

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ПЛАЗМОВОГО РІВНЯ ОСТЕОПОНТИНУ ПІД ВПЛИВОМ ТЕРАПІЇ КАНДЕСАРТАНОМ У ХВОРИХ ІЗ ДОДІАЛІЗНИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

**Резюме. Актуальність.** Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у популяції хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) сягає 60–100 %. Роль АГ у процесах кардіоваскулярного ремоделювання при ХХН пояснюється активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що супроводжується затримкою натрію та води, індукцією прозапальних медіаторів, одним із яких є остеопонтин (ОП). Зв'язок ОП з показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих із додіалізними стадіями ХХН остаточно не з'ясований і потребує подальшого вивчення. **Метою** дослідження стало визначення впливу кандесартану на показники добового моніторингу та плазмовий рівень остеопонтину у хворих із додіалізними стадіями ХХН. **Матеріали та методи.** До дослідження увійшли 52 пацієнти (середній вік становив  $50,5 \pm 17,2$  року) з ХХН III–V стадії. Жінки та чоловіки становили 18 та 34 пацієнти відповідно (35 і 65 %). Усім пацієнтам до та після терапії кандесартаном було проведено ДМАТ з використанням апарату для цифрового автоматичного моніторингу артеріального тиску Cardio Tens (Угорщина). Визначення вмісту ОП плазми крові виконувалося методом імуноферментного аналізу. Середня доза кандесартану становила у хворих на ХХН III стадії  $8,2 \pm 4,4$  мг, IV стадії —  $10,40 \pm 4,22$  мг та V стадії —  $12,40 \pm 3,82$  мг відповідно. Отримані результати були статистично оброблені з використанням параметричних (*t*-тест для вибірок з незв'язаними варіантами) та непараметричних (метод Манна — Уїтні) методів. Дані подані у вигляді середньої арифметичної  $\pm$  стандартне відхилення. Критичний рівень значущості (*p*) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. **Результати.** У групі хворих на ХХН III стадії середні рівні систолічного (серСАТ), діастолічного (серДАТ) та пульсового артеріального тиску (серПАТ) статистично значуще знизилися на 6,4; 7,8 та 4,8 % відповідно. Зменшення показників серСАТ, серДАТ та серПАТ на 7,0 % ( $p < 0,05$ ), 5,2 % ( $p > 0,05$ ) та 9,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно спостерігалось також у групі хворих на ХХН IV стадії. Показники серСАТ, серДАТ та серПАТ у групі хворих на ХХН V стадії статистично значуще знизилися на 14,0; 8,9 та 19,9 % відповідно. У всіх пацієнтів після проведення лікування мало місце вірогідне зниження плазмового рівня ОП. При цьому найбільше зменшення показника під впливом терапії кандесартаном спостерігалось в групах хворих із ХХН III та IV стадії — 66,4 і 37,2 % відповідно, тоді як концентрація ОП у групі пацієнтів із ХХН V стадії знизилася на 11,7 %. **Висновки.** За даними ДМАТ на фоні прийому кандесартану у хворих із додіалізними стадіями ХХН спостерігається статистично значуща позитивна динаміка як середньодобових значень систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, так і показників навантаження тиском. 12-тижнева терапія кандесартаном приводить до вірогідного зниження плазмового рівня остеопонтину у хворих на ХХН III, IV та V стадії на 66,4; 37,2 та 11,7 % відповідно.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок; добове моніторування артеріального тиску; остеопонтин; артеріальна гіпертензія; кандесартан

## Вступ

У 2015 році в Україні було зареєстровано 392 131 хворого на хронічну хворобу нирок (ХХН) [1]. У даній популяції поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) сягає 60–100 % [2]. Відомо, що АГ сприяє розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, ішемії міокарда, аритмії та призводить до прогресуючого погіршення функції нирок [8]. Роль АГ у процесах кардіоваскулярного ремоделювання неможливо переоцінити, що пояснюється насамперед активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка супроводжується затримкою натрію та води, індукцією прозапальних медіаторів [13]. Роль остеопонтину (ОП), плейотропного цитокіну, в процесах кардіоваскулярного ремоделювання та його зв'язок з АГ на сьогодні остаточно не з'ясовані. Існує припущення, що ОП є прозапальним медіатором, регулюється РААС та експресується в гіпертрофованому міокарді [12]. В експериментальних умовах доведено, що стимуляція експресії ОП в інтимі та медії відбувається під дією ангіотензину [9, 10, 14]. Крім того, отримані дані свідчать про участь ОП в розвитку гіпертрофії медії артеріол клубочка нирок і судин петлі Генле та проліферації мезангіоцитів, що асоційовано з прогресуванням канальцевої дисфункції та нефроангіосклерозом у хворих на ХХН [15]. У дослідженні Nakayama зі співавт. доведена негативна роль ОП у розвитку діастолічної дисфункції у хворих на есенціальну гіпертензію [10]. У той же час його зв'язки з показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на додіалізних стадіях ХХН остаточно не з'ясовані та потребують подальшого вивчення. Перспективним видається дослідження здатності блокаторів рецепторів ангіотензину II знижувати рівень ОП у сироватці крові [7, 9].

