

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕЗИСТЕНТНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК ЗА ДАНИМИ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Д-р мед. наук Л. А. МІЩЕНКО, канд. мед. наук О. О. МАТОВА, К. І. СЕРБЕНЮК,
канд. мед. наук Л. В. БЕЗРОДНА, канд. мед. наук В. Б. БЕЗРОДНИЙ, канд. мед. наук В. В. РАДЧЕНКО

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска»
НАМН України», Київ, Україна*

Вивчено динаміку функціонального стану нирок у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією та хронічною хворобою нирок при тривалому спостереженні. Визначено незалежні предиктори покращення функції нирок у таких хворих: вищий вихідний рівень креатиніну та відповідно нижчу швидкість клубочкової фільтрації, менші концентрації інтерлейкіну-6, активного реніну й калію у плазмі крові.

Ключові слова: резистентна артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, функціональний стан нирок, антигіпертензивна терапія.

Резистентна артеріальна гіпертензія (РАГ) та хронічна хвороба нирок (ХХН) тісно взаємопов'язані з патогенетичної та клінічної точок зору. Так, за результатами дослідження здоров'я населення США, 33,7% пацієнтів із РАГ мали ХХН, натомість у хворих із контрольованою артеріальною гіпертензією (АГ) ураження нирок визначалося в 16,5% випадків [1]. У дослідженні CRIC у пацієнтів із ХХН поширеність РАГ становила 40,4% [2].

Тривала неконтрольована АГ призводить до погіршення функції нирок унаслідок вазоконстрикції, структурних змін ниркових артерійол і підвищення внутрішньоклубочкового тиску та ішемізації паренхіми. У більшості випадків прогресування ниркового ураження на тлі АГ зумовлено як вторинними гемодинамічними факторами, так і надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), системного запалення, порушенням ендотеліальної функції та метаболічними розладами. Провідними механізмами прогресування гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу з переходом у ХХН є неконтрольована АГ та підвищений рівень екскреції альбуміну зі сечею (ЕАС) [3]. У свою чергу, для прогресування гіпертензії та альбумінурії, яка є не тільки ознакою ураження нирок, а й маркером ендотеліальної дисфункції [4, 5], важливе значення має активація РААС, що утворює порочне коло. Провідну роль АГ у погіршенні функціонального стану нирок підтверджено в роботах, що демонструють зменшення добової альбумінурії, стабілізацію або поліпшення фільтраційної функції нирок, покращення електролітного балансу на тлі довготривалої нормалізації артеріального тиску (АТ) [6, 7]. Крім того, на користь активації РААС у розвитку ниркового ураження свідчать результати численних досліджень (PREVEND, MARVAL,

FOPS, RENAL та ін.), в яких установлено, що застосування блокаторів РААС сприяє зменшенню альбумін- та протеїнурії, уповільненню прогресування ниркової дисфункції та покращенню прогнозу у пацієнтів із АГ й ураженням нирок.

Відомо, що ефективність антигіпертензивного лікування значною мірою залежить від наявності ХХН. За даними літератури, лише 15% хворих із таким діагнозом досягають цільових значень АТ, незважаючи на застосування багатокомпонентної антигіпертензивної терапії. У зв'язку із цим очевидною є актуальність вивчення впливу довготривалої антигіпертензивної терапії, ролі прозапальних, метаболічних і гуморальних факторів у функції нирок у пацієнтів із РАГ і ХХН.

Метою нашого дослідження було вивчення динаміки функціонального стану нирок у пацієнтів із РАГ і ХХН та визначення предикторів його поліпшення при тривалому спостереженні.

Проспективне дослідження, проведене на базі ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), включало 117 пацієнтів із РАГ, діагностика якої ґрунтувалася на критеріях, зазначених у Рекомендаціях з артеріальної гіпертензії Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2013 р. Усім хворим із підозрою на РАГ було проведено амбулаторне моніторування АТ, визначено прихильність до лікування (за даними анкети Моріскі – Грін), виключено вторинний характер АГ та інші ймовірні фактори резистентності до терапії. Задля стандартизації терапії та покращення прихильності до неї пацієнти отримували лікування на основі потрійної фіксованої комбінації у складі блокатора РААС / тіазидного (тіазидоподібного) діуретика / антагоніста кальцію в максимально

переносимих дозах, до якої додавали четвертий антигіпертензивний препарат. На всіх етапах лікування за необхідності проводили корекцією дози препаратів або інтенсифікацію терапії з додаванням препаратів другої лінії.

