

© Мінакова В. А., 2017

УДК 616.634.15–02.079.

МІНАКОВА В. А.

**РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ (ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА ОКСИДУ АЗОТУ) В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА АЛЬБУМІНУРІЇ У ДІТЕЙ З ЕРИТРОЦИТУРІЄЮ**

V. MINAKOVA

**MARKERS LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION (ENDOTELIN-1 AND NITROGEN OXIDE) IN BLOOD SYROVISTS AND ALBUMINURIA IN CHILDREN WITH ERYTHROCYTURIA**

Дитяча міська клінічна лікарня № 2, м. Дніпро

*Children's City Clinical Hospital № 2, the city of Dnipro***Ключові слова:** еритроцитурія, ендотеліальна дисфункція, ендотелін, оксид азота, альбумінурія, діти.**Key words:** erythrocyturia, endothelial dysfunction, endothelin, nitric oxide, albuminuria, children.**Резюме.** Метою дослідження стало вивчення вмісту ендотеліну-1, оксиду азоту в сироватці крові та альбумінурії у дітей з еритроцитурією, хворих на гематурічну форму гломерулонефриту, спадковий нефрит та дизметаболичну нефропатію.*Матеріали та методи дослідження:* обстежено 158 дітей у віці від 1 до 18 років з хворобами нирок, що мають перебіг з гематурією. Хворі були поділені на 3 клінічні групи: 1 група – гломерулонефрит; 2 група – спадковий нефрит; 3 група – дизметаболична нефропатія. Вивчали рівень ендотеліну, оксиду азоту в сироватці крові, рівень гематурії, альбумінурії в сечі, біохімічні показники крові, швидкість клубочкової фільтрації.*Результати дослідження:* найбільш високий рівень ендотеліну-1 виявлено у хворих на гломерулонефрит –  $0,82 \pm 0,055$  фмоль/мл при діапазоні коливань від 0,10 до 3,2 фмоль/мл, що у 1,3 і 1,5 рази перевищувало середні значення в 2 групі –  $0,64 \pm 0,063$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ) і 3 групі –  $0,54 \pm 0,072$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ). Рівень оксиду азоту зростав у хворих на гломерулонефрит – до  $120,2 \pm 12,3$  мкмоль/л.*Визначення рівня ендотеліну-1, оксиду азоту в сироватці крові та альбумінурії в добовій сечі у дітей з еритроцитурією, хворих на гематурічну форму гломерулонефриту, спадковий нефрит та дизметаболичну нефропатію, дає можливість скласти уявлення про порушення функції ендотелію, що частіше спостеріга-***Мінакова Вікторія Анатоліївна****vika-min68@ukr.net**

ється при гломерулонефриті, а показники ендотеліальної дисфункції можуть використовуватись як маркери важкості та прогресування захворювання.

**Summary.** *The aim of our study was to investigate the levels of endothelin-1 and aside nitrogen in the serum of children with kidney diseases that clinically present with hematuria syndrome.*

*Materials and methods: a total of 158 children aged 1 to 18 years with kidney disease, having a course with hematuria. Patients were divided into 3 groups: group 1 – glomerulonephritis; group 2 – hereditary nephritis; group 3 – dismetabolic nephropathy. It was studied the level of endothelin, nitric oxide in serum, the level of hematuria, AU in urine, blood biochemistry, glomerular filtration.*

*Results: the highest level of ET-1 was detected in patients with glomerulonephritis -  $0,82 \pm 0,055$  fmol/ml, with the variation range from 0.10 to 3.2 fmol/ml, which twice exceeded the mean values in the control group, whereas the growth rate of hereditary nephritis and DN was more moderate ( $0,64 \pm 0,063$  and  $0,54 \pm 0,072$  fmol/ml, respectively). The NO level increased significantly in patients with glomerulonephritis to  $120,2 \pm 12,3$   $\mu$ mol/l.*

*Conclusions. Determining the level of ET-1 and NO in the serum of children with kidney diseases, having a course with hematuria, gives the opportunity to get an idea about the presence of endothelium dysfunction. Indicators of endothelial dysfunction can be used as markers of severity and progression of the disease.*

