



## Медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції в дітей із хронічним пієлонефритом

For cite: Zdorov' e rebenka. 2018;13(7):659-665. doi: 10.22141/2224-0551.13.7.2018.148919

**Резюме. Актуальність.** Своєчасна й достатня медикаментозна корекція ендотеліальної дисфункції в дітей із хронічним пієлонефритом визначає ефективність запобігання його прогресуванню, покращення серцево-судинного й ниркового прогнозу. **Мета:** вивчення ефективності різних схем медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції в дітей із хронічним пієлонефритом. **Матеріали та методи.** Обстежено 37 дітей віком 11–17 років із хронічним пієлонефритом поза періодом загострення. Перша група (17 пацієнтів) отримувала базисну терапію хронічного пієлонефриту, що включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) еналаприл; друга група (20 пацієнтів) крім стандартної терапії з іАПФ отримувала внутрішньовенну інфузію L-аргініну, а потім його пероральний розчин. **Результати.** У пацієнтів першої групи зареєстровано тенденцію до збільшення без вірогідної відмінності від стану до лікування значень діаметра плечової артерії в спокої ( $2,4 \pm 0,1$  мм), у фазу максимальної вазодилатації ( $2,9 \pm 0,1$  мм). Приріст діаметра плечової артерії після лікування вірогідно збільшився порівняно зі значенням до лікування ( $12,00 \pm 0,39$  мм). Лінійна швидкість кровотоку в стані спокою зменшувалась статистично незначуще ( $146,90 \pm 1,13$  см/с). У пацієнтів другої групи зареєстровано вірогідне збільшення порівняно з вихідним значенням діаметра плечової артерії в спокої ( $2,80 \pm 0,13$  мм) і у фазу максимальної вазодилатації ( $3,40 \pm 0,14$  мм). Приріст діаметра плечової артерії після лікування вірогідно не відрізнявся від фізіологічної норми ( $17,20 \pm 0,41$  мм). Лінійна швидкість кровотоку в стані спокою наближалась до значення в групі контролю без вірогідної різниці ( $141,20 \pm 1,16$  см/с). У цілому покращання функціонального стану ендотелію судин відбулося в групах на 26,9 і 47,8 % відповідно. **Висновки.** У хворих на хронічний пієлонефрит без проявів хронічної ниркової недостатності є ефективною монотерапія іАПФ еналаприлом. Для хворих, які мають прояви хронічної ниркової недостатності I–II ступеня, доцільною є комбінована терапія з L-аргініном.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція; хронічний пієлонефрит; діти; інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; L-аргінін

### Вступ

Важко переоцінити внесок дисфункції ендотелію судин у розвиток і прогресування різноманітних захворювань, включно з патологією нирок [1–4]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) визначає несприятливий перебіг патології нирок і є визнаним винуватцем серцево-судинних порушень, які розвиваються в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) зі значною частотою [4–6]. Корекція ЕД багато в чому визначає ефективність запобігання органним ураженням, покращання серцево-судинного й ниркового прогнозу [5, 7, 8].

Визнаними засобами модуляції ЕД є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) [9–11]. Останнім часом з'являються роботи, присвячені використанню інших засобів, зокрема L-аргініну. Важливо не тільки зменшити вираженість проявів ЕД, але й, наскільки це можливо, сприяти зворотному розвитку ЕД [4, 6, 12, 13].

Вазопротективний, антипроліферативний, антисклеротичний і вазодилаторний ефекти іАПФ забезпечуються ендотеліозалежними реакціями, пов'язаними з властивостями іАПФ [11, 14]. Запобігаючи розщепленню брадикініну, іАПФ приводять

до збільшення кількості останнього в тканинах, а він, у свою чергу, є потужним стимулятором вивільнення ендотеліязалежних розслаблюючих факторів, зокрема оксиду азоту (NO), ендотеліязалежного фактора гіперполяризації й простагліцину [10, 15]. Іншим механізмом впливу іАПФ на ендотеліальну функцію є блокада утворення ангіотензину II, що розглядається як індуктор оксидантного стресу. Вірогідно доведено, що іАПФ покращують ацетилхолін-опосередковану й брадикінін-зумовлену дилатацію артерій різної локалізації [14, 16].