**Метою** дослідження стало визначення впливу кандесартану на показники добового моніторингу та плазмовий рівень остеопонтину у хворих із додіалізними стадіями ХХН.

## Матеріали та методи

До дослідження увійшли 52 пацієнти (середній вік становив  $50,5 \pm 17,2$  року) з ХХН III–V стадії, які перебували на лікуванні в КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя з 2010 по 2013 рік. Жінки — 18 пацієнтів, чоловіки — 34 пацієнти відповідно (35 і 65 %). При включенні хворих у дослідження нами були використані такі критерії: вік 18–70 років; добровільна інформована згода на участь у дослідженні. До критеріїв виключення належали: цукровий діабет, інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, стабільна стенокардія напруження, серцева недостатність III–IV ФК за NYHA, гострі інфекційні процеси будь-якої етіології впродовж останніх 3 місяців, рівень С-реактивного протеїну  $> 5$  мг/л та онкологічні захворювання. Діагноз хронічної хвороби нирок та її стадія були встановле-

ні відповідно до рекомендацій KDIGO [6] за рівнем швидкості клубочкової фільтрації згідно з формулою Кокрофта — Голта [3], що й обумовило розподіл на групи: ХХН III, IV та V стадії.

Усім пацієнтам до та після терапії кандесартаном було проведено ДМАТ з використанням апарата для цифрового автоматичного моніторингу артеріального тиску Cardio Tens (Угорщина). Верифікація АГ здійснювалася згідно з рекомендаціями KDIGO [11] та ESH/ESC [10]. За даними моніторингу оцінювалися такі показники: середньодобові показники систолічного (серСАТ), діастолічного (серДАТ), пульсового АТ (серПАТ), добові індекси (ДІ) САТ, ДАТ, індекс часу (ІЧ) САТ і ДАТ в активний та пасивний періоди. Визначення вмісту ОП плазми крові виконувалося в Навчальному медико-лабораторному центрі Запорізького державного медичного університету на імуноферментному повноплашковому аналізаторі Sirio S (Італія) на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків згідно з інструкцією в автоматичному режимі з використанням наборів EnzoLifeSciences (США).

За 48 годин до включення в дослідження пацієнтам була відмінена антигіпертензивна терапія, що включала блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Упродовж 12 тижнів хворим призначався препарат Кандесар (Ranbaxy, Індія), що містить кандесартану цилексетил. Середня доза кандесартану у хворих на ХХН III стадії —  $8,2 \pm 4,4$  мг, IV стадії —  $10,40 \pm 4,22$  мг та V стадії —  $12,40 \pm 3,82$  мг. Під час лікування кандесартаном не було зареєстровано жодного побічного явища.

Отримані результати були статистично оброблені з використанням параметричних (t-тест для вибірок із незв'язаними варіантами) та непараметричних (метод Манна — Уїтні) критеріїв. Дані наведені у вигляді середньої арифметичної (M)  $\pm$  стандартне відхилення (SD). Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

## Результати та їх обговорення

Основні показники добового моніторингу АТ під впливом лікування кандесартаном наведені в табл. 1.

У групі хворих на ХХН III стадії серСАТ, серДАТ та серПАТ статистично значуще знизилися на 6,4; 7,8 та 4,8 %. Зменшення показників серСАТ, серДАТ та серПАТ на 7,0 % ( $p < 0,05$ ), 5,2 % ( $p > 0,05$ ) та 9,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно спостерігалося також у групі хворих із ХХН IV стадії. Показники серСАТ, серДАТ та серПАТ у групі хворих із ХХН V стадії статистично значуще знизилися на 14,0; 8,9 та 19,9 % відповідно.