**ВСТУП.** Еритроцитурія на сучасному етапі залишається однією з самих актуальних проблем в нефрології, зокрема в дитячій. Поширеність захворювань нирок та сечовивідної системи у дітей за останні 5 років зросла з 40 до 56 випадків на 1000 дитячого населення, її частота у дітей становить від 1-4% до 30-35% всіх нефропатій. Нефропатії з еритроцитурією представляють найбільші диференційно-діагностичні труднощі через схожість клінічних проявів, особливо на ранніх стадіях захворювання, мають тенденцію до затяжного та хронічного перебігу та в ряді випадків призводять до хронічної ниркової недостатності [6]. В зв'язку з цим, проведення диференційної діагностики захворювань з еритроцитурією являється важливим в тих випадках, коли вимагається диференційний підхід до діагностики та вибору терапії у даної групи дітей.

Актуальним напрямком являються подальші розробки в пошуках факторів, які впливають на темпи прогресування даних захворювань. В останні роки вивчається рівень альбумінурії, як маркера ураження нирок, її значення полягає у відображенні генералізованого пошкодження ендотелію, що зумовлює ураження таких органів, як серце, судини, нирки [2, 3, 4, 11]. Особливе значення належить неіммунним факторам розвитку та прогресування патології, зокрема з практичної точки зору, важливим є вивчення ролі ендотеліальної дисфункції (ЕД) [7, 9].

Нирки, більш будь-який орган, залежать від функціонального стану судинного ендотелію, в зв'язку з наявністю в них великої кількості пулу ендотеліоцитів, який представляє собою перший бар'єр на шляху ультрафільтрації в капілярах клубочків. За даними дослідників, існує тісний взаємозв'язок порушень ендотеліальної функції, зокрема при гломерулонефритах, не тільки з проліферацією та структурними змінами ендотеліоцитів ниркових мікросудин, а й з склеротичними пошкодженнями клубочків, каналців, стромы нирок. Вважається, що в патогенезі ендотеліальної дисфункції важлива роль належить порушенням

метаболізму ендотеліну-1 та оксиду азоту [12, 13]. Пошкодження ендотелію призводить до дисбалансу між визволенням судинним ендотелієм вазоактивних речовин, зокрема значному підвищенню кількості вазопресорних гормонів, одним з яких є ендотелін-1, та порушенням його взаємодії з оксидом азоту [10, 12, 14].

Більшість робіт по вивченню ендотеліна та оксиду азоту було проведено у хворих з гломерулонефритом, існують поодинокі дослідження функції ендотелію у дітей зі спадковими нефритами (синдром Альпорта, доброякісна сімейна гематурія).

**МЕТОЮ** роботи було вивчення вмісту ендотеліну – 1 (ЕТ-1), оксиду азоту (NO) в сироватці крові та АУ в добовій сечі у дітей з еритроцитурією, хворих на гематурічну форму гломерулонефрита, спадковий нефрит та дизметаболічну нефропатію для диференційної діагностики даних нефропатій.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 158 дітей (91 хлопчик, 67 дівчаток) з еритроцитурією, хворих на гематурічну форму гломерулонефрита, спадковий нефрит та дизметаболічну нефропатію віком від 1 до 18-ти років ( $M \pm m / SD$  –  $11,7 \pm 0,35 / 4,4$  років), які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні дитячої міської лікарні №2 м. Дніпро. Обстежених хворих було поділено на 3 клінічні групи: 1 групу склали хворі на гломерулонефрит (ГН,  $n=103$ ); 2 групу – хворі на спадковий нефрит (СН,  $n=32$ ); 3 групу – пацієнти з дизметаболічною нефропатією (ДН,  $n=23$ ). Серед дітей, хворих на ГН, було 65 (63,1%) хлопчиків і 38 (36,9%) дівчаток, середній вік яких склав ( $M \pm m / SD$ ) –  $13,1 \pm 0,35 / 3,55$  років. В групі хворих на СН було 12 (37,5%) хлопчиків і 20 (62,5%) дівчаток, середній вік –  $8,6 \pm 0,85 / 4,78$  років; в групі хворих на ДН – 14 (60,9%) хлопчиків і 9 (39,1%) дівчаток, середній вік –  $9,4 \pm 0,98 / 4,70$  років. Отже, діти хворі на ГН були старшими за віком порівняно з хворими на СН і ДН ( $p < 0,001$ ).