Аргінін — амінокислота, що належить до класу умовно незамінних і може надходити з їжею або синтезуватися в проксимальних каналцях нирки. L-аргінін, як активний донатор NO, відіграє величезну роль у клінічній практиці при різноманітній патології, і в першу чергу при патології нирок і серцево-судинної системи [6, 17]. Аргінін активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії. Важливою щодо усунення ЕД є здатність аргініну пригнічувати синтез ендотеліну-1 й асиметричного диметиларгініну (ДМА): перший є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки, другий — ендогенним стимулятором оксидативного стресу. Оскільки L-аргінін є одним із субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці, у нефрологічній практиці є важливою його властивість здійснювати гіпоамоніємічний ефект шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Отже, L-аргінін є активним і різнобічним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, він чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну й процесів енергозабезпечення.

**Метою дослідження** було вивчення ефективності різних схем медикаментозної корекції порушень судинного ендотелію в дітей із хронічним піелонефритом.

## Матеріали та методи

Нами обстежено 37 дітей віком 11–17 років із хронічним вторинним піелонефритом (ХПН) із проявами хронічної ниркової недостатності (ХНН) 0–II ступеня поза періодом загострення запального процесу, в стадії часткової або повної клініко-лабораторної ремісії. Хворі були розподілені на дві групи: перша (17 дітей) отримувала базисну терапію ХПН, включаючи іАПФ еналаприл. Друга група (20 хворих) крім стандартної терапії з іАПФ отримувала аргініну гідрохлорид. Контрольну групу становили 30 умовно здорових дітей.

Доза еналаприлу титрувалась індивідуально до максимальної дозволеної з урахуванням віку, маси тіла, частоти серцевих скорочень, артеріального тис-

ку (АТ), рівня калію в сироватці крові, індивідуальної переносимості препарату. Пацієнти отримували іАПФ не менше від 6 місяців поспіль із контролем добового моніторингу АТ і електрокардіограми.

Аргініну гідрохлорид хворі на ХПН отримували у вигляді внутрішньовенної інфузії 4,2% розчину: дітям до 12 років — 10 мл/кг/добу, після 12 років — 100 мл 1 раз на день протягом 7 днів. Після проведення довенних інфузій терапію продовжували пероральним розчином, 1 мл якого містить 200 мг L-аргініну аспартату: дітям до 12 років — по 4 мл, після 12 років — по 5 мл (1,0 г) 3–4 рази на день упродовж 8–14 днів.

Контроль вихідного стану й ефективності терапії здійснювали шляхом вимірювання потокозалежної дилатації плечової артерії за даними ультразвукового дослідження. Використовували пробу з реактивною гіперемією, адаптовану для дитячого віку (Патент № 32359 «Спосіб діагностики ендотеліязалежної вазодилатації у дітей», МПК(8): А61В8/00 від 12.05.2008 р., автори Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Мороз Т.С.). Проба з ендотеліязалежною вазодилатацією (ЕЗВД) є неінвазивною, доступною, що значно спрощує й прискорює діагностику ЕД у дітей із різноманітною патологією [18–21].

Проводилось сканування правої плечової артерії на апараті Toshiba Xario (Japan) за допомогою лінійного датчика 7,5 МГц. Враховували вихідні показники артеріального тиску, діаметра плечової артерії (ДПА<sub>1</sub>) і лінійної швидкості кровотоку (ЛШК<sub>1</sub>), потім накачували манжету на 50 мм рт.ст. вище від систолічного АТ пацієнта протягом 1,5–2 хв (час оклюзії залежав від появи болю, поколювання, заніміння пальців). За 30 с до декомпресії вимірювали діаметр плечової артерії (ДПА<sub>2</sub>), через 15 с після декомпресії реєстрували лінійну швидкість кровотоку (ЛШК<sub>2</sub>), через 60 с — діаметр плечової артерії (ДПА<sub>3</sub>). ЕЗВД розраховували за величиною приросту ДПА за формулою:  $\Delta d, \% = 100 (ДПА_3 - ДПА_1) / ДПА_1$ .

