогодні розглядається як один з ключових механізмів патогенезу есенціальної АГ, в той же час, доведено існування ендотеліальної дисфункції у хворих на ЗДА, при чому ступень дисфункції має позитивну залежність від важкості ЗДА. Тому вазодилатація, покращання релаксацийних властивостей ендотелію, підвищення вивільнення окису азоту при стимуляції АТ рецепторів 2-го типу, яка зберігається завдяки селективній блокаді сартанами виключно АТ рецепторів 1-го типу - є вкрай важливими при лікуванні хворих на ГХ в поєднанні з ЗДА, та можуть пояснювати переваги валсартану в порівнянні з раміприлом у вказаній категорії пацієнтів;

3. Висока афінність до АТ-рецепторів 1-го типу та співвідношення "корито-пік" - більше 70%, забезпечують тривалий й рівномірний гіпотензивний ефект валсартану протягом всієї доби [2]. Слід наголосити, що одним з основних завдань лікування АГ є ефективний контроль АТ протягом усієї доби, при чому велика увага приділяється контролю саме нічного рівню АТ. Отже існують переконливі докази, що саме нічний рівень АТ

є найбільш цінним для прогнозування ризику ускладнень [8, 9]. Тому аналіз особливостей впливу антигіпертензивних препаратів на добову регуляцію АТ та ЧСС у окремих категорій хворих із ГХ, зокрема у пацієнтів з супутньою анемією є надзвичайно важливим для визначення подальшого прогнозу пацієнтів та зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. 6-ти місячне застосування комбінацій раміприлу і валсартану з індапамідом SR в жінок із ГХ і супутньою ЗДА супроводжується практично однаковим і достовірним зменшенням рівня амбулаторного САТ і ДАТ у не залежності від супутньої анемії, її тяжкості і тривалості.

2. Застосування комбінації валсартану з індапамідом SR, на відміну від комбінації раміприлу з індапамідом SR, супроводжується більш благоприємним впливом на циркадний профіль АТ у всіх проаналізованих групах, що насамперед, характеризується збільшенням кількості хворих із відсутністю епізодів підвищення АТ упродовж всієї доби, а також зменшенням середньої кількості епізодів підвищення АТ у нічний час і епізодів симптомної артеріальної гіпотензії.

Представляється перспективним подальше вивчення проблеми лікування жінок із ГХ та супутньої ЗДА з метою розробки чітких алгоритмів курації вказаної категорії хворих.

Список посилань

- Дворецкий, Л. И. (1998). Железодефицитные анемии. Москва: Ньюдиамед, 37.
- Іванов, В. П. (2013). Блокатори рецепторів до ангіотензину II: аспекти клінічного застосування в терапевтичній практиці. *Український медичний часопис*, 1 (93), 97-101.
- Коваленко, В. М., & Лутай, М. І. (2011). Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. Київ: Моріон.
- Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2001). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [2-е изд.]. Киев: Морион.
- Реброва, О. Ю. (2006). Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. Москва: Медиа Сфера.
- Робоча група за артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. (2012). Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації; проєкт. *Артеріальна гіпертензія*, 1, 96-152.
- Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія: наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.11.15 № 709. (2015). *Новости медицины и фармации в Украине*, 15, 33-34.
- Hermida, R., Ayala, D., Mojon, A., & Fernandez, J. R. (2011) Decreasing sleep time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 58, 1165-1167.
- Mancia, G., Fagard, R., & Narkiewicz, K. (2013). 2013 ESH/ESC 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). *Journal of Hypertension*, 31 (7), 1281-1357.

Іванов В.П., Сулим С.О.

ДИНАМИКА УРОВНЯ И ЦИРКАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АМБУЛАТОРНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ НА ФОНЕ 6-ТИ МЕСЯЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАМИПРИЛА И ВАЛСАРТАНА В СОЧЕТАНИИ С ИНДАПАМИДОМ

Резюме. Обследована 141 женщина с гипертонической болезнью II стадии с та без сопутствующей железодефицитной анемией в возрасте от 54 до 87 лет с целью изучить динамику уровня та изменения циркадной регуляции артериального давления на фоне 6-ти месячного применения рамиприла и валсартана в сочетании с индапамидом в зависимости от наличия сопутствующей железодефицитной анемии, её тяжести и продолжительности. Удалось установить, что применение комбинации вальсартана с индапамидом SR, в отличие от комбинации рамиприла с индапамидом SR, сопровождалось более благоприятным влиянием на циркадный профиль артериального давления во всех проанализированных группах, что в первую очередь характеризовалось увеличением количества пациентов с отсутствием эпизодов повышения артериального давления на протяжении суток, а также уменьшением среднего количества эпизодов повышения артериального

давления в ночное время и эпизодов симптомной артериальной гипотензии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, железодефицитная анемия, рамиприл, валсартан.