Визначали рівень гематурії, альбумінурії (АУ) в сечі, біохімічні показники крові, швидкість клу-

бочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою Шварца, всім хворим проведено ультразвукове дослідження нирок та сечовивідних шляхів.

Еритроцитурію визначали при наявності понад 1000 еритроцитів в 1 мл сечі за пробою Нечипоренко. Рівень АУ визначали за допомогою стандартного набору «Альбумін (мікроальбумінурія)» фірми BioSystems, Іспанія, імунотурбодиметричним методом в добовій порції сечі. За норму прийнято вміст альбуміну в сечі до 30 мг/добу. Вміст ЕТ-1 та NO було визначено імуноферментним методом за допомогою діагностичних тест-наборів «Biomedica» ENDOTELIN (1-21), (N – 0,2-0,3 фмоль/мл), та «R&D Systems» Total NO/Nitrite/Nitrate Assay.

Визначення вмісту ЕТ-1 в сироватці крові було проведено 59 дітям, розподіл на групи: 1 група – n=34; 2 група – n=18; 3 група – n=7. Визначення вмісту NO в сироватці крові було проведено 58 дітям розподіл на групи: 1 група – n=34; 2 група – n=16; 3 група – n=8 хворих. Визначення вмісту АУ в добовій сечі було проведено 119 дітям, розподіл на групи: 1 група – n=83; 2 група – n=22; 3 група – n=14.

Статистична обробка даних виконана за допомогою прикладних програм: Microsoft Excel 2010, Statistica 9.0. Перевірку відповідності емпіричних розподілів кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова і Лілієфорса. Дані представлені як середнє значення (M), стандартна похибка ( $\pm m$ ) або стандартне відхилення (SD) для нормального розподілу, і як медіана (Me) з інтерквартильним розкидом ([25%; 75%]) в інших випадках. Вірогідність відмінностей кількісних показників оцінювалась за критеріями Стьюдента (t) або Манна-Уїтні (U), якісних – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), в тому числі з поправкою Йетса. Взаємозв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Згідно отриманим даним, основні клініко-лабораторні характеристики дітей з еритроцитурією, хворих на гематурічну форму гломерулонефриту, спадковий нефрит та дизметаболічну нефропатію представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

## Клініко-лабораторна характеристика обстежених пацієнтів

| Показник                                 |                  | Клінічна група    |                  |                  |
|--|------------------|-------------------|------------------|------------------|
|  |                  | ГН - 1<br>(n=103) | СН - 2<br>(n=32) | ДН - 3<br>(n=23) |
| Вік, роки                                | M $\pm$ m        | 13,1 $\pm$ 0,35   | 8,6 $\pm$ 0,85*  | 9,7 $\pm$ 0,98** |
| Тривалість захворювання, міс             | M $\pm$ m        | 67,8 $\pm$ 4,4    | 72,2 $\pm$ 9,0   | 48,7 $\pm$ 7,8   |
| Кількість еритроцитів, $\times 10^3$ /мл | Me<br>[25%; 75%] | 80 [20; 120]      | 45* [10; 70]     | 4*[1; 20]        |
| Альбумінурія, мг/добу                    | Me<br>[25%; 75%] | 31 [14; 138]      | 27*[14; 92]      | 10,4* [5,6; 29]  |
| ШКФ, мл/хв                               | M $\pm$ m        | 121,3 $\pm$ 2,8   | 113,7 $\pm$ 5,3  | 115,4 $\pm$ 5,7  |
| Креатинін, мкмоль/л                      | M $\pm$ m        | 71,4 $\pm$ 1,8    | 76,8 $\pm$ 5,2   | 66,1 $\pm$ 3,0   |
| Оксалурия, мг/добу                       | M $\pm$ m        | 58,9 $\pm$ 4,0    | 43,9 $\pm$ 4,2   | 63,0 $\pm$ 7,9** |

Примітка: \* –  $p < 0,01$  порівняно з групою хворих на ГН;

Суттєвого зниження ШКФ та порушення азотовидільної функції нирок у пацієнтів усіх груп на момент обстеження не спостерігалось. Помірно і значно виражена оксалурия була характерною для 17 (73,9%) пацієнтів з ДН і 54 (52,4%) хворих з ГН, в той час як при СН підвищена концентрація окса-

латів у сечі відзначалась лише у 9 (28,1%) випадках ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  порівняно з групами ДН і ГН).