Залежно від динаміки ДПА під час проведення проби визначали чотири типи реакції: нормоергічний тип — при збільшенні ДПА на 10–20 %; гіперергічний тип — при збільшенні ДПА на 20–40 %; гіпоергічний тип — при збільшенні ДПА менше від 10 % або за відсутності реакції; парадоксальний тип — при зменшенні ДПА порівняно з вихідним. ЕД діагностували у випадку гіпоергічного або парадоксального типів реакції.

Крім того, визначали кількісні кутозалежні показники: максимальну швидкість кровотоку в систолу, мінімальну швидкість кровотоку в діастолу, усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку.

Статистичну обробку даних, отриманих у дослідженнях, проводили за допомогою прикладних програм Microsoft Office 2010, інтегрованих у системі Windows 7. Вірогідність відмінностей середніх величин перевіряли з використанням параметричного критерію Стьюдента,  $\chi^2$  і критерію Фішера. Відмінності вважалися значущими при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

До проведення лікування в дітей із ХПН були виявлені ознаки ЕД. Зокрема, у хворих на ХПН значення ДПА під час проведення проби з реактивною гіперемією були вірогідно меншими від фізіологічної норми: в стані спокою за показником ДПА<sub>1</sub> ( $2,20 \pm 0,12$  мм;  $p_1 < 0,001$ ), за 30 с до декомпресії за показником ДПА<sub>2</sub> ( $1,80 \pm 0,14$  мм;  $p_1 < 0,05$ ), через 60 с після декомпресії за показником ДПА<sub>3</sub> ( $2,60 \pm 0,17$  мм;  $p_1 < 0,001$ ) (табл. 1).

Виявлено, що приріст ДПА за показником  $\Delta d$  у хворих на ХПН був статистично значуще меншим порівняно з контрольною групою ( $8,2 \pm 0,2$  мм;  $p_1 < 0,001$ ).

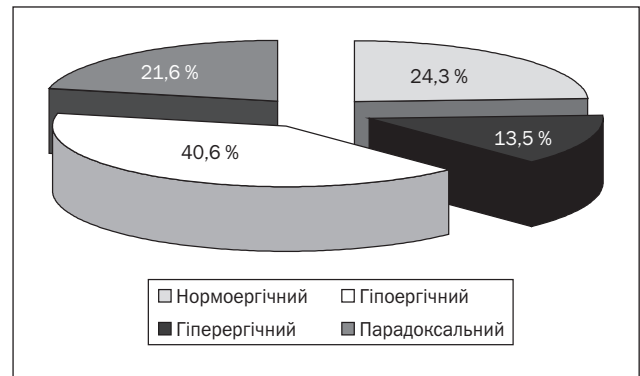
У групі дітей із ХПН лише 37,8 % пацієнтів мали нормо- та гіперергічний типи реакції на пробу з ЕЗВД (рис. 1).

Нормоергічний тип реєструвався у 24,3% хворих ( $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою), гіперергічний тип — у 13,5 % ( $p > 0,05$ ). Тобто більшість пацієнтів мали патологічні варіанти реакції: гіпоергічний тип, що реєструвався в переважній більшості (40,6 % випадків), вірогідно більше порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ), парадоксальний тип — 21,6 % ( $p < 0,05$ ). Це підтверджувало значні порушення балансу вазорегуляторних механізмів у судинному ендотелії цих пацієнтів.

Значення ЛШК<sub>1</sub> у дітей, які мали хронічний запальний процес в нирках, було вірогідно більшим ( $142,10 \pm 1,18$  см/с;  $p < 0,05$ ) за значення в контрольній групі (табл. 2). Через 15 с після декомпресії, у фазі реактивної гіперемії, показник ЛШК<sub>2</sub> у дітей із ХПН, маючи лише тенденцію до збільшення порівняно з вихідним, вірогідно перевищував фізіологічну норму порівняно з групою контролю ( $148,70 \pm 0,14$  см/с;  $p < 0,001$ ).

Виявлені зміни свідчили про наявність ЕД у дітей з ХПН, що характеризувалася переважанням механізмів вазоконстрикції. На думку О.П. Волосовця та співавт. [22], порушення вазодилатації зумовлює зміну вазомоторного тону, міграцію й інфільтрацію лейкоцитів у стінку судини, ріст і проліферацію лейоміоцитів, посилення впливу прокоагулянтних факторів, генерації кисеньвмісних вільних радикалів. Тобто порушення функціонального стану ендотелію в пацієнтів з ХПН впливає на різноманітні патологічні процеси.

