

УДК 616.61 -06:616.61-036.12-092

Л. О. Зуб
Т. П. МорозБуковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПІДХОДІВ
ДО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ПІЄЛОНЕФРИТ З НАЯВНІСТЮ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**Ключові слова:** хронічна хвороба
нирок, цитокіни, олмесартан,
верошпирон, лізиноприл.**Резюме.** Вивчено роль дисбалансу цитокінів у прогресуванні хронічної
хвороби нирок (ХХН) у хворих на хронічний пієлонефрит з артеріальною
гіпертензією. Виявлено імунокоригуючий ефект комплексу олмесартану
медоксоміл+верошпирон після 3 місяців застосування даного комплексу.**Вступ**

Хронічний пієлонефрит (ХП) є лідером по частоті уражень нирок. У зв'язку з ростом захворюваності на ХП, різноманітністю його форм та клінічного перебігу, виникненням великої кількості ускладнень, що обумовлені цим захворюванням, виникає необхідність подальшого пошуку та удосконалення диференційованих підходів до лікування та профілактики хворих на ХП [2,3].

На сьогодні відомо, що процеси імунного запалення відіграють значну роль у прогресуванні ХП, що поряд з метаболічними порушеннями спричиняє посилення проліферативних процесів в судинах нирок [2,3]. Це може підтримуватися тривалою гіпертензією та прискорювати розвиток склеротичних процесів в нириці з подальшим зниженням функції нирок. Відомо, що ангіотензин II (АТ II) має також цитотоксичну дію, що виявляється виникненням цитокінового дисбалансу, який стимулює підтримку імунного запалення з подальшим розвитком незворотніх змін в нириці [1,2,4,5,6]. Тому вивчення механізмів імунокорекції під впливом медикаментозної блокади АТ II має велике значення для подальшої розробки та удосконалення лікувальної тактики при наявності ХП, особливо з проявами реальної гіпертензії [1,3,7].

Мета дослідження

Метою даного дослідження було обґрунтувати розробити оптимальні клінічні підходи до лікування хворих на хронічний пієлонефрит з наявністю артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

Обстежено пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) I стадії (ст.) – 65 осіб та з ХХН II ст. – 70 осіб. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Розподіл хворих за стадіями ХХН проводили згідно класифікації, прийнятій на 2-му з'їзді нефрологів України (2005). Серед пацієнтів було 43 чоловіки (31,85%) та 92 жінки (68,15%). Середній вік хворих був у межах 42,58±10,24 років.

Комплексне клініко-лабораторне дослідження виконане в періоді розгорнутих клінічних проявів (до призначення лікування), через 2 тижні та 3 місяці проведення терапії.

Дизайн дослідження хворих на ХХН I-II ст. з наявністю артеріальної гіпертензії (АГ) I-II ступеня подано в таблиці 1.

Хворим призначали олмесартану медоксоміл у дозі 20 мг/добу до нормалізації артеріального тиску (АТ). А потім по 10 мг/добу впродовж трьох місяців. Аналогічно в інших групах лікування проводилось також впродовж 3 місяців.

Всім пацієнтам проведено комплекс клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, дотримуючись затверджених МОЗ України уніфікованих методик.

Вміст ІЛ-1, ІЛ-10, трансформуючого фактора росту-Іβ (ТФР-β), фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми STATISTICA for Windows 6.0. Вірогідність отриманих даних оцінювали за допомогою коефіцієнта Ст'юдента (t). Вірогідною вважали різницю при p < 0,05.

Таблиця 1

Дизайн лікування хворих на ХХН I-II ст. з наявністю АГ I-II ступеня

Хворі на ХХН I-II стадії (n=135)		
Лізиноприл 20-40 мг/добу до нормалізації АТ, потім 10 мг/добу (n=43)	Кардосал (олмесартану медоксоміл) 20мг/добу до нормалізації АТ, потім 10 мг/добу (n=47)	Кардосал (олмесартану медоксоміл) 10 мг/добу + Верошпирон (спиронолактон) 0,025 г тричі в день до нормалізації АТ. Потім 0,025/добу (n=45)

Обговорення результатів дослідження

Зміни показників динаміки вмісту цитокінів у хворих на ХХН I-II стадії (ХП) з наявністю АГ I-II ступеня під впливом 2-тижневої та 3-місячної терапії із застосуванням антигіпертензивних препаратів патогенетичної дії показано в таблицях 2 і 3.