**Таблиця 1. Динаміка показників ДМАТ під впливом терапії залежно від стадії ХХН**

Показники	До лікування	Після лікування	Δ, %
<b>ХХН III стадії, n = 17</b>			
серСАТ, мм рт.ст.	131,8 ± 12,3	123,4 ± 11,1	-6,4*
серДАТ, мм рт.ст.	73,3 ± 12,1	67,6 ± 10,3	-7,8*
серПАТ, мм рт.ст.	58,5 ± 10,3	55,7 ± 10,5	-4,8
<b>ХХН IV стадії, n = 17</b>			
серСАТ, мм рт.ст.	150,3 ± 15,4	139,8 ± 16,1	-7,0*
серДАТ, мм рт.ст.	87,2 ± 8,4	82,7 ± 6,5	-5,2
серПАТ, мм рт.ст.	62,8 ± 8,8	56,8 ± 13,0	-9,6*
<b>ХХН V стадії, n = 18</b>			
серСАТ, мм рт.ст.	157,4 ± 11,9	135,4 ± 13,0	-14,0*
серДАТ, мм рт.ст.	85,5 ± 13,3	77,9 ± 12,2	-8,9*
серПАТ, мм рт.ст.	72,7 ± 10,1	58,2 ± 10,7	-19,9*

**Примітка:** \* – статистична значущість різниці показників до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих на ХХН III стадії серСАТ, серДАТ та серПАТ статистично значуще знизилися на 6,4; 7,8 та 4,8 % відповідно. Зменшення показників серСАТ, серДАТ та серПАТ на 7,0 % ( $p < 0,05$ ), 5,2 % ( $p > 0,05$ ) та 9,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно спостерігалося також у групі хворих на ХХН IV стадії. Показники серСАТ, серДАТ та серПАТ у групі хворих з ХХН V стадії статистично значуще знизилися на 14,0; 8,9 та 19,9 % відповідно.

Позитивний вплив лікування кандесартаном на показник серПАТ показано в табл. 2.

Як видно з табл. 2, частка пацієнтів зі значенням серПАТ < 60 мм рт.ст. після лікування збільшилася та становила 48,2 % ( $p < 0,05$ ). У підгрупі хворих на ХХН III стадії високий серПАТ мали

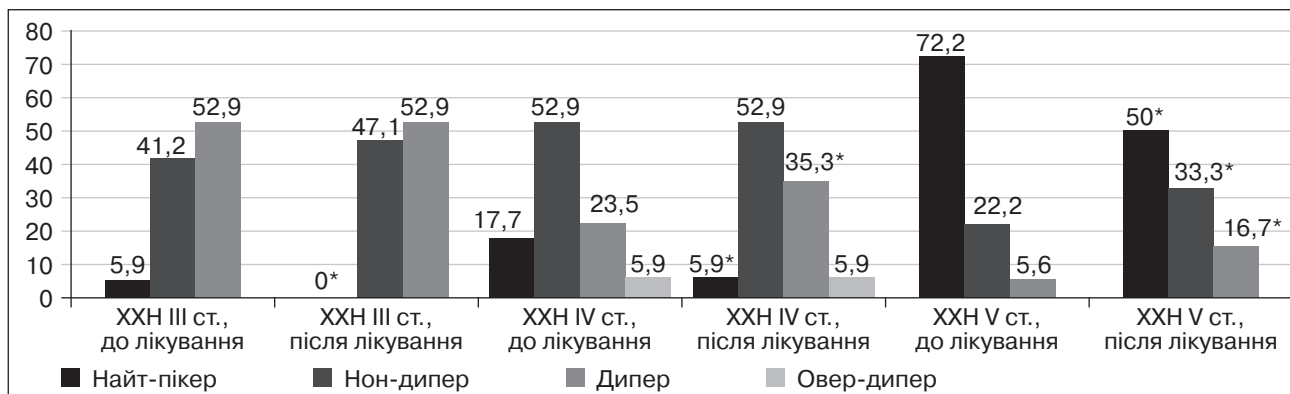
64,7 % пацієнтів, після лікування цей показник не змінився. Відсоток пацієнтів із ХХН III стадії, які мали серПАТ < 60 мм рт.ст., після лікування також не зазнав змін. У групі хворих із ХХН IV стадії до лікування високий ПАТ мали 88,2 % пацієнтів, так само було й після лікування. Не змінився після лікування й відсоток пацієнтів із серПАТ < 60 мм рт.ст. У групі хворих ХХН V стадії до лікування високий серПАТ мали 100 % пацієнтів, після лікування цей показник зменшився на 5,6 % і становив 94,4 % ( $p < 0,05$ ), відсоток хворих з нормальним значенням серПАТ після лікування збільшився й становив 5,6 % ( $p < 0,05$ ).

На рис. 1 подані результати дослідження добового профілю за ДІ САТ у групах хворих.