Одним із факторів формування ЕД при хронічній хворобі нирок є зниження здатності ендотелію судин синтезувати й вивільняти оксид азоту [6, 12, 13, 23]. NO, утворюючись з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну за участю NO-синтази (NOS), має особливе значення в клінічній патофізіології нирок. Є дані про постійний синтез NO в ендотеліальних і гладком'язових клітинах ниркових судин, мезангіальних і епітеліальних каналцевих кліти-



**Рисунок 1.** Типи реакції на пробу з ендотелійзалежною вазодилатацією в дітей із хронічним пієлонефритом до лікування

**Таблиця 1.** Динаміка діаметра плечової артерії в дітей із хронічним пієлонефритом до лікування

Показник		Група з ХПН (n = 37)	Контрольна група (n = 30)
Діаметр плечової артерії, мм	У стані спокою, ДПА <sub>1</sub>	$2,20 \pm 0,12$ $p < 0,001$	$3,10 \pm 0,16$
	За 30 с до декомпресії, ДПА <sub>2</sub>	$1,80 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$2,30 \pm 0,13$
	Через 60 с після декомпресії, ДПА <sub>3</sub>	$2,60 \pm 0,17$ $p < 0,001$	$3,70 \pm 0,11$
Приріст ДПА, $\Delta d$ , %		$8,20 \pm 0,20$ $p < 0,001$	$18,40 \pm 0,46$

Примітка:  $p$  — відмінність від показників контрольної групи.

**Таблиця 2.** Динаміка показника лінійної швидкості кровотоку в дітей із хронічним пієлонефритом

Показник		Група з ХПН (n = 37)	Контрольна група (n = 30)
Лінійна швидкість кровотоку, см/с	У стані спокою, ЛШК <sub>1</sub>	$137,40 \pm 2,12$	$142,60 \pm 1,18$ $p < 0,05$
	Через 15 с після декомпресії, ЛШК <sub>2</sub>	$105,20 \pm 1,19$	$148,70 \pm 0,14$ $p < 0,001$

Примітка:  $p$  — відмінність від показників контрольної групи.

нах, завдяки чому він відіграє важливу роль у регуляції ниркового кровотоку, екскреторної функції нирок, тубулогломерулярного балансу [24, 25]. Ці ефекти частково реалізуються шляхом взаємодії NO з ренін-ангіотензиною системою й іншими біорегуляторами функцій нирок.

Одним із механізмів дефіциту NO є обмеження доступності L-аргініну внаслідок зниження його синтезу в нирках або порушення транспорту в клітину, порушення ниркової тубулярної регенерації аргініну, утилізація аргініну аргіназою [2, 6, 13, 24–26]. Низький рівень сироваткового аргініну та його диметилітичних похідних може сприяти розвитку і/або прогресуванню ХХН у дітей [27]. Крім того, накопичення кінцевих продуктів глікозування при прогресуванні ХХН знижує доступ NO до його мішеней [23, 24].

Наявність запального процесу в нирках на тлі оксидантного стресу спричиняє інактивацію NO активними формами кисню (reactive oxygen species — ROS), що не тільки призводить до втрати вазодилаторних, антиагрегаційних, антиадгезивних ефектів NO, але і створює умови для реалізації цитотоксичних властивостей NO і подальшого пошкодження ниркової тканини [3, 6, 12, 24, 28].

При ЕД спостерігається кореляція між рівнем загальної продукції NO та концентрацією в плазмі крові асиметричного диметиларгініну — ендогенного інгібітору NO-синтази, що запобігає перетворенню аргініну в цитрулін, тобто порушує синтез NO [2, 13, 15]. Підвищений рівень симетричного ДМА у сироватці сильно корелює з порушеною функцією нирок у дітей і може розглядатися як предиктор погіршення функції нирок і прогресування ХХН [26].

Під час застосування різних схем лікування пацієнтів із ХПН ми отримали динаміку, яка в обох групах дещо відрізнялась (табл. 3).

У стані спокою значення ДПА<sub>1</sub> у 1-й групі становило  $2,4 \pm 0,1$  мм ( $p > 0,05$ ), маючи лише тенденцію до збільшення порівняно з вихідним станом до лікування, на той час як у 2-й групі ДПА<sub>1</sub> вірогідно збільшувався ( $2,80 \pm 0,13$  мм;  $p > 0,05$ ).