Візит включення (візит 1) передбачав збір анамнезу, скарг, фізикальне обстеження, вимірювання офісного й амбулаторного АТ, лабораторне дослідження: загальний аналіз крові та сечі; визначення вмісту в крові калію, натрію, креатиніну, глюкози, показників ліпідного спектра, білірубину, АЛТ, АСТ, сечової кислоти, альдостерону, активного реніну, цитруліну, С-реактивного протеїну (СРП), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6); ЕАС і метанефринів. На заключному візиті проводили офісне вимірювання АТ, амбулаторне добове моніторування АТ (АМАТ), оцінку функції нирок (креатинін, швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), ЕАС), параметрів електролітного балансу. Контроль АТ, показників функції нирок і вмісту калію здійснювали в динаміці спостереження (через 1, 3, 6, 12, 24 і 36 міс). У цій роботі було проаналізовано динаміку на етапах 3, 6 та 36 міс спостереження.

Вимірювання офісного АТ здійснювали із застосуванням автоматичного реєстратора Omron 705 IT (Японія) у стандартних умовах, за присутності медперсоналу згідно з правилами вимірювання АТ. АМАТ було виконано всім пацієнтам за допомогою монітору АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартним протоколом із вимірюванням АТ кожні 15 хв вдень (з 06:00 до 22:00) та кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 06:00). Аналізували середні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, день та ніч; добовий індекс (ДІ); варіабельність АТ в усі періоди доби, ранковий приріст АТ. Обчислення показників проводили з використанням програмного забезпечення Medibase 1.38.

Біохімічне дослідження крові (рівні креатиніну, сечової кислоти, калію, натрію, глюкози, білірубину, АЛТ, АСТ) здійснювали на автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія) з використанням відповідних тест-систем. Імунотурбідиметричним методом визначали вміст у крові СРП і 24-годинну ЕАС (значення референтної норми < 20 мг/дл). Сироватковий вміст цитруліну встановлювали спектрофотометричним методом. За допомогою імуноферментного методу оцінювали вміст у плазмі крові ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини (ФНП-альфа) (Labsystems sEMS, Фінляндія), активного реніну та альдостерону (ІВЛ, Німеччина).

ШКФ визначали розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ, застосовуючи електронний калькулятор. Для встановлення діагнозу «ХХН» спиралися на критерії KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). У всіх пацієнтів визначено ХХН гіпертензивного та діабетичного генезу.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми IBM Statistics SPSS V. 22.0 за критичного рівня $p = 0,05$. Характер

розподілу змінних визначали за допомогою тесту Колмогорова — Смірнова (переважна більшість показників, які аналізувалися, мала нормальний розподіл) і залежно від його результатів застосовували параметричні чи непараметричні методи статистичного аналізу. Дані подано у вигляді $M \pm m$. Проводили парний кореляційний аналіз та часткові кореляції для врахування впливу інших чинників на кореляцію між показниками; критичний рівень — 0,05. На основі виявлених кореляцій для визначення предикторів покращення функції нирок у пацієнтів із РАГ було застосовано множинний регресійний аналіз.

З метою вивчення динаміки функції нирок у пацієнтів із РАГ було проаналізовано зміни показників їх функціонального стану та офісного і амбулаторного АТ протягом 36 міс. У 117 хворих на РАГ залежно від вихідного функціонального стану нирок ХХН було діагностовано у 54 випадках з істинною РАГ. Результати обстеження 63 пацієнтів із РАГ зі збереженою функцією нирок було використано для порівняльного аналізу.