**Таблиця 2. Вплив терапії на серПАТ залежно від стадії ХХН, % (n)**

Значення серПАТ	ХХН III стадії, n = 17		ХХН IV стадії, n = 17		ХХН V стадії, n = 18	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
< 60 мм рт.ст.	35,3 (6)	35,3 (6)	11,8 (2)	11,8 (2)	0,0 (0)	5,6 (1)*
≥ 60 мм рт.ст.	64,7 (11)	64,7 (11)	88,2 (15)	88,2 (15)	100,0 (18)	94,4 (17)*

**Примітка:** \* – статистична значущість відмінності від показника до лікування ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1. Вплив терапії на добовий профіль за показником ДІ САТ у хворих на ХХН (%)**

**Примітка:** \* – статистична значущість відмінності від показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

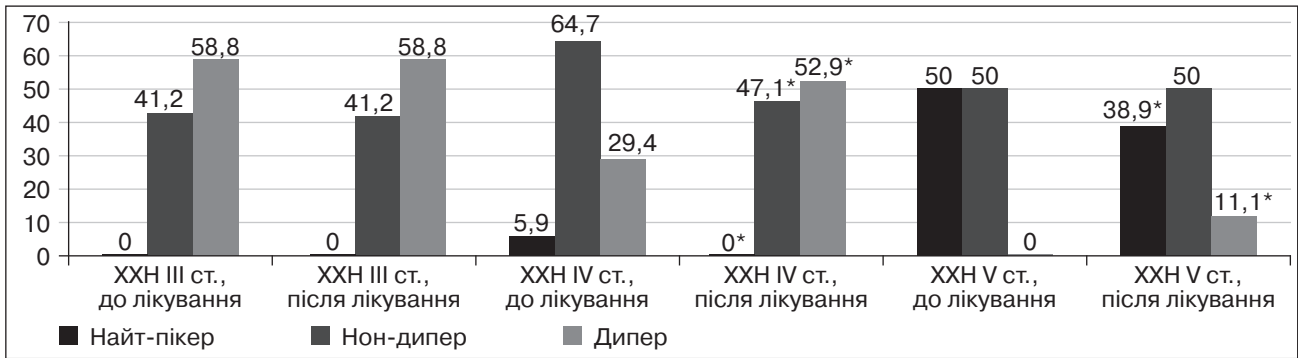


Рисунок 2. Вплив терапії на добовий профіль за показником ДІ ДАТ у хворих на ХХН (%)

Примітка: \* – статистична значущість відмінності від показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Розподіл за типами добового профілю за ДІ САТ у хворих на ХХН III, IV, V стадії після проведеного лікування змінився. У групі хворих на ХХН III стадії після лікування частка диперів не змінилася, відсоток найт-пікерів скоротився до нуля ( $p < 0,05$ ), частка нон-диперів збільшилася на 5,9 % і становила 47,1 %. У групі хворих із ХХН IV стадії частка диперів після лікування збільшилася на 11,8 % і становила 35,3 %. Частка найт-пікерів у підгрупі хворих із ХХН IV стадії також скоротилася на 11,8 % — до 5,9 % ( $p < 0,05$ ). Частка нон-диперів та овер-диперів не змінилася та становила 52,9 та 5,9 % відповідно. У групі хворих на ХХН V стадії частка диперів після лікування збільшилася на 11,1 % та становила 16,7 % ( $p < 0,05$ ). Частка найт-пікерів у даній групі під впливом терапії скоротилася на 22,2 % — до 50,0 % ( $p < 0,05$ ). Частка нон-диперів на тлі лікування кандесартаном зросла на 11,1 % та становила 33,3 % ( $p < 0,05$ ).

На рис. 2 подані результати дослідження добового профілю за ДІ ДАТ у порівнюваних групах під впливом лікування. Так, розподіл за типами добового профілю за ДІ ДАТ після проведеного лікування також зазнав змін. У групі хворих із ХХН III стадії після лікування частка диперів та нон-диперів не змінилася та становила відповідно 58,8 та 41,2 %.

У групі хворих на ХХН IV стадії частка диперів після лікування статистично значуще збільшилася

на 23,5 % та становила 52,9 %. Частка найт-пікерів зменшилася на 5,9 % до нуля. Частка нон-диперів вірогідно скоротилася на 17,6 % — до 47,1 %. У групі хворих на ХХН V стадії до лікування диперів не було, після лікування їх стало 11,1 %. Частка найт-пікерів після лікування з 50,0 % статистично вірогідно зменшилася на 11,1 % — до 38,9 %, частка нон-диперів після лікування не змінилася.

Як видно з табл. 3, у групі хворих на ХХН III стадії після лікування частка хворих з ІЧ САТ в активний період  $< 15$  вірогідно збільшилася з 41,2 до 64,7 %.