Значення ДПА<sub>2</sub> в обох групах після лікування нормалізувалися й не мали вірогідної відмінності з показниками групи контролю ( $p > 0,05$ ).

Динаміка значень показника ДПА<sub>3</sub> у групах відрізнялася: у 1-й групі вона було недостатньою, значення ДПА<sub>3</sub> вірогідно не відрізнялось від показника до лікування ( $2,9 \pm 0,1$  мм;  $p > 0,05$ ). На відміну від 1-ї групи, у 2-й групі спостерігалась більш значна динаміка, і значення показника ДПА<sub>3</sub> у цій групі було статистично значуще більшим, ніж вихідне значення, але не мало вірогідної відмінності від значення в контрольній групі ( $3,40 \pm 0,14$  мм;  $p_2 > 0,05$ ). Більш значна позитивна динаміка лікування пацієнтів 2-ї групи пояснюється впливом L-аргініну, що має цілу низку ефектів. Додавання аргініну відновлювало продукцію NO, покращувало функцію нирок і зменшувало запалення, знижувало індуковане асиметричним диметиларгініном інгібування синтезу NO, покращуючи функцію ендотелію [2].

Приріст ДПА за показником  $\Delta d$  демонстрував позитивні зміни в обох групах під час лікування, при цьому динаміка у 2-й групі була більш істотною: реєструвався приріст ДПА, що вірогідно не відрізнявся від групи контролю ( $17,20 \pm 0,41$  мм;  $p_1 > 0,05$ ). О.В. Курята та Є.О. Фролова [29] зареєстрували у хворих на ХХН II–III стадії, які отримували L-аргінін, покращення ендотеліальної функції судин за показником ЕЗВД на 56,6 %. У 1-й групі, хоча показник  $\Delta d$  і збільшився вірогідно порівняно зі значенням до лікування, приріст ДПА був вірогідно меншим порівняно з контролем ( $12,00 \pm 0,39$ ;  $p_1 < 0,001$ ).

**Таблиця 3. Динаміка діаметра плечової артерії в дітей із хронічним пієлонефритом після лікування**

Показник		Група з ХПН до лікування (n = 37)	1-ша група (n = 17)	2-га група (n = 20)	Контрольна група (n = 30)
Діаметр плечової артерії, мм	У стані спокою, ДПА <sub>1</sub>	$2,20 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$	$2,4 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$2,80 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	$3,10 \pm 0,16$
	За 30 с до декомпресії, ДПА <sub>2</sub>	$1,80 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$	$2,20 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$2,40 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	$2,30 \pm 0,13$
	Через 60 с після декомпресії, ДПА <sub>3</sub>	$2,60 \pm 0,17$ $p_1 < 0,001$	$2,9 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$3,40 \pm 0,16$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	$3,70 \pm 0,11$
Приріст ДПА, $\Delta d$ , %		$8,2 \pm 0,2$ $p_1 < 0,001$	$12,00 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$17,20 \pm 0,41$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$18,40 \pm 0,46$

**Примітки:**  $p_1$  — відмінність від показників контрольної групи;  $p_2$  — відмінність показників до та після лікування;  $p_3$  — відмінність результатів різних схем лікування.



Динаміка розподілу варіантів реакції на пробу з ЕЗВД у дітей із хронічним пієлонефритом у процесі лікування була такою (табл. 4).

У 1-й групі більше ніж у 2 рази збільшилась кількість випадків з нормоергічним, гіперергічним варіантом реакції на пробу з ЕЗВД. Зміни відбувалися в основному за рахунок зменшення випадків парадоксального варіанту й меншою мірою — гіпоергічного. Проте результати не були статистично значущими порівняно з показниками до лікування, і жоден варіант не мав з ними вірогідної відмінності. У цілому позитивні зміни відбулися в 26,9 % випадків.

