

## **ГЕМОДИНАМІЧНІ ПОРУШЕННЯ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК У ДІТЕЙ**

**Т.В. Фролова, О.В. Кононенко, Н.Ф. Стенкова, І.В. Стрюкова**

*Харківський національний медичний університет*

*Кафедра пропедевтики педіатрії №1*

### **Актуальність проблеми**

Бурхливий розвиток дитячої нефрології в значній мірі пов'язаний зі збільшенням частоти та розповсюженості захворювань нирок серед дітей. При цьому однією з найбільш актуальних як медичних, так і соціальних проблем є хронічна ниркова недостатність (ХНН). Не дивлячись на значні успіхи, що досягнуті у вивченні питань етіології, механізмів розвитку та прогресування ХНН, впровадження нових та ефективних методів лікування ХНН, остання залишається однією з причин інвалідизації та летальності не тільки в дорослій популяції, але й у дитинстві [1]. Широко обговорюється роль різних факторів прогресування хвороб нирок – системної та внутрішньоклубочкової гіпертензії, протеїнурії, дисліпідемії та інших [5]. Але участь деяких речовин, зокрема асиметричного диметиларгініну (АДМА), що є ендogenous конкурентним інгібітором оксиду азоту (NO), у перебігу хронічного захворювання нирок (ХЗН) недостатньо вивчена, особливо в педіатричній нефрології [2]. Питання участі АДМА в прогресуванні нефропатій, змінах серцево-судинної системи в дорослих пацієнтів широко висвітлені в сучасній літературі. Є інформація щодо впливу АДМА на серцево-судинну систему здорових добровольців, а також змін вмісту АДМА в хворих на цукровий діабет, висвітлені принципи корекції порушень метаболізмів аргініну та оксиду азоту в таких хворих [4]. Викладене вище виправдовує передумови небагаточислених літературних даних розглядати порушення обміну АДМА в межах системи L-аргінін – оксид азоту – серцево-судинні дисфункції – патологія нирок. Ці передумови особливо привабливі для нефрологів, оскільки більшості гострих та хронічних

гломерулопатій, а також швидко прогресуючому гломерулонефриту притаманні суттєві гемодинамічні порушення та зміни судинного тону, яким надають великого значення в якості неімунних механізмів прогресування гломерулопатій та формування ХНН. На жаль, на сьогоднішній час питання, що стосуються причин прискорення прогресування ниркових захворювань у дітей, ще залишаються несистематизованими та потребують подальшого вивчення.

Враховуючи все вищезазначене, **метою дослідження** було удосконалення діагностики гемодинамічних порушень на різних стадіях ХЗН у дітей на основі визначення впливу АДМА на центральну гемодинаміку.

### **Матеріали та методи дослідження**

Для вирішення поставленої мети обстежено 77 дітей до 18 років з різними нозологічними формами ХЗН та 38 соматично здорових дітей аналогічного віку, які склали групу контролю. Усі обстежені хворі на ХЗН в залежності від ступеню порушення функції нирок були розподілені на декілька груп: 1 група – діти з ХЗН I ступеню (54 дитини) - без порушення функції нирок, діти з ХЗН II ступеню (11 хворих) – легка ступінь порушення функції нирок, діти з ХЗН III-V ступеню (12 хворих) – середня та важка ступінь порушення функції нирок, у тому числі термінальна ХНН. Проведено клінічне обстеження з аналізом анамнестичних та клініко-лабораторних даних. Усім дітям визначали концентрацію АДМА в плазмі крові за допомогою рідинного хроматографу «Миличром» (Росія), довжина хвилі 340 нм, в ізократичному режимі. Для твердофазової екстракції (очистки та концентрування) застосовували картриджі Absolut Nexus (фірма Varian, США) [3]. Дослідження стану центральної гемодинаміки проводили за допомогою ультразвукового дослідження серця в «М» та «В»-режимах з використанням датчика 3,5 МГц на апараті «Sonoline SL-1» фірми «SIEMENS» (ФРН) за стандартною методикою з розрахунком показників скорочувальної та насосної функції міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки в лівих відділах серця оцінювали в режимі імпульсно-хвильової доплерографії за допомогою апарата SONOMED – 400 (Росія) із використанням конвексного (секторного) датчика

3,5 мГц CR 60 за стандартною методикою з реєстрацією швидкості раннього наповнення ЛШ (E), швидкості діастолічного наповнення в період систоли лівого передсердя (A), максимальної швидкості потоку в тракці ЛШ, що виносить ( $V_{ao}$ ). Отримані дані були піддані статистичній обробці, визначалася вірогідність різниць з рівнем значущості  $P < 0,05$ . Наявність та характер зв'язку між окремими лабораторними та інструментальними показниками виявляли за допомогою лінійного регресійного та кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту кореляції – r.