У групі хворих на ХХН IV стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ в активний період мали 11,8 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився до 23,5 %. Частка пацієнтів зі стабільною АГ у даній групі хворих після лікування скоротилася до 23,5 %, частка хворих із безсумнівною АГ вірогідно збільшилася на 23,5 % та становила 35,3 %, частка хворих з можливою АГ збільшилася на 13,5 %. У групі з ХХН V стадії лікування привело до збільшення частки хворих із нормальним ІЧ САТ в активний період та осіб з можливою АГ з нуля до 5,6 %. Безсумнівну АГ до лікування мали 22,2 % пацієнтів, після лікування їх частка збільшилася до 72,2 %; частка хворих зі стабільною АГ до лікування становила 77,8 %, після лікування цей показник вірогідно зменшився до 22,2 %.

Таблиця 3. Вплив терапії на розподіл хворих на ХХН за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ в активний період (%)

Індекс часу	ХХН III стадії, n = 17		ХХН IV стадії, n = 17		ХХН V стадії, n = 18	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЧ САТ $< 15$	41,2	64,7*	11,8	23,5*	0,0	0,0
ІЧ САТ 15–29	5,9	5,9	5,9	17,7*	0,0	5,6*
ІЧ САТ $\geq 30$	29,4	29,4	11,8	35,3*	22,2	72,2*
ІЧ САТ $\geq 50$	23,5	0,0*	70,5	23,5*	77,8	22,2*
ІЧ ДАТ $< 15$	29,4	64,7*	29,4	35,3*	0	16,7*
ІЧ ДАТ 15–29	23,5	17,6*	5,9	23,5*	22,2	33,3*
ІЧ ДАТ $\geq 30$	35,3	5,9*	17,6	11,8	27,8	16,7*
ІЧ ДАТ $\geq 50$	11,8	11,8	47,1	29,4*	50,0	33,3*

Примітка: \* – статистична значущість відмінності від показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що розподіл за ІЧ ДАТ в активний період у гемодіалітичних хворих та хворих із додіалітичними стадіями ХХН після проведеного лікування змінився. У групі хворих на ХХН III стадії до лікування нормальний рівень ІЧ ДАТ в активний період мали 29,4 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився на 35,3 % і становив 64,7 %. У групі хворих із ХХН IV стадії до лікування нормальний рівень ІЧ ДАТ в активний період мали 29,4 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився на 5,9 % та становив 35,3 %, частка пацієнтів зі стабільною АГ після лікування статистично значуще скоротилася на 17,7 %, частка хворих з безсумнівною АГ зменшилася на 5,8 %, частка хворих з можливою АГ збільшилася на 17,6 %. У групі хворих на ХХН V стадії до лікування нормального рівня ІЧ ДАТ в активний період не мав жоден пацієнт, після лікування таких хворих було вже 16,7 %. Можливу АГ до лікування мали 22,2 % пацієнтів, після лікування їх частка вірогідно збільшилася до 33,3 %. Безсумнівну АГ до лікування мали 27,8 % пацієнтів, після лікування їх частка зменшилася до 16,7 %; частка хворих зі стабільною АГ до лікування становила 50,0 %, після лікування цей показник вірогідно зменшився до 33,3 %.

Розподіл за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у пасивний період залежно від стадії захворювання після лікування наведено в табл. 4.

Розподіл за ІЧ САТ у пасивний період у гемодіалітичних хворих та хворих із додіалітичними стадіями ХХН після проведеного лікування змінився. У групі

хворих на ХХН III стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ у пасивний період мали 41,2 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився на 23,5 % та становив 47,1 %. У групі хворих на ХХН IV стадії до лікування нормальний рівень ІЧ САТ у пасивний період мали 17,7 % пацієнтів, після лікування цей показник збільшився на 5,8 % та становив 23,5 %. Частка пацієнтів зі стабільною АГ після лікування скоротилася на 17,6 %, частка хворих із безсумнівною АГ вірогідно збільшилася на 11,8 %, частка хворих із можливою АГ не змінилася та становила 23,5 %. У підгрупі хворих на ХХН V стадії до лікування ІЧ САТ < 15 у пасивний період не мав жоден пацієнт, після лікування вже 5,6 % пацієнтів мали нормальний рівень ІЧ. Можливу АГ до лікування в даній групі мали 11,1 % пацієнтів, після лікування їх частка збільшилася до 22,2 %.

Безсумнівну АГ до лікування мали 22,2 % пацієнтів, після лікування їх частка вірогідно збільшилася до 38,9 %, у цій групі частка хворих зі стабільною АГ до лікування становила 66,7 %, після лікування цей показник статистично значуще зменшився до 33,3 %.