Супровідна ІХС спостерігалася у 9 хворих без ХХН і у 21 з ХХН і (χ^2 2,8; $p = 0,04$). Кількість інсультів або транзиторних ішемічних атак (ТІА) в анамнезі та частота супровідного цукрового діабету (ЦД) була зіставною у групах порівняння: за відсутності ХХН — 8 інсультів, у хворих із ХХН — 12 (χ^2 0,14; $p = 0,71$); ЦД відповідно у 21 і 24 пацієнтів (χ^2 1,3; $p = 0,25$). При первинному обстеженні також не встановлено достовірної різниці між пацієнтами з нормальною функцією нирок і хворими з ХХН за показниками індексу маси тіла (ІМТ) ($33,7 \pm 0,6$ проти $32,2 \pm 1,0$ кг/м²; $p = 0,19$) і глюкози крові ($5,9 \pm 0,2$ проти $6,2 \pm 0,3$ ммоль/л; $p = 0,59$), проте пацієнти з ХХН були старші: середній вік $56,4 \pm 1,8$ року проти $49,2 \pm 1,5$; $p = 0,02$.

Вихідний рівень офісного САТ у пацієнтів груп порівняння був зіставним ($p = 0,98$), натомість рівень офісного ДАТ достовірно вищий у хворих зі збереженою функцією нирок, ніж в осіб, які мали вихідну ХХН ($p = 0,02$). Подібну закономірність було визначено і для показників АТ за даними АМАТ. Вихідні середні показники САТ за добу, день і ніч, були зіставними у групах без ХХН та з ХХН; вихідний середній рівень ДАТ у зазначені періоди доби виявився достовірно нижчим у пацієнтів із ХХН (табл. 1).

Добові індекси САТ і ДАТ та варіабельність ДАТ у групах порівняння достовірно між собою не різнились. Проте пацієнти з ХХН характеризувалися значно вищою варіабельністю САТ як у денний ($p = 0,001$), так і в нічний період ($p = 0,001$).

Наприкінці трьох місяців антигіпертензивного лікування потрібною комбінацією у складі блокатора РААС / тiazидного (tiazидоподібного діуретика) / антагоніста кальцію спостерігали більш значне зниження як САТ, так і ДАТ у пацієнтів із нормальною функцією нирок порівняно з хворими, які мали ХХН.

Таблиця 1

Вихідні показники артеріального тиску у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією залежно від наявності вихідної хронічної хвороби нирок

Показник	Без ХХН, n = 63	Із ХХН, n = 54	p
САТ офісний, мм рт. ст.	174,1±2,6	174,0±1,9	0,98
ДАТ офісний, мм рт. ст.	99,3±1,9	93,4±1,8	0,02
САТ, доба, мм рт. ст.	167,2±1,8	168,8±1,7	0,53
ДАТ, доба, мм рт. ст.	96,3±1,9	91,8±1,4	0,04
САТ, день, мм рт. ст.	172,6±1,8	172,9±1,7	0,90
ДАТ, день, мм рт. ст.	101,0±2,0	95,4±1,7	0,04
САТ, ніч, мм рт. ст.	157,5±2,3	160,6±2,1	0,32
ДАТ, ніч, мм рт. ст.	88,5±1,9	84,7±1,5	0,03
Ді САТ, %	8,8±0,9	7,1±0,9	0,20
Ді ДАТ, %	13,1±1,0	11,0±1,0	0,16
Варіабельність САТ, доба, мм рт. ст.	16,9±0,4	18,7±0,5	0,009
Варіабельність ДАТ, доба, мм рт. ст.	12,6±0,3	12,9±0,5	0,60
Варіабельність САТ, день, мм рт. ст.	15,6±0,5	18,0±0,5	0,001
Варіабельність ДАТ, день, мм рт. ст.	11,5±0,4	11,7±0,4	0,66
Варіабельність САТ, ніч, мм рт. ст.	14,6±0,5	16,3±0,5	0,03
Варіабельність ДАТ, ніч, мм рт. ст.	10,1±0,3	11,2±0,5	0,07