Ivanov V.P., Sulym S.O.

AMBULATORY HYPERTENSIVE WOMEN BLOOD PRESSURE AND CIRCADIAN REGULATION TIME PROFILE DEPENDING ON A PRESENCE OF UNDERLYING IRON-DEFICIENT ANEMIA IN THE COURSE OF 6-MONTH THERAPY WITH RAMIPRIL AND VALSARTAN IN COMBINATION WITH INDAPAMIDE

Summary. One hundred and forty one 54-87 year-old women with Stage II arterial hypertension, with and without underlying iron-deficient anemia were surveyed. Study objective was to study the time profile of outpatient hypertensive women blood pressure and circadian regulation depending on the history and severity of underlying iron-deficient anemia in the course of a 6-month therapy with ramipril and valsartan in combination with indapamide. In contrast to ramipril+indapamide SR combination, the administration of valsartan+indapamide SR regimen was associated with a more favorable effect on the circadian profile of blood pressure in all surveyed groups. This was characterized mostly by an increase in the number of patients without episodes of increased blood pressure around the clock, as well as a decrease in the average number of episodes of elevated blood pressure at night, and episodes of symptomatic arterial hypotension.

Key words: arterial hypertension, iron-deficient anemia, ramipril, valsartan.

Рецензент - д.мед.н., проф. Распутіна Л.В.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2017 р.

Іванов Валерій Павлович - д.мед.н., професор кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(0432)277522
Сулим Станіслава Олегівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №3 ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)5896989

© Павловська М.О.

УДК: 615.8:612.67

Павловська М.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (бульвар Шевченка 13, м. Київ, 01601, Україна)

ДИНАМІКА СКЛАДОВИХ КЛІМАКТЕРИЧНОГО СИНДРОМУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ЗА УМОВ НАЯВНОСТІ СУПУТНОЇ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Резюме. Немедикаментозні методи лікування фізичної природи широко застосовуються і довели свою ефективність у попередженні виникнення симптомів клімактеричного синдрому, в той час як питання терапії клімактеричних розладів антигомотоксикологічними препаратами розкриті лише в поодиноких наукових розробках. У дослідження було включено 414 жінок у віці від 45 до 55 років, яких було поділено на 4 групи: 1 групу (контроль) склали жінки перименопаузального віку без соматичної патології; 2 групу - жінки з цукровим діабетом II типу; 3 групу - хворі з гіпотиреозом і 4 групу - пацієнтки з гіпертонічною хворобою (ГХ). Із метою встановлення ефективності фізіотерапевтичних методів в комплексі з антигомотоксикологічними препаратами хворих розділено на 3 групи. Окремо досліджували динаміку нейро-вегетативних, метаболічних та психоемоційних складових клімактеричного синдрому у пацієнток контрольних груп, які отримували базову терапію; базову терапію, лазеротерапію та контрастні ванни; базову терапію та антигомотоксикологічні препарати. У ході лікування клімактеричного синдрому із застосуванням базової терапії було виявлено зменшення проявів метаболічної складової у пацієнток з гіпертонічною хворобою на 10,6%. Застосування фізіотерапевтичних методів дозволило зменшити нейро-вегетативну складову у пацієнток другої, третьої та четвертої груп на 10,7%, 13,4%, і 10,2% відповідно. У хворих, що на тлі базової терапії застосовували антигомотоксикологічні препарати було виявлено зменшення кількості скарг на психоемоційну складову у всіх досліджуваних групах.

Ключові слова: клімактеричний синдром, антигомотоксикологічні препарати, базова терапія, фізіотерапевтичні методи.

Вступ

Немедикаментозні методи лікування фізичної природи широко застосовуються і довели свою ефективність, зокрема лазеротерапія, контрастні ванни можуть застосовуватися для попередження виникнення симптомів клімактеричного синдрому [4, 5].

На думку більшості авторів досить ефективними є профілактика і терапія клімактеричних розладів антигомотоксикологічними препаратами природного походження. В антигомотоксичній медицині лікування направлено, в основному, на тканинний і органний рівні. [1, 2, 3]. Водночас, існують лише поодинокі наукові розробки, присвячені корекції нейро-вегетативної, метаболічної, психоемоційної складових клімактеричного синдрому із

використанням фізичних факторів і антигомотоксикологічних засобів.

Метою нашої роботи було виявити вплив немедикаментозних методів лікування фізичної природи та антигомотоксикологічних препаратів на нейро-вегетативні, метаболічні та психоемоційні складові клімактеричного синдрому на тлі супутньої екстрагенітальної патології.

Матеріали та методи

У дослідження було включено 414 жінок у віці від 45 до 55 років, яких було поділено на 4 групи: 1 групу (контроль) склали жінки перименопаузального віку без соматичної патології (n=102, середній вік 49,8±2,3 років);