У групі хворих на ХХН III стадії до лікування нормальний рівень ІЧ ДАТ у пасивний період мали 35,3 % пацієнтів, після лікування цей показник вірогідно збільшився на 5,9 % та становив 41,2 %. У групі хворих на ХХН IV стадії до лікування нормальний рівень ІЧ ДАТ у пасивний період мали 29,5 % пацієнтів, після лікування цей показник статистично значуще збільшився на 11,7 % і становив 41,2 %, частка пацієнтів зі стабільною АГ після ліку-

**Таблиця 4. Вплив терапії на розподіл хворих на ХХН за ІЧ САТ та ІЧ ДАТ у пасивний період (%)**

Індекс часу	ХХН III стадії, n = 17		ХХН IV стадії, n = 17		ХХН V стадії, n = 18	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЧ САТ < 15	41,2	47,1	17,7	23,5*	0,0	5,6*
ІЧ САТ 15–29	17,6	23,5*	23,5	23,5	11,1	22,2*
ІЧ САТ ≥ 30	11,8	11,8	29,4	41,2*	22,2	38,9*
ІЧ САТ ≥ 50	29,4	17,6*	29,4	11,8*	66,7	33,3*
ІЧ ДАТ < 15	35,3	41,2*	29,5	41,2*	0	5,6*
ІЧ ДАТ 15–29	17,6	29,4*	17,6	23,5*	5,5	16,7*
ІЧ ДАТ ≥ 30	17,6	5,9*	17,6	23,5*	27,8	44,4*
ІЧ ДАТ ≥ 50	29,5	23,5*	35,3	11,8*	66,7	33,3*

**Примітка:** \* – статистична значущість відмінності від показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 5. Зміни плазмового рівня ОП залежно від стадії ХХН під впливом терапії**

Групи хворих	Рівень остеопонтину, нг/мл		Δ, %
ХХН III стадії, n = 17	До лікування	41,4 (17,9; 146,8)	-66,4*
	Після лікування	13,9 (11,8; 59,0)	
ХХН IV стадії, n = 17	До лікування	92,2 (51,9; 174,9)	-37,2*
	Після лікування	57,9 (24,7; 121,6)	
ХХН V стадії, n = 18	До лікування	101,7 (55,8; 132,4)	-11,7*
	Після лікування	89,5 (39,1; 138,9)	

**Примітка:** \* – статистично значуще відхилення після лікування ( $p < 0,05$ ).

вання скоротилася на 23,5 %, частка хворих із безсумнівною АГ збільшилася на 5,9 %, частка хворих з можливою АГ збільшилася на 5,9 %. У групі хворих на ХХН V стадії до лікування нормального рівня ГЧ ДАТ у пасивний період не мав жоден пацієнт, після лікування його мали вже 5,6 %. Можливу АГ до лікування мали 5,5 % пацієнтів, після лікування їх частка вірогідно збільшилася до 16,7 %. Безсумнівну АГ до лікування мали 27,8 % пацієнтів, після лікування їх частка збільшилася до 44,4 %; частка хворих зі стабільною АГ до лікування становила 66,7 %, після лікування цей показник статистично значуще зменшився до 33,3 %.

Зміни рівня ОП залежно від стадії ХХН під впливом терапії кандесартаном подано в табл. 5.

У всіх пацієнтів після проведення лікування мало місце вірогідне зниження плазмового рівня ОП. При цьому найбільше зменшення показника під впливом терапії кандесартаном спостерігалось в групах хворих із ХХН III та IV стадії — 66,4 та 37,2 % відповідно, тоді як концентрація ОП у групі пацієнтів із ХХН V стадії знизилася на 11,7 %. Отримані нами дані підтверджуються відомостями про можливість зниження рівня ОП під дією іншого блокатора рецепторів ангіотензину II — олесартану, що було продемонстровано в дослідженні EUTOPIA [9].

Перспективи подальших пошуків у даному напрямку вбачаємо в розробці когнітивної моделі, що дозволить встановити спільність патогенетичних механізмів кардіоваскулярного ремоделювання та кістково-мінеральних порушень у хворих на ХХН додіалітичних стадій, у яких остеопонтин виступає сполучною ланкою.

## Висновки

1. За даними добового моніторингу артеріального тиску на тлі прийому кандесартану у хворих із додіалітичними стадіями ХХН спостерігаються статистично значущі позитивні зміни як середньодобових значень систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, так і показників навантаження тиском — індексів часу гіпертензії систолічного та діастолічного артеріального тиску.

2. 12-тижнева терапія кандесартаном приводить до вірогідного зменшення плазмового рівня остеопонтину у хворих на ХХН III, IV та V стадії на 66,4; 37,2 та 11,7 % відповідно.

3. Для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, корекції плазмового рівня остеопонтину у хворих на ХХН III–V стадії доцільно використовувати кандесартану цилексетил.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

1. Козлюк Н.І. Національний реєстр хворих на хронічну хворобу нирок та пацієнтів з гострим пошкодженням нирок: 2015 рік / Уклад. Н.І. Козлюк, Б.І. Паламар, С.С. Ніколаєн-

ко, О.О. Дубина; Державна установа «Інститут нефрології НАМН України». — К., 2016. — 200 с.