Динаміку офісних і амбулаторних показників АТ під впливом лікування у пацієнтів із РАГ залежно від наявності/відсутності вихідної ХХН наведено у табл. 2. Через 3 міс лікування достовірне зниження офісного АТ спостерігали в обох групах, але у пацієнтів без ХХН динаміка була більш суттєвою як для САТ ($p = 0,003$), так і для ДАТ ($p = 0,04$). Подібну закономірність відзначали й для показників САТ у денний і нічний періоди: зниження середньоденного САТ у хворих без та з ХХН відповідно становило $13,5 \pm 1,0$ проти $9,9 \pm 1,0$ % ($p = 0,03$), середньнічного САТ — $14,7 \pm 0,9$ проти $9,3 \pm 1,7$ % ($p = 0,003$). Проте різниці у зниженні середніх показників ДАТ за добу, день і ніч між групами з нормальною функцією нирок та з вихідною ХХН знайдено не було.

На етапі 6 міс лікування із застосуванням 4-компонентної антигіпертензивної терапії спостерігали посилення антигіпертензивного ефекту у пацієнтів обох груп. За даними офісних вимірювань більш значне зниження САТ і ДАТ зареєстровано у пацієнтів без ХХН порівняно з групою з вихідною ХХН. Натомість за результатами АМАТ зниження САТ і ДАТ через 6 міс від початку лікування було зіставним у пацієнтів зі збереженою функцією нирок і за наявності ХХН. Через 36 міс лікування зберігався досягнутий на етапі 6 міс антигіпертензивний ефект і не було достовірної різниці у ступені зниження АТ від початку лікування до завершального візиту.

Загалом у пацієнтів із РАГ було значне покращення контролю АТ. Так, офісний САТ/ДАТ протягом 36 міс знизився від $173/96$ до $139/80$ мм рт. ст., що становило відповідно $19,7$ і $16,7$ % ($p < 0,001$ для всіх показників). У таких самих межах відбулося й зниження середньодобового САТ/ДАТ — від $167/94$ до $136/78$ мм рт. ст. — на $19,2$ і $17,0$ % відповідно ($p < 0,001$ для всіх показників).

Таблиця 2

Динаміка показників артеріального тиску при його офісному та амбулаторному вимірюванні під впливом лікування у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією залежно від наявності хронічної хвороби нирок

Показник	Етапи лікування								
	3 міс			6 міс			36 міс		
	без ХХН, n = 63	ХХН, n = 54	p	без ХХН, n = 63	ХХН, n = 54	p	без ХХН, n = 63	ХХН, n = 54	p
Офісний САТ, Δ%	18,1±1,6	9,9±1,7	0,003	23,5±1,07	17,5±1,3	0,005	17,4±1,1	15,6±1,3	0,36
Офісний ДАТ, Δ%	9,4±1,8	3,0±2,1	0,04	14,4±1,4	7,4±2,6	0,01	10,4±1,5	6,9±2,3	0,05
САТ, доба, Δ%	13,6±0,9	9,9±1,1	0,01	17,5±1,1	14,5±1,9	0,18	16,9±1,0	15,6±1,2	0,53
ДАТ, доба, Δ%	10,7±1,4	6,9±1,1	0,12	14,6±1,5	12,2±1,9	0,42	14,6±1,1	21,0±4,4	0,46
САТ, день, Δ%	13,5±1,0	9,9±1,0	0,03	16,8±1,0	14,5±1,9	0,28	16,7±0,9	20,8±3,8	0,19
ДАТ, день, Δ%	9,9±1,4	6,3±1,3	0,14	14,2±1,1	11,9±1,8	0,30	14,3±0,9	13,1±1,1	0,49
САТ, ніч, Δ%	14,7±0,9	9,3±1,7	0,003	19,1±1,4	14,2±2,2	0,09	19,4±2,0	16,7±1,7	0,47
ДАТ, ніч, Δ%	11,9±1,7	7,5±1,8	0,14	18,3±1,7	12,5±2,7	0,10	15,2±1,6	15,1±1,7	0,97

Примітка. p — достовірність відмінностей у зниженні АТ між групами пацієнтів без та з ХХН.