Вираженість еритроцитурії у дітей хворих на гломерулонефрит, гематурічну гематурічну форму, хворих на спадковий нефрит та на дизметаболічну нефропатію представлено на рисунку 1.

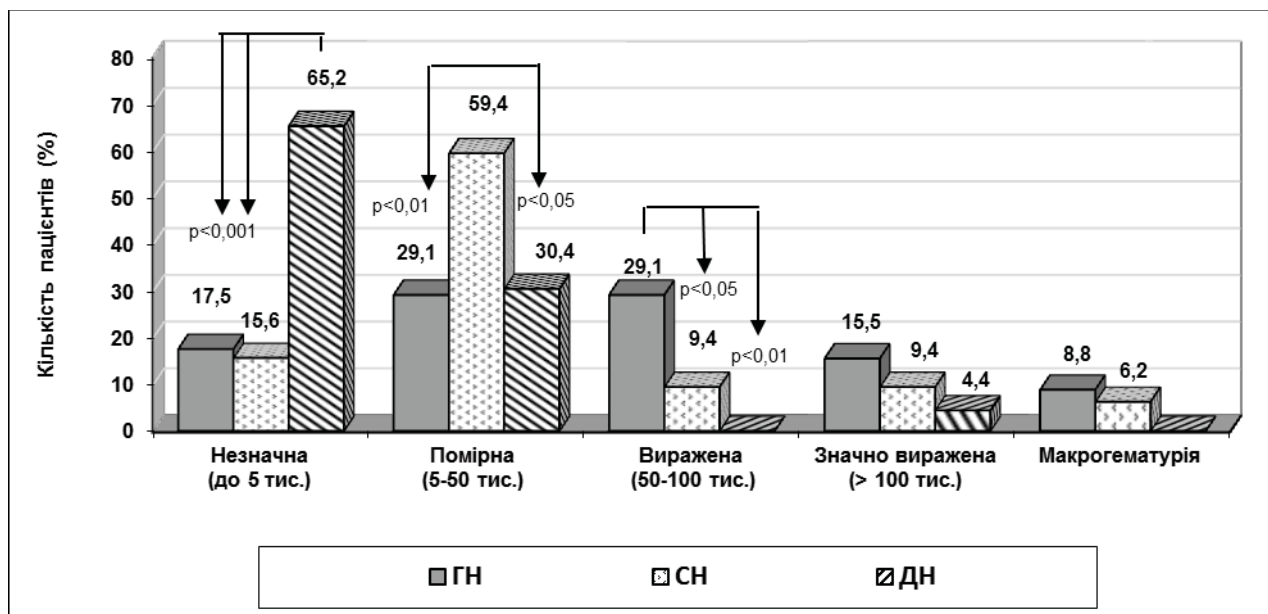


Рис. 1. Вираженість еритроцитурії у обстежених дітей тема: р – рівень значимості відмінностей між групами за критерієм  $\chi^2$ .

Альбумінурія є доведеним високочутливим маркером прогностично несприятливого ураження нирок, а також відображає наявність ендотеліальної дисфункції. Підвищена екскреція альбуміну з сечею (понад 30 мг/добу) реєструвалась у 42 з 83 (50,6%) хворих на ГН, у 10 з 22 (45,5%) хворих на СН і у 2 з 14 (14,3%) пацієнтів з ДН ( $p < 0,05$  порівняно з попередніми групами). Відповідні середні

рівні АУ дорівнювали: у пацієнтів з ГН – 31 [14; 138] мг/л, при СН – 27 [14; 92] мг/л, при ДН – 10,4 [5,6; 29] мг/л (табл. 1).

В загальній групі дітей з еритроцитурією, хворих на ГН, СН та ДН, визначено статистично значущі кореляційні зв'язки між АУ та деякими лабораторними показниками, що представлено на рисунку 2.