Так, після 2-тижневої комплексної терапії з боку показників ФНП- α відмічено деякі зміни у всіх групах пацієнтів. Тільки у пацієнтів з ХХН II ст. під впливом лізиноприлу ($p < 0,05$) та самостійного прийому олмесартану медоксомілу ($p < 0,05$) відмічено вірогідне зниження значень ФНП- α . Значиме підвищення рівня ІЛ-10 відмічено тільки у пацієнтів з ХХН II ст., які приймали олмесартану медоксоміл як самостійно ($p < 0,05$), так і в комплексі з верошпираном ($p < 0,05$). Вміст ТФР- β вірогідно знижувався під впливом всіх препаратів ($p < 0,05$), крім пацієнтів з ХХН II ст. під впливом лізиноприлу ($p > 0,05$). Значних відмінностей між групами не відмічали. Значення показників ІЛ-І вірогідно знижувались у всіх групах ($p < 0,05$), а також виявили значні відмінності між показниками хворих, яким призначали лізиноприл і пацієнтів, яким призначали комплекс олмесартану медоксоміл+верошпирон як з ХХН I ст. ($p < 0,05$), так і з ХХН II ст. ($p < 0,05$) (табл. 2). Динаміка балансу цитокінів у хворих з ХХН I-II стадії (ХП) з наявністю АГ I-II ступеня через 3 місяці лікування була більш показовою у всіх групах. Так, рівень ФНП- α вірогідно знижувався ($p < 0,05$) майже у всіх хворих, крім пацієнтів з ХХН I ст., які застосовували олмесартану медоксоміл самостійно ($p > 0,05$), і в групі, яка отримувала лізиноприл ($p > 0,05$) (табл. 3).

Рівень протизапального ІЛ-10 після 3-місячної терапії також вірогідно підвищувався у всіх пацієнтів ($p < 0,05$), крім хворих на ХП ХХН II ст. під впливом лізиноприлу ($p > 0,05$). Значиме підвищення вмісту ІЛ-10 відмічали у крові пацієнтів, що застосовували комплекс олмесартану медоксоміл+верошпирон.

Вміст ТФР- β під впливом 3-місячного лікування вірогідно знижувався під впливом всіх препаратів ($p < 0,05$). Значне зниження рівня цього показника виявили у хворих, які приймали комплекс олмесартану медоксоміл+верошпирон, але вірогідну різницю при порівнянні з іншими групами лікування спостерігали не у всіх пацієнтів, а тільки у хворих на ХХН II ст. під впливом інших методів лікування.

Виявлено, що через 3 місяці комплексної терапії з включенням усіх досліджуваних препаратів, рівень ІЛ-І вірогідно знижувався у всіх пацієнтів ($p < 0,05$). Показники даного цитокіну у хворих на ХП ХХН II ст. із застосуванням комплексу олмесартану медок-

Таблиця 2

Динаміка вмісту цитокінів у хворих на ХХН I-II стадії (ХП) з наявністю АГ I-II ступеня під впливом 2-тижневого лікування (М \pm п, n)

Показники	Здорові (n=20)	До лікування		лізиноприл		олмесартану медоксоміл		олмесартану медоксоміл + верошпирон	
		ХХН I ст. (n=65)	ХХН II ст. (n=70)	ХХН I ст. (n=21)	ХХН II ст. (n=22)	ХХН I ст. (n=22)	ХХН II ст. (n=23)	ХХН I ст. (n=22)	ХХН II ст. (n=25)
ФНП- α (пг/мл)	47,01 \pm 10,14	107,32 \pm 7,12*	132,32 \pm 7,12* \wedge	102,24 \pm 7,31*	111,81 \pm 6,91**	101,24 \pm 7,12*	111,16 \pm 8,23**	101,06 \pm 6,31*	109,32 \pm 7,22*
ІЛ-10 (пг/мл)	200,10 \pm 3,41	103,71 \pm 1,92*	107,71 \pm 1,92* \wedge	100,83 \pm 2,82*	105,31 \pm 3,81*	100,07 \pm 1,72*	103,95 \pm 1,71**	101,74 \pm 1,79	104,74 \pm 1,71**
ТФР- β (пг/мл)	56,03 \pm 7,82	99,22 \pm 8,23* \wedge	132,22 \pm 8,23* \wedge	83,81 \pm 8,11**	125,84 \pm 6,92*	78,00 \pm 7,39**	119,92 \pm 6,27**	75,54 \pm 8,39**	117,92 \pm 7,27**
ІЛ-І (пг/мл)	94,92 \pm 2,04	121,32 \pm 2,12* \wedge	168,11 \pm 1,42* \wedge	112,01 \pm 2,01** \wedge	157,21 \pm 1,24** \wedge	108,15 \pm 1,14** \wedge	149,15 \pm 1,13**	106,19 \pm 1,11**	148,12 \pm 1,15**

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками здорових; \wedge - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками хворих до лікування (відповідно груп ХХН I та ХХН II ст.); \wedge - $p < 0,05$ у порівнянні з показниками хворих, яким призначали олмесартану медоксоміл+верошпирон

Таблиця 3

Динаміка вмісту цитокінів у хворих на ХХН І-ІІ стадії (ХП) з наявністю АГ І-ІІ ступеня через 3 місяці лікування (М±m, n)