**Динаміка показників функції нирок
у пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією під впливом лікування**

Показник	До лікування	Етапи лікування					
		3 міс		6 міс		36 міс	
Пацієнти без ХХН, $n = 63$	1	2	p^{1-2}	3	p^{1-3}	4	p^{1-4}
Креатинін, мкмоль/л	83,3±1,9	86,6±2,2	0,03	85,2±2,5	0,16	83,3±1,9	0,84
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	88,1±1,9	82,3±1,2	0,006	85,6±1,7	0,27	86,8±2,4	0,66
ЕАС, мг/дл	17,4±1,5	17,0 ±1,5	0,10	19,6±2,1	0,09	28,7±1,6	0,001
Пацієнти з ХХН, $n = 54$	1	2	p^{1-2}	3	p^{1-3}	4	p^{1-4}
Креатинін, мкмоль/л	116,9±4,5	116,1±5,1	0,86	112,5±5,5	0,13	107,1±2,7	0,01
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	55,6±2,0	58,2±2,5	0,72	58,9±3,1	0,06	61,1±2,0	0,08
ЕАС, мг/дл	26,3±1,6	18,1±1,5	0,04	31,9±2,4	0,35	25,7±2,0	0,89

Примітка. Достовірність зміни показника порівняно з вихідними даними: p^{1-2} — через 3 міс лікування, p^{1-3} — через 6 міс, p^{1-4} — через 36 міс.

На тлі позитивної динаміки показників АТ спостерігали відмінності у змінах функціонального стану нирок залежно від наявності їх вихідного ураження. Варто зазначити, що протягом періоду спостереження у 64% пацієнтів із РАГ ШКФ не змінилася або збільшилася, в інших 36% випадках зафіксовано зниження ШКФ: у 18,0% пацієнтів у межах 20–30% та у такої ж кількості (18,0%) ШКФ не перебільшувало 20%.

У пацієнтів із вихідною нормальною функцією нирок через 3 міс терапії спостерігали достовірне підвищення рівня креатиніну у крові ($p = 0,03$) і відповідне зменшення ШКФ ($p = 0,006$) (табл. 3). Натомість у пацієнтів із вихідною ХХН на цьому етапі терапії вміст креатиніну у крові та ШКФ залишалися незмінними. Після 6 і 36 міс лікування у хворих із нормальною вихідною функцією нирок рівень креатиніну крові та ШКФ достовірно не відрізнялися від вихідних значень, тоді як у пацієнтів із вихідною ХХН стабільний контроль АТ супроводжувався подальшим зменшенням вмісту у крові креатиніну ($p = 0,01$) та зростанням ШКФ — відповідно на 3,3 мл/хв/1,73 м² через 6 міс і на 5,5 мл/хв/1,73 м² через 36 міс. Незважаючи на те що зростання ШКФ не досягло межі достовірності, такий тренд є однозначно позитивним фактом, який відображає не тільки сповільнення прогресування ХХН, а й навіть покращення стану нирок у цих пацієнтів на тлі тривалого ефективного контролю АТ.

Оцінка функціонального стану нирок включала також визначення добової ЕАС на кожному етапі лікування. На візиті включення рівень ЕАС був на 51% вищим ($p = 0,001$) у пацієнтів із вихідною ХХН порівняно з особами, які мали нормальну функцію. При первинному обстеженні у групі пацієнтів із РАГ без ХХН показник ЕАС у середньому перебував у межах референтних значень, у 18 (28,5%) пацієнтів виявлено помірно підвищену ЕАС (раніше використовували термін «мікроальбумінурія»), протеїнурії не було виявлено

у жодного хворого. Через 3 і 6 міс лікування ЕАС у середньому залишалася незмінною і перебувала в межах норми у всіх пацієнтів цієї групи. Проте через 36 міс спостереження було зареєстровано зростання ЕАС на 64,9% ($p = 0,001$) порівняно з первинним обстеженням.