2. Короткий Д.В. Артеріальна гіпертензія і гіпертрофія міокарда на предіалітичній стадії хронічної хвороби нирок і при заміській нирковій терапії / Д.В. Короткий, Т.І. Макеева, О.П. Заварицька, А.Ю. Земченков // *Нефрологія і діаліз*. — 2009. — № 3(11). — С. 35-47.

3. Cockcroft D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron*. — 1976. — Vol. 16(1). — P. 31-41.

4. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 / Task Force Members, Giuseppe Mancia, Robert Fagard, Krzysztof Narkiewicz et al. // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34(28). — P. 2159-2219.

5. Grau J.B. Analysis of Osteopontin Levels for the Identification of Asymptomatic Patients with Calcific Aortic Valve Disease / J.B. Grau, P. Poggio, R. Sainger et al. // *Ann. Thoracic. Surg.* — 2012. — Vol. 93(1). — P. 79-86.

6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* — 2012. — Vol. 2, № 5. — P. 336-415.

7. Kurata M. Angiotensin II receptor blockade with valsartan decreases plasma osteopontin levels in patients with essential hypertension / M. Kurata, T. Okura, J. Irita, D. Enomoto [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2011. — Vol. 25(5). — P. 334-339.

8. Locatelli F. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues / Locatelli F., Maralli D., Conte F. [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2000. — Vol. 15. — P. 69-80.

9. Lorenzen J.M. Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension—results from the EUTOPIA trial / J.M. Lorenzen, H. Neunhöffer, S. David et al. // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 209(1). — P. 184-188.

10. Nakayama H. Association between osteopontin promoter variants and diastolic dysfunction in hypertensive heart in the Japanese population / H. Nakayama, H. Nagai, K. Matsumoto [et al.] // *Hypertens. Res.* — 2011. — Vol. 34(10). — P. 1141-1146.

11. Sakurabayashi K.S. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice / K.S. Sakurabayashi, Y. Aoka, H. Nagashima et al. // *Atherosclerosis*. — 2009. — Vol. 206(1). — P. 54-60.

12. Singh K. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure / K. Singh, G. Sirokman, C. Communal [et al.] // *Hypertension*. — 1999. — Vol. 33. — P. 663-670.

13. Vijayakumar S. Novel Insights on Chronic Kidney Disease, Acute Kidney Injury and Polycystic Kidney Disease / Soundarapandian Vijayakumar. — Publisher: InTech, 2012. — 134 p.

14. Wu M. Parathyroid hormone induces endothelial-to-mesenchymal transition in human aortic endothelial cells / Min Wu, Ri-Ning Tang, Min Gao et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2012. — Vol. 27(2). — P. 227-251.

15. Zahradka P. Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis / P. Zahradka // *Circ. Res.* — 2008. — Vol. 102(3). — P. 270-272.

Отримано 09.12.2016 ■

Визир В.А., Садо́мов А.С., Овская Е.Г.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПЛАЗМЕННОГО УРОВНЯ ОСТЕОПОНТИНА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КАНДЕСАРТАНОМ У БОЛЬНЫХ С ДОДИАЛИЗНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Резюме. Актуальность.** Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в популяции больных с хронической болезнью почек (ХБП) достигает 60–100 %. Роль АГ в процессах кардиоваскулярного ремоделирования при ХБП объясняется активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая сопровождается задержкой натрия и воды, индукцией провоспалительных медиаторов, одним из которых является остеопонтин (ОП). Связь ОП с показателями суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у больных с додиализными стадиями ХБП окончательно не выяснена и требует дальнейшего изучения. **Целью** исследования явилось определение влияния кандесартана на показатели суточного мониторинга и плазменный уровень остеопонтин у больных с додиализными стадиями ХБП. **Материалы и методы.** В исследование были включены 52 пациента (средний возраст составил  $50,5 \pm 17,2$  года) с ХБП III–V стадии. Женщины и мужчины составляли 18 и 34 пациентов соответственно (35 и 65 %). Всем пациентам до и после терапии кандесартаном было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием аппарата для цифрового автоматического мониторирования артериального давления Cardio Tens (Венгрия). Определение содержания ОП плазмы крови выполнялось методом иммуноферментного анализа. Средняя доза кандесартана составляла у больных ХБП III стадии  $8,2 \pm 4,4$  мг, IV стадии —  $10,40 \pm 4,22$  мг и V стадии —  $12,40 \pm 3,82$  мг соответственно. Полученные результаты были статистически обработаны с использованием параметрических (t-тест для выборок с несвязанными вариантами) и непараметрических (метод Манна — Уитни) критериев. Данные пред-