### **Результати дослідження**

Дослідження обміну аргініну (зокрема, рівня АДМА) та обміну оксиду азоту в дітей з ХЗН виявило, що рівень АДМА в плазмі крові дітей з ХЗН всіх 3 груп був достовірно ( $P < 0,001$ ) вище норми, при цьому максимальний рівень АДМА -  $0,37 \pm 0,03$  мкмоль/л (при нормі  $0,012 \pm 0,003$  мкмоль/л) спостерігався в дітей з ХЗН III-V ст., тобто з тяжким та термінальним порушенням функції нирок. Констатовано підвищення рівня АДМА в плазмі крові у 81% дітей 1 групи, тоді, як у 2 групі – у 93% дітей, у 3 групі – у 100% дітей. Ці дані свідчать, що ступінь підвищення рівня АДМА збільшується за мірою прогресування ХЗН і підтверджується зростанням частоти зустрічаємості хворих з підвищеним рівнем АДМА. Достовірно ( $P < 0,001$ ) знижується рівень L-аргініну крові в хворих з ХЗН незалежно від ступеню порушення функції нирок: від  $84,51 \pm 1,08$  мкмоль/л у дітей з ХЗН 1 ст. до  $82,6 \pm 2,45$  мкмоль/л при ХЗН III-V ст. при нормі  $95,13 \pm 0,44$  мкмоль/л. Нестача L-аргініну в якості субстрату для NO-синтази веде до дефіциту NO, що підтверджується нашими дослідженнями – рівень метаболітів NO ( $NO_2$  та  $NO_3$ ) у крові знижений у хворих усіх груп. Найбільш виражене зменшення рівня цих показників приходить на хворих з ХЗН III-V ст., що свідчить про наявність та прогресування ендотеліальної дисфункції у хворих з вираженим порушенням функції нирок.

При проведенні ультразвукового дослідження серця в дітей 1 групи встановлено тенденцію до збільшення питомого периферичного опору судин

(ППОС) у порівнянні з нормою. Ці дані свідчать, що вже на даній стадії ХЗН відмічається схильність до підвищення тону судин (можливе зниження рівня оксиду азоту як сильного судиннорозширюючого, депресорного фактору). У дітей 2 групи з ХЗН II ст. встановлено підвищення показників серцевого індексу (CI) та ударного індексу (UI) на тлі зниження ППОС ( $P < 0,05$ ). Даний режим кровообігу не може вважатися сприятливим, оскільки реалізується в умовах збільшення постнавантаження на міокард. Такі хворі являють собою групу підвищеного ризику щодо загрози зриву компенсації серцево-судинної системи у відповідь на патологічний процес. У хворих 3 групи достовірно ( $P < 0,05$ ) підвищення значень UI та CI з тенденцією до зниження ППОС ( $24,0 \pm 3,8$  у.од.) вказує на формування гіперкінетичного типу гемодинаміки, а відомо, що гіперкінетичний тип найбільш часто зустрічається при відсутності або початкових стадіях недостатності кровообігу, що вказує на напруженість компенсаторних механізмів системи кровообігу. Незначне зниження показника ППОС у порівнянні з показником хворих 1 та 2 груп, можливо, пояснюється використанням інгібіторів АПФ майже в усіх хворих даної групи.

При дослідженні діастолічної функції ЛШ у 12 (22,2%) дітей 1 групи відхилень від норми не виявлено. У 4 (7,4%) хворих відмічено порушення процесів розслаблення ЛШ – зменшувалась амплітуда піку E та зростала – піку A, тобто погіршувалося раннє діастолічне наповнення ЛШ та компенсаторно збільшувалося наповнення у фазу передсердної систоли. У 3 дітей констатовано зниження діастолічної функції, що може бути пов'язане вже на цій стадії ХЗН з порушенням процесів скорочення/розслаблення судин. У 6 дітей 2 групи показники трансмітрального кровотоку знаходились на верхній межі норми, трансаортальний кровоток - у межах норми. У 2 хворих відмічено зниження діастолічної функції ЛШ. У 8 дітей 3 групи встановлено збільшення показників амплітуди піку E ( $106,2 \pm 7,8$  см/с), відбувалося зниження податливості шлуночків та збільшувався тиск у лівому передсерді (у вигляді зростання значень піку A до  $63,9 \pm 8,2$  см/с), збільшувалася швидкість трансаортального кровотоку, що свідчить про більш виражені порушення еластичності міокарду