У пацієнтів із ХХН при первинному обстеженні ЕАС була в межах нормальних значень у 19 (35,2%) пацієнтів, помірно підвищена — у 30, у 5 хворих спостерігали протеїнурію (їх показники в аналіз динаміки ЕАС не включали). Через 3 міс лікування хворих із вихідною ХХН (без протеїнурії) було зареєстровано достовірне зменшення ЕАС ($p = 0,01$), проте через 6 та 36 міс спостереження рівень ЕАС децю зріс і достовірно не відрізнявся від вихідного показника.

Невідповідність динаміки АТ та ЕАС спонукала до пошуку причин відсутності позитивних змін ЕАС у пацієнтів із РАГ. За результатами аналізу було встановлено, що зростання ЕАС як за збереженої вихідної функції нирок, так і за наявності ХХН відбувалося у пацієнтів із ЦД і не залежало від зниження АТ. Так, у пацієнтів із РАГ за наявності ЦД альбумінурія зросла від 19,9±1,4 до 27,6±1,7 мг/дл ($p = 0,003$), тоді як у пацієнтів без діабету вона залишилась незмінною (20,4±2,4 проти 23,8±1,9 мг/дл; $p = 0,23$).

Для вивчення факторів, асоційованих із покращенням функції нирок у пацієнтів із РАГ при тривалому спостереженні, було проведено кореляційний аналіз (табл. 4). Динаміка ШКФ прямо корелювала з вихідним рівнем амбулаторного ДАТ в усі періоди доби та вищою варіабельністю САТ і ДАТ у нічний період, обернено — з ДІ ДАТ. Зростання ШКФ було пов'язане з вищим вихідним рівнем креатиніну ($r = 0,49$, $p < 0,001$), сечової кислоти ($r = 0,36$, $p = 0,002$) і відповідно нижчою ШКФ ($r = -0,42$, $p < 0,001$). Крім того, позитивна динаміка ШКФ асоціювалась із нижчою вихідною концентрацією у крові калію ($r = -0,248$, $p < 0,009$), глюкози ($r = -0,350$, $p < 0,001$), про-

Таблиця 4

Зв'язок динаміки швидкості клубочкової фільтрації з вихідними характеристиками функції нирок, амбулаторного добового моніторингу артеріального тиску, прозапальними, гуморальними та метаболічними показниками

Показник	Δ ШКФ	p
	коефіцієнт r	
Креатинін	0,476	< 0,001
ШКФ	-0,423	< 0,001
Сечова кислота	0,451	< 0,001
Глюкоза	-0,350	< 0,001
ІЛ-6	-0,340	0,001
Калій	-0,248	0,009
Активний ренін	-0,261	0,009
Варіабельність ДАТ, ніч	0,434	< 0,001
Варіабельність САТ, ніч	0,289	0,002
ДАТ, доба	0,267	0,005
ДАТ, день	0,241	0,010
ДАТ, ніч	0,259	0,006
ДІ ДАТ	-0,200	0,030

запального цитокіну ІЛ-6 ($r = -0,340$, $p < 0,001$) і активного реніну ($r = -0,261$, $p < 0,001$).

Для визначення предикторів покращення функції нирок у пацієнтів із РАГ було застосовано множинний регресійний аналіз. У його модель було включено всі показники, що корелювали з позитивною динамікою ШКФ, які розподілено на два блоки. За результатами аналізу предикторами стабілізації або зростання ШКФ у хворих на РАГ на тлі лікування є вихідні показники креатиніну ($\beta = 0,316$; $p < 0,001$), ШКФ ($\beta = -0,385$; $p < 0,0001$), концентрації в крові ІЛ-6 ($\beta = -0,372$; $p = 0,001$), активного реніну ($\beta = -0,354$; $p = 0,001$) і калію ($\beta = -0,298$; $p = 0,006$). Значення нормалізованого коефіцієнта кореляції $r^2 = 0,503$ свідчить про те, що наведені чинники описують близько 50% дисперсії показника динаміки ШКФ. Аналіз регресійної моделі з включенням до зазначених факторів показників АМАТ не зменшило їх прогностичної значущості (усі зв'язки залишилися достовірними) і додало до незалежних предикторів покращення функції нирок лише показник вихідної нічної варіабельності ДАТ ($\beta = 0,232$; $p = 0,03$). Проте це суттєво не вплинуло на значення нормалізованого коефіцієнта r^2 , який збільшився до 0,512.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що значне тривале покращення контролю АТ у пацієнтів із РАГ сприяє суттєвому поліпшенню функції нирок за наявності ХХН, а також має нефропротекторну дію у хворих без ознак ниркової ураження.