У пацієнтів 2-ї групи динаміка була більш ваговою, позитивні зміни відбувалися за рахунок вірогідного збільшення нормоергічного варіанту реакції на пробу з ЕЗВД порівняно зі станом до лікування ( $p < 0,05$ ). Частота гіпоергічного варіанту реакції на пробу з ЕЗВД наближалась до значень у контрольній групі й не мала вірогідної відмінності від них ( $p > 0,05$ ). Порівняно з вихідним станом реєструвалось зменшення у 2,7 рази частоти гіпоергіч-

ного варіанту. Після лікування не було зареєстровано жодного випадку парадоксального варіанту реакції на пробу з ЕЗВД. У цілому позитивні зміни в цій групі відбулися в 47,8 % пацієнтів, що більше ніж у 2 рази перевищувало ефективність лікування в 1-й групі.

Аналізуючи ефективність різних схем терапії, ми дійшли висновку, що лікування монопрепаратом іАПФ еналаприлом було ефективним у хворих на ХПН, які не мали проявів ХНН. Комбінована терапія з додаванням L-аргініну була доцільна у хворих, які мали прояви ХНН I–II ступеня.

Динаміка значень показника ЛШК<sub>1</sub> у пацієнтів відповідала динаміці значень ДПА<sub>1</sub>: у відповідь на зменшення вазоконстрикції під час лікування швидкість кровотоку зростала (табл. 5).

У 1-й групі зміни були вірогідно значущими порівняно з групою контролю, проте реєструвалась тенденція до покращення ( $146,90 \pm 1,13$  см/с,  $p_1 < 0,05$ ). У 2-й групі динаміка ЛШК<sub>1</sub> була більш ваговою, значення наближались до показника групи контролю, вірогідно не відрізняючись від нього

**Таблиця 4. Розподіл варіантів реакції на пробу з ендотелійзалежною вазодилатацією в дітей із хронічним пієлонефритом після лікування, n (%)**

Варіант реакції	Діти з ХПН до лікування (n = 37)	1-ша група (n = 17)	2-га група (n = 20)	Контрольна група (n = 30)
Нормоергічний	9 (24,3) $p_1 < 0,05$	9 (52,9) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	13 (65) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	23 (76,7)
Гіперергічний	5 (13,5) $p_1 < 0,05$	2 (11,8) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	4 (20) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	7 (23,3)
Гіпоергічний	15 (40,6) $p_1 > 0,05$	4 (23,5) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3 (15) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	–
Парадоксальний	8 (21,6) $p_1 < 0,05$	2 (11,8) $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	–	–

**Примітки:**  $p_1$  — відмінність від контрольної групи;  $p_2$  — відмінність показників до та після лікування;  $p_3$  — відмінність результатів різних схем лікування.

**Таблиця 5. Динаміка показника лінійної швидкості кровотоку в дітей із пієлонефритом після лікування**

Показник лінійної швидкості кровотоку, см/с	Група з ХПН до лікування (n = 37)	1-ша група (n = 17)	2-га група (n = 20)	Контрольна група (n = 30)
ЛШК <sub>1</sub>	$148,70 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$	$146,90 \pm 1,13$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$141,20 \pm 1,16$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	$137,40 \pm 2,12$
ЛШК <sub>2</sub>	$142,60 \pm 1,18$ $p_1 < 0,001$	$127,30 \pm 0,26$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$112,60 \pm 1,11$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	$105,20 \pm 1,19$

**Примітки:**  $p_1$  — відмінність від показників контрольної групи;  $p_2$  — відмінність показників до та після лікування;  $p_3$  — відмінність результатів різних схем лікування.

( $141,20 \pm 1,16$  см/с,  $p_1 > 0,05$ ). ЛШК<sub>1</sub> у цій групі вірогідно значуще зменшувалася порівняно зі станом до лікування й показником 1-ї групи. Динаміка показника ЛШК<sub>2</sub> в обох групах була позитивною, але вірогідно не значущою ( $127,30 \pm 0,26$  — у 1-й і  $112,60 \pm 1,11$  — у 2-й групах, в обох випадках  $p_1 < 0,001$ ). Проте значення показника ЛШК<sub>2</sub> у 2-й групі було вірогідно меншим порівняно зі значенням ЛШК<sub>2</sub> у 1-й групі,  $p_3 < 0,001$ .

## Висновки

1. Період ремісії хронічного пієлонефриту у 62,2 % хворих супроводжується ознаками ендотеліальної дисфункції, яка характеризується перевагою активності факторів вазоконстрикції, що є ризик-фактором несприятливого перебігу хронічної хвороби нирок із розвитком і прогресуванням хронічної ниркової недостатності, формуванням ускладнень із боку серцево-судинної системи.