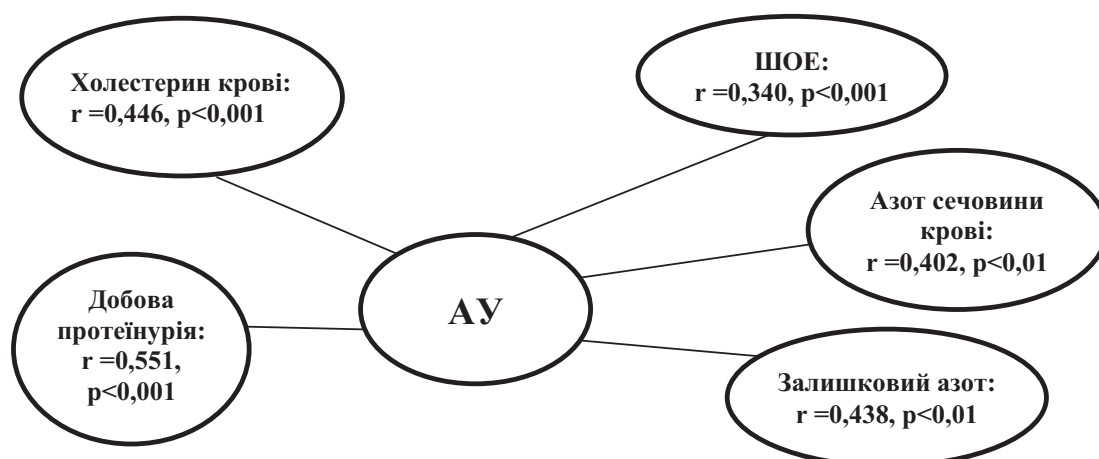


Рис. 2. Кореляційна плеяда зв'язків між рівнем АУ та азотом сечовини сироватки крові, залишковим азотом сироватки крові, ШОЕ, добовою протеїнурією, холестерином крові.

Найбільш високий рівень ЕТ-1 виявлено у хворих на ГН –  $0,82 \pm 0,055$  фмоль/мл при діапазоні коливань від 0,10 до 3,2 фмоль/мл, що у 1,3 і 1,5 рази перевищувало середні значення в групі СН –  $0,64 \pm 0,063$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ) і ДН –  $0,54 \pm 0,072$  фмоль/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Підвищений рівень ЕТ-1 в сироватці крові відзначено у 28 з 34 (82,4%)

хворих на ГН, у 11 з 18 (61,1%) хворих з СН і у 3 з 7 (42,9%) пацієнтів з ДН ( $p < 0,05$ ). Випадки підвищення ЕТ у хворих з ДН, в основному відзначались у дітей старше 12 років, з давністю захворювання понад 3 роки. Отже цей показник можна використовувати як додатковий маркер хронізації або прогресування ГН.

За даними кореляційного аналізу встановлено зв'язки, які представлено кореляційною плеядою на рисунку 3.