ставлены в виде средней арифметической  $\pm$  стандартное отклонение. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. **Результаты.** В группе больных ХБП III стадии средние уровни систолического (САД), диастолического (срДАД) и пульсового артериального давления (срПАД) статистически значимо снизились на 6,4; 7,8 и 4,8 % соответственно. Уменьшение показателей срСАД, срДАД и срПАД на 7,0 % (p < 0,05), 5,2 % (p < 0,05) и 9,6 % (p < 0,05) соответственно наблюдалось также в группе больных ХБП IV стадии. Показатели срСАД, срДАД и срПАД в группе больных ХБП V стадии статистически значимо снизились на 14,0; 8,9 и 19,9 % соответственно. У всех пациентов после проведения лечения имело место достоверное снижение плазменного уровня ОП. При этом наибольшее уменьшение показателя под влиянием терапии кандесартаном наблюдалось в группах больных с ХБП III и IV стадии — 66,4 и 37,2 % соответственно, тогда как концентрация ОП в группе пациентов с ХБП V стадии снизилась на 11,7 %. **Выводы.** По данным СМАД на фоне приема кандесартана у больных с недиализными стадиями ХБП наблюдается статистически значимая положительная динамика как среднесуточных значений систолического, диастолического и пульсового артериального давления, так и показателей нагрузки давлением. 12-недельная терапия кандесартаном приводит к достоверному снижению плазменного уровня остеопонтин у больных ХБП III, IV и V стадии на 66,4; 37,2 и 11,7 % соответственно.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; суточное мониторирование артериального давления; остеопонтин; артериальная гипертензия; кандесартан

Vizir V.A., Sadowov A.S., Ovskaja O.G.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

**DYNAMICS OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING PARAMETERS AND PLASMA LEVEL OF OSTEOPONTIN AFTER TREATMENT WITH CANDESARTAN IN PATIENTS WITH NON-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**Abstract. Background.** The prevalence of arterial hypertension (AH) in the population of patients with chronic kidney disease (CKD) reaches 60–100 %. The role of AH in the processes of cardiovascular remodeling in CKD may be explained by activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, accompanied by retention of sodium and water, induction of pro-inflammatory mediators, such as osteopontin (OP). Relations between OP and parameters of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with non-dialysis stages of CKD require further investigation. **The objective of this study** was to determine the effect of candesartan daily monitoring indicators and the plasma level of osteopontin in patients with non-dialysis CKD stages. **Materials and methods.** The study included 52 patients (mean age was  $50.5 \pm 17.2$  years) with CKD stages III–V. Women and men were 18 and 34 patients, respectively (35 and 65 %). All patients before and after treatment with candesartan were examined by ABPM using a digital system of blood pressure automatic registration Cardio Tens (Hungary). Evaluation of plasma OP was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. The average dose of candesartan in patients with CKD stage III was  $8.2 \pm 4.4$  mg, stage IV —  $10.40 \pm 4.22$  mg and stage V —  $12.40 \pm 3.82$  mg. The results were statistically processed using parametric (t-test samples from unrelated variants) and non-parametric (Mann-Whitney) methods. Data are

presented as mean (M)  $\pm$  standard deviation (SD). The critical level of significance (P) was taken equal 0.05. **Results.** In the group of patients with CKD stage III, mean systolic (SBP), mean diastolic (DBP) and mean pulse blood pressure (PBP) significantly decreased by 6.4, 7.8 and 4.8 %, respectively. The reduction of mean SBP, mean DBP and mean PBP by 7.0 % (p < 0.05), 5.2 % (p > 0.05) and 9.6 % (p < 0.05) was observed in patients with CKD stage IV. Values of mean SBP, mean DBP and mean PBP in patients with CKD stage V significantly decreased by 14.0, 8.9 and 19.9 %, respectively. OP plasma level significantly decreased in all the patients after treatment. The greatest decrease under the influence of candesartan therapy was observed in patients with CKD stages III and IV — 66.4 and 37.2 %, respectively, while the concentration of OP in patients with CKD stage V decreased only by 11.7 %. **Conclusions.** According to ABPM parameters in patients with non-dialysis stages of CKD receiving candesartan, there was a statistically significant positive trend of mean systolic, diastolic and pulse blood pressure and parameters of pressure overload. 12-week treatment with candesartan causes decrease of the plasma level of osteopontin in patients with III, IV and V stage CKD by 66.4, 37.2 and 11.7 %, respectively.

**Keywords:** chronic kidney disease; ambulatory blood pressure monitoring; osteopontin; arterial hypertension; candesartan