2. Використання схем лікування з включенням до базисної терапії еналаприлу або еналаприлу з внутрішньовенною інфузією аргініну гідрохлориду з подальшим переходом на пероральний прийом у комплексній терапії дітей із хронічним пієлонефритом дозволяє здійснити диференційований підхід.

3. У хворих на хронічний пієлонефрит без проявів хронічної ниркової недостатності ефективною є монотерапія іАПФ еналаприлом, а у хворих, які мають прояви хронічної ниркової недостатності I–II ступеня, доцільно використовувати комбіновану терапію еналаприлом із L-аргініном.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Abaturov AE, Volosovets AP, Borisova TP. The antioxidant system of the respiratory tract. the intracellular antioxidant protection in the respiratory tract (part 4). *Zdorov'ye rebenka*. 2016;(76):94-100. doi: 10.22141/2224-0551.8.76.2016.90832. (in Russian).
2. Babushkina AV. L-arginine in terms of evidence-based medicine. *Ukrainian medical journal*. 2009;(6)74:43-48. (in Russian).
3. Berezhniy VV, Romankevych IV. The study of the functional state of the endothelium via a complex of markers with reactive hyperemia. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;(74):112-116. (in Ukrainian).
4. Volosovets AP, Kryvopustov SP, Moroz TS, Dosenko VJe. Endothelial dysfunction as a systemic pathology in children. *Zdorov'ya Ukrainy. Pediatrija*. 2011;(17):48-49. (in Ukrainian).
5. Dzugkoev SG, Mozhayeva IV, Takoeva EA, Dzugkoeva FS, Marghieva OI. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects of correction. *Fundamental research*. 2014;(4-1):198-204. (in Russian).
6. Zharinova VYu. Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem. *Krovoobig i gomeostaz*. 2015;(1-2):9-14. (in Russian).
7. Zahorodnyi MI, Svintsitskiy IA. Endothelial dysfunction in hypertension: current views on the causes and pathogenetic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies. *Praktykujuchyj likar*. 2013;(6):17-27. (in Ukrainian).
8. Kvashnina LV, Ignatova TB. Prophylaxis of disturbances of endothelial function within the children during transition from health to a syndrome of vegetative dysfunction. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;(77):16-24. doi: 10.15574/SP.2016.77.16. (in Ukrainian).
9. Kuryata OV, Frolova JeO. Application of the infusion form of L-arginine in the complex treatment of patients with chronic kidney disease II and III degrees in combination with ischemic heart disease. *Klinichni ta eksperymental'ni doslidzhennja*. 2012;(3):235-238. (in Ukrainian).
10. Oksenyuk OS, Kalmykova YuA, Smirnova OB, Pasechnik DG. The role of oxidative stress in the development of chronic kidney disease and methods for its evaluation. *Zurnal fundamental'noj medicyny i biologii*. 2016;(1):15-24. (in Russian).
11. Pertseva NO. Dynamics of endothelial dysfunction, nephropathic and dyslipidemic disorders in patients with insufficient glycemic compensation of type 2 diabetes mellitus during 1 year of application of angiotensin II receptor antagonists for hypertension correction. *Medicni perspektivi*. 2014;19(4):89-97. (in Ukrainian).
12. Protopopov AA, Nesterenko OV, Borodulin VB, Shevchenko OV. Hyperhomocysteinemia as a predictor of chronic pyelonephritis progression. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2013;(6):33-36. (in Russian).
13. Topchii II, Kiriienko AN, Bondar TN, Lesovaja AV, Schenyavskaya EN. Lipid peroxidation and nitric oxide metabolism at patients with chronic kidney disease in the dynamics of treatment. *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*. 2012;(1):3-8. (in Russian).
14. Chernyavskaya TK. Modern approaches to the diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Lechebnoe delo*. 2013;(2):118-130. (in Russian).
15. Aldámiz-Echevarría L, Andrade F. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11288-311. doi: 10.3390/ijms130911288.
16. Chen J, Hamm LL, Mohler ER, et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0132047. doi: 10.1371/journal.pone.0132047.
17. Drożdż D, Łątka M, Drożdż T