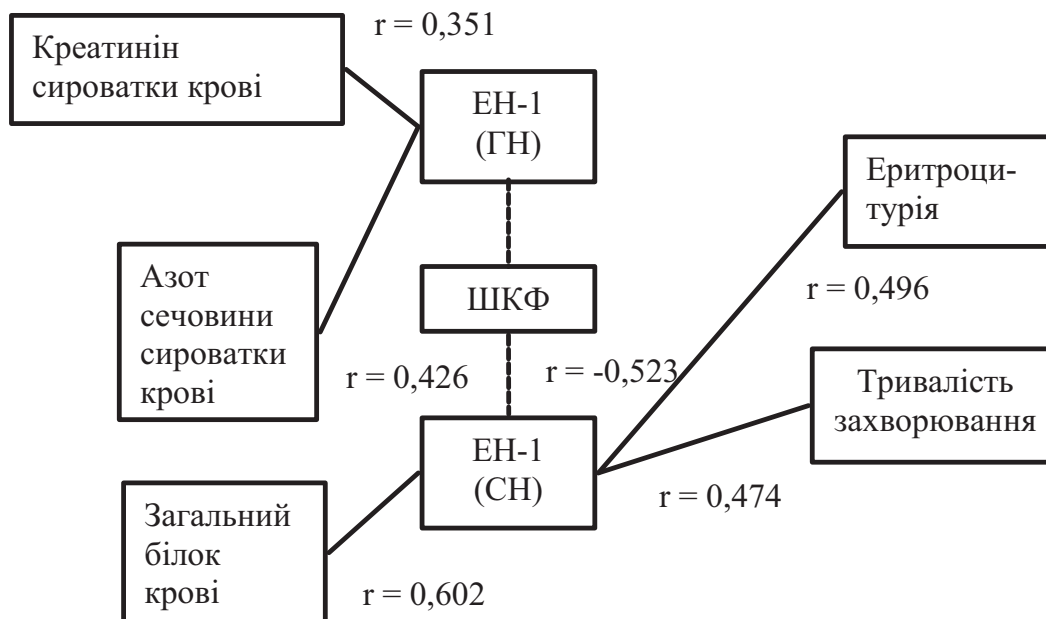


Рис. 3. Кореляційна плеяда зв'язків між рівнем ЕТ-1 та окремими анамнестичними і лабораторними показниками у дітей з еритроцитурією.

Рівень NO зростав до незначних показників у хворих на ГН ( $120,2 \pm 12,3$  мкмоль/л) і СН ( $116,7 \pm 18,1$  мкмоль/л), та зберігався в межах нормальних значень у дітей з ДН ( $104,7 \pm 10,6$  мкмоль/л) (табл. 3). Імовірно, підвищення NO у хворих з ГН та СН відображає вазоконстрикцію, як компенсаторну реакцію в підтриманні ниркової гемодинаміки, а його зниження, можливо свідчить про виснаження компенсаторних можливостей (зрив компенсації), який призводить до прогресування захворювань. Виявлені порушення функції ендотелію характерні для гломерулонефриту та спадкового нефриту, а при дизметаболическій нефропатії не виражені.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, визначення біомаркерів системної і локально-ниркової ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, NO, АУ) має практичне значення в диференційній діагностиці гематурії у дітей.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Дудчак А. П. Оксид азота как маркер риска формирования артериальной гипертензии у детей / А. П. Дудчак // Здоровье ребенка. — 2008. - № 4. - С. 59-64.
2. Дядик А. И. Почка и сердце, сердце и почка: аспекты лечения / А. И. Дядик // Мистецтво лікування. — 2004. - № 2. - С. 36-42.
3. Лавренчук О. В. Микроальбуминурия — один из предикторов прогрессирования пиелонефрита у детей / О. В. Лавренчук, И. В. Багдасарова // Український журнал нефрології та діалізу. — 2012. — Т. 35, № 3. — С. 27–31.
4. Майданник В. Г. Фізіологічна роль оксиду азоту в дитячому організмі / В. Г. Майданник, А. В. Малкоч // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - № 6. - С. 51-57.
5. Майданник В. Г. Гломерулярные болезни почек у детей / В. Г. Майданник. — К. : Знання України, - 2002. — 226 с.
6. Одинец Ю. В. Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите у детей / Ю. В. Одинец, Л. А. Раковская // Украинский терапевтический журнал. — 2007. - № 3. — С. 39-44.
7. Оксид азота при хроническом гломерулонефрите у детей / И. Е. Смирнов, Т. В. Сергеева, А. Г. Кучеренко [и др.] // Педиатрия. — 2002. - № 2. - С. 17-20.
8. Панина И. Ю. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек / И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев // Нефрология. — 2007. — Том. 11, № 4. - С. 28-32.
9. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы) / И.В. Мухин, В. Ю. Николенко, Г. А. Игнатенко // Нефрология. - 2003. — Том. 7, № 1 — С. 41-45.
10. Сіренко Ю. М. Нові можливості визначення мікроальбумінурії в клінічній практиці / Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. — 2010. - № 3 (11). — С. 55–58.
11. Семидоцкая Ж. Д. Роль эндотелина-1 в прогрессировании хронического гломерулонефрита / Ж. Д. Семидоцкая, Е. В. Авдеева // Украинский терапевтический журнал. — 2007 — № 3 - С. 46-49.

12. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей / Комарова О. В., Смирнов И. Е., Кучеренко А. Г. [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2012. - № 5. - С. 23-26.
13. Assessment of urinary endothelin-1 and nitric oxide levels and their relationship with clinical and pathologic types in primary glomerulonephritis / Duan S., Liu F., Luo J., Peng Y. // Yonsei Med. J. – 1999. - Vol. 40. - P. 425-429.
14. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure / Annuk M., Zilmer M., Lind L. [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. - 2001. - № 12. - P. 2747-2750.

*Надійшла до редакції 20.07.2017*

*Прийнята до друку 10.08.2017*