Тісний взаємозв'язок між АГ і ХХН показаний у багатьох популяційних дослідженнях [3, 4].

З одного боку, наявність АГ пов'язана зі значним погіршенням прогнозу пацієнтів із ХХН через підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) і термінальної ниркової недостатності, з іншого боку – погіршення функції нирок і розвиток ХХН призводять до підвищення АТ [5] та формування резистентності до терапії. Ураження нирок також є визнаним чинником розвитку ССУ, тому пріоритетним завданням лікування пацієнтів з АГ та ХХН поряд із досягненням ефективного контролю АТ є принаймні збереження функціонального стану нирок.

Відомо, що існує зворотний взаємозв'язок між вихідним рівнем креатиніну у плазмі крові та подальшою динамікою ШКФ [6]. Установлене в нашому дослідженні прогностичне значення вищого вихідного вмісту креатиніну щодо покращення функції нирок у хворих на РАГ обумовлене, очевидно, більш суттєвим позитивним впливом антигіпертензивної терапії на динаміку ШКФ в осіб із початково більш вираженою дисфункцією нирок.

Кількість клінічних досліджень тривалої динаміки функції нирок у пацієнтів із РАГ вельми обмежена. Отримані нами дані свідчать про можливість сповільнення і навіть поліпшення функції нирок у таких пацієнтів за умови ефективного контролю АТ: протягом трирічного спостереження у жодного з пацієнтів не відбулося зниження ШКФ більше 30% від вихідного рівня. Хоча в ретроспективному аналізі F. Viazzi et al., проведеному на основі даних клінічної практики у пацієнтів із РАГ і ЦД протягом 4-річного спостереження, у 20% хворих зареєстровано значне (понад 30%) зниження ШКФ [8].

Тісний зв'язок між покращенням функціонального стану нирок та нижчим вихідним рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6 і активного реніну в крові може свідчити про самостійну роль системного запалення й активності РААС у розвитку ниркової дисфункції. Прогностичне значення прозапального цитокіну ІЛ-6 щодо прогресування ХХН було продемонстровано у попередніх дослідженнях [9–12]. Отримані нами дані про те, що менш низький вихідний рівень ІЛ-6 і його зниження під впливом антигіпертензивної терапії позитивно впливає на динаміку ШКФ, відповідають результатам робіт, які свідчать про сповільнення кардіоренального континуума на тлі зменшення активності системного запалення у пацієнтів з АГ [13].

Безумовно, окрім зниження АТ як такого, покращенню функції нирок сприяє застосування блокаторів РААС, нефропротекторні властивості яких продемонстровані в багатьох дослідженнях [14–16]. Водночас вихідний рівень активності РААС також може бути фактором, що визначає перебіг ХХН у процесі тривалого лікування. У нашому дослідженні незалежним чинником покращення функції нирок у хворих на РАГ поряд із вищими вихідними значеннями вмісту креатиніну та меншими ІЛ-6 і калію в крові була зменшена

вихідна активність реніну. Отже, на тлі пошкодження нирок кращий терапевтичний ефект мають хворі з менш суттєвою активацією РААС та нижчим рівнем системного запалення, що показано при регресійному аналізі та підтверджується даними індивідуального аналізу динаміки показників кожного окремого пацієнта.

Таким чином, у пацієнтів з РАГ і ХХН тривала ефективна антигіпертензивна терапія асоціюється з поліпшенням функції нирок, про що свідчить достовірне ($p < 0,001$) збільшення ШКФ, а за

відсутності ХХН сприяє збереженню функціонального стану нирок.

Тривале покращення контролю АТ у пацієнтів із РАГ без ЦД асоціюється зі стабільним рівнем ЕАС, натомість за наявності діабету з часом спостерігається поступове зростання альбумінурії.