( $P < 0,05$ ). Враховуючи той факт, що при захворюваннях нирок, тим більше при хронічних, відбуваються зміни в серцево-судинній системі, проведено кореляційний аналіз взаємозв'язку показників аргінінового обміну та обміну оксиду азоту і показників центральної гемодинаміки. Так, у дітей, хворих на ХЗН I ст. спостерігався позитивний корелятивний зв'язок рівня L-аргініну з показниками фракції вигнання (ФВ) і систолічного приросту діаметру ЛШ (%dS) ( $r=0,50$ ,  $P < 0,05$  та  $r=0,44$ ,  $P < 0,05$  відповідно). У дітей, хворих на ХЗН II ст. визначено більшу кількість достовірних зв'язків. Між рівнями L-аргініну, S-нітрозотіолів та діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) спостерігався негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,56$ ,  $P < 0,05$  та  $r=-0,67$ ,  $P < 0,05$ ). Що стосується центральної гемодинаміки, то позитивний кореляційний зв'язок спостерігається між рівнем АДМА та показниками індексу кінцево-сistolічного об'єму (іКСО) ЛШ і індексу кінцево-діастолічного об'єму (іКДО) ЛШ ( $r=0,81$ ,  $P < 0,01$  та  $r=0,68$ ,  $P < 0,05$ ), негативний – між рівнем L-аргініну та ФВ, %dS ( $r=-0,87$ ,  $P < 0,01$  та  $r=-0,98$ ,  $P < 0,01$ ). Зворотній зв'язок між рівнями L-аргініну і S-нітрозотіолів та показниками діастолічної функції серця саме у дітей 2 групи може вказувати та поступове зниження вмісту донаторів оксиду азоту та розвиток ендотеліальної дисфункції.

При погіршенні функції нирок (при ХЗН III-V ст.) виявлена найбільша кількість достовірних зв'язків, що може свідчити про вплив показників обміну аргініну та NO на гемодинаміку у зв'язку з розвитком та прогресуванням ендотеліальної дисфункції. Позитивний зв'язок, що спостерігається між рівнем АДМА та показником ППОС ( $r=0,53$ ,  $P < 0,05$ ) і негативний - між рівнем S-нітрозотіолів та показником ППОС ( $r=0,61$ ,  $P < 0,05$ ) свідчить про безпосередній вплив інгібітора NO на тонус судин, їх вазоконстрикцію.

### **Висновки**

1. Ступінь підвищення рівня АДМА збільшується по мірі прогресування ХЗН, що підтверджується зростанням частоти зустрічаємості хворих з підвищеним рівнем АДМА з 81% при ХЗН I ст. до 100% - при ХЗН III-V ст.

2. Погіршення показників центральної гемодинаміки свідчить про залучення до патологічного процесу серцево-судинної системи, а це у подальшому загрожує розвитком серцево-судинної недостатності.

3. Дані кореляційних зв'язків між показниками аргінінового обміну, обміну NO і показниками центральної гемодинаміки свідчать про незначний вплив рівня АДМА, L-аргініну, метаболітів NO на показники гемодинаміки в дітей при ХЗН без порушення функції нирок. Однак, вплив цих показників на гемодинаміку зростає паралельно погіршенню функції нирок і найбільш виражений цей вплив у дітей з важким та термінальним порушення функції нирок. Це підтверджується підвищенням рівня АДМА в плазмі крові дітей саме цієї групи, що свідчить про можливе прогресування ендотеліальної дисфункції, розвиток якої починається вже при легкому порушенні функції нирок.

### **Література**

1. Іванов Д. Хронічне захворювання нирок у дітей / Д. Іванов, О. Акчурін // *Врачебная практика.* – 2005. – № 2. – С. 27-33.
2. Böger R. H. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a key regulator of nitric oxide synthase / R. H. Böger, P. Vallance, J. P. Cooke // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 4. – P. 1-3.
3. Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography / T. Teerlink, R. J. Nijveldt, S. De Jong, P. A. M. van Leeuwen // *Anal. Biochem.* - 2002. - Vol. 303. - P. 131-137.
4. Lin K.Y. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine dimethylaminohydrolase / K. Y. Lin, A. Ito, T. Asagami // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 987-992.
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. - Vol. 39 (1). – P. 17-31.

### **Кононенко О.В. Гемодинамічні порушення при різних стадіях хронічного захворювання нирок у дітей**

В результаті дослідження виявлено погіршення показників центральної гемодинаміки в дітей з хронічним захворюванням нирок, що свідчить про залучення до патологічного процесу серцево-судинної системи. Встановлено наявність взаємозв'язків рівня асиметричного диметиларгініну та показників центральної гемодинаміки в дітей з даною патологією, що дозволяє припустити можливе погіршення цих показників під впливом даної амінокислоти.

Ключові слова: асиметричний диметиларгінін, центральна гемодинаміка, діти.

### **Кононенко Е.В. Гемодинамические нарушения на разных стадиях хронического заболевания почек у детей**

В результате обследования выявлено ухудшение показателей центральной гемодинамики у детей с хроническим заболеванием почек, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы. Установлено наличие взаимосвязи уровня асиметричного диметиларгинина и показателей центральной гемодинамики у детей с данной патологией, что позволяет предположить возможное усугубление нарушений этих показателей под влиянием данной аминокислоты.

Ключевые слова: асиметричный диметиларгинин, центральная гемодинамика, дети.

### **Kononenko O. The hemodynamic disorders in the different stages of chronic renal disease in children**

Results of the researches displayed aggravation of indices of central hemodynamic in children with chronic renal disease that testified that cardiovascular system was involved in to the pathological process. Asymmetric dimethylarginine level correlates with indices of central hemodynamic in children with renal pathology. That allows to propose probable disorders of these indices under influence of mentioned aminoacid.

Key words: asymmetric dimethylarginine, central hemodynamic, children.