Показники	Здорові (n=20)	До лікування		лізиноприл		олмесартану медоксоміл		олмесартану медоксоміл + верошпирон	
		ХБП І ст. (n=65)	ХБП ІІ ст. (n=70)	ХБП І ст. (n=21)	ХБП ІІ ст. (n=22)	ХБП І ст. (n=22)	ХБП ІІ ст. (n=23)	ХБП І ст. (n=22)	ХБП ІІ ст. (n=25)
ФНП-α (пг/мл)	47,01±10,14	107,32±7,12*^	132,32±7,12*^	99,23±7,11*^	101,69±6,88**	92,14±6,22*	100,55±7,28**	90,11±6,21**	100,33±7,12**
ІЛ-10 (пг/мл)	200,10±3,41	103,71±1,92*^	107,71±1,92*^	114,93±2,65**^	110,27±3,84*^	95,17±1,64**^	101,78±1,49**^	89,71±1,91**	94,56±1,67**
ТФР-β (пг/мл)	56,03±7,82	99,22±8,23*^	132,22±8,23*^	78,93±7,14*^	113,92±6,72**^	72,09±7,53**^	110,68±6,43**^	68,14±7,15**	89,12±6,36**
ІЛ-1 (пг/мл)	94,92±2,04	121,32±2,12*^	168,11±1,42*^	100,01±2,01**	149,52±1,21**^	101,22±1,14**	141,11±1,15**^	99,99±1,33**	138,62±1,25**

Примітка. * p < 0,05 у порівнянні з показниками здорових; ^ - p < 0,05 у порівнянні з показниками хворих до лікування (відповідно груп ХХН І та ХХН ІІ ст.); ^ - p < 0,05 у порівнянні з показниками хворих, яким призначали олмесартану медоксоміл+верошпирон

соміл+верошпирон вірогідно відрізнялись від відповідних даних при лікуванні лізиноприлом (p<0,05) та при самостійному прийомі олмесартану медоксомілу (p<0,05) (табл.3).

Таким чином, під впливом лікування із застосуванням антигіпертензивних препаратів патогенетичної дії найбільша кількість стабільних позитивних змін, що спрямовані на корекцію дисбалансу про- та протизапальних цитокінів відмічено після 3-місячного протирецидивного лікування. Швидка та якісна корекція цитокінів відбувалась при проведенні терапії із застосуванням комплексу олмесартану медоксоміл та верошпирон.

Висновки

1. Прогресування хронічної хвороби нирок за наявності артеріальної гіпертензії І-ІІ ступеня супроводжується дисбалансом цитокінів та підвищенням рівня трансформуючого фактора росту-β.

2. Включення препаратів олмесартану медоксоміл+верошпирон сприяє корекції цитокінового дисбалансу при застосуванні їх впродовж 3-місяців.

3. Імунокоригуючий ефект комплексу олмесартану медоксоміл+верошпирон є одним з патогенетичних механізмів ренопротекції, що проявляється збільшенням швидкості клубочкової фільтрації у хворих на хронічний піелонефрит з наявністю артеріальної гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень

Буде продовжено вивчення оптимальних схем патогенетичного лікування піелонефриту на тлі артеріальної гіпертензії.

Література. 1.Березин А.Е. Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана – нового антагониста рецепторов к ангиотензину II// Укр. Мед. Часопис.- 2009.- №3.- С. 1-6. 2.Дріанська В.Є., Драннік Г.М., Калініна Н.А. Продукція ІЛ-1 та ІЛ-6 імунокомпетентними клітинами, активність цих цитокінів в сечі у хворих на хронічні інфекції сечової системи // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2005. – №1. – С. 11-13. 3.Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України (Харків, 24 вересня 2005 року) // Укр. ж. нефрол. та діалізу. – 2005. – № 4. – С. 2-5 4.Сиренко Ю.Н. Сартаны: новые возможности для украинских пациентов// Здоров'я України.- 2009.- №9.- С. 1-4. 5.Сиренко Ю.Н. Роль олмесартана в лечении артериальной гипертензии/ Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец // Артериал. гипертензия .- 2009.- №2.- С.48-58. 6.Barrios V. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil in patients with mild to moderate essential hypertension/ V. Barrios, A. Boccanelli, S. Ewald. //Clin. Investig.- 2007.- V.27, № 2.- P. 545-558. 7.Chrysant S.G. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure/ S.G. Chrysant, M. Melino, S. Karki // Clin. Ther.- 2008.- V.30.- P. 587-604.

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К
ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ С НАЛИЧИЕМ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Л.О.Зуб, Т.П.Мороз

Резюме. Изучена роль дисбаланса цитокинов крови в прогрессировании хронической болезни почек (ХБП) у больных хроническим пиелонефритом. Выявлено иммунокорректирующий эффект комплекса олмесартана медоксомил+верошпирон после 3 месяцев применения данного комплекса.

Ключевые слова. Хроническая болезнь почек; цитокины; олмесартан; верошпирон; лизиноприл.

**FEATURES OF CLINICAL APPROACHES TO
TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC
PYELONEPHRITIS IN THE PRESENCE OF
ARTERIAL HYPERTENSION**

L.O. Zub, T.P.Moroz

Abstract. The imbalance role of bloodcytokine in progressing chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic pyelonephritis has been studied. Immunocorrective effect of olmesartan medoxomil+verospiron complex after 3 months of its application has been revealed.

Keywords. Chronic kidney disease; cytokine; olmesartan; verospiron; lisinopril.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol. 12, №2 (44). - P.83-86.

Надійшла до редакції 17.05.2013

Рецензент – проф. І. А. Плев

© Л. О. Зуб, Т. П. Мороз, 2013