Незалежними предикторами покращення функції нирок у хворих на РАГ є вищий вихідний рівень креатиніну та відповідно нижча ШКФ, менші концентрації ІЛ-6, активного реніну і калію у плазмі крові.

Список літератури

1. *Sarafidis P. A., Georgianos P. I., Zebekakis P. E.* Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population // *Semin. Nephrol.* 2014. № 34 (5). С. 483–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.08.001>
2. *Rossignol P., Juillard L.* Interactions cardio rénales // *Nephrol. Ther.* 2017. № 13 (6S). P. 6S11–6S15. doi: [https://doi.org/10.1016/s1769-7255\(18\)30035-x](https://doi.org/10.1016/s1769-7255(18)30035-x)
3. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function / J. P. Lash et al. // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. № 4 (8). P. 1302–1311.
4. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women / M. Tozawa et al. // *Hypertension.* 2003. № 41 (6). P. 1341–1345. doi: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000069699.92349.8c>
5. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group / G. L. Bakris et al. // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36 (3). P. 646–661. doi: <https://doi.org/10.1053/ajkd.2000.16225>
6. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: Results of the African American study of kidney disease and hypertension / J. Lea et al. // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. P. 947–953. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.947>
7. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study / W. F. Keane et al. // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1499–1507. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x>
8. AMD-Annals Study Group. Apparent Treatment Resistant Hypertension, Blood Pressure Control and the Progression of Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes / F. Viazzi et al. // *Kidney Blood. Press. Res.* 2018. Vol. 43. P. 422–438. doi: <https://doi.org/10.1159/000488255>
9. Inflammation and chronic kidney disease: current approaches and recent advances / S. Mihai et al. // *Chronic Kidney Disease.* Rijeka, Croatia: Intech Open. 2018. 16 p. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.72716>
10. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage / W. Zhang et al. // *Hypertension.* 2012. Vol. 59. P. 136–144.
11. *Barnes T. C., Anderson M. E., Moots R. J.* The many faces of interleukin-6: the role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis // *Int. J. Rheumatol.* 2011. 721608
12. Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure / R. Pecoits-Filho et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 1042–1045. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg111>
13. Interleukin-6 in renal disease and therapy / S. A. Jones, D. J. Fraser, C. A. Fielding, W. J. Gareth // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 3. P. 1–10.
14. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency / G. Maschio et al. // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 939–945. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm199604113341502>
15. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet.* 1997. Vol. 349. P. 1857–1863. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)11445-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)11445-8)
16. Renal Insufficiency as a Predictor of Cardiovascular Outcomes and the Impact of Ramipril: The HOPE Randomized Trial / J. F. Mann et al. // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134(8). P. 629–636. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007>

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л. А. МИЩЕНКО, Е. А. МАТОВАЯ, Е. И. СЕРБЕНЮК, Л. В. БЕЗРОДНАЯ,
В. Б. БЕЗРОДНЫЙ, В. В. РАДЧЕНКО

Изучена динамика функционального состояния почек у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и хронической болезнью почек при длительном наблюдении. Определены неза-

висимые предикторы улучшения функции почек у таких больных: высокий исходный уровень креатинина и соответственно более низкая скорость клубочковой фильтрации, меньшие концентрации интерлейкина-6, активного ренина и калия в плазме крови.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, функциональное состояние почек, антигипертензивная терапия.

DYNAMICS OF FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE ACCORDING TO LONG-TERM FOLLOW-UP

L. A. MISHCHENKO, O. O. MATOVA, K. I. SERBENIUK, L. V. BEZRODNA,
V. B. BEZRODNYI, V. V. RADCHENKO

The dynamics of functional state of kidneys in the patients with resistant hypertension and chronic kidney disease with long-term follow-up was studied. Independent predictors of improved renal function in such patients were identified: higher baseline creatinine and corresponding lower glomerular filtration rate, lower concentrations of interleukin-6, active renin and potassium in blood plasma.

Key words: resistant arterial hypertension, chronic kidney disease, functional state of kidneys, antihypertensive therapy.

Надійшла 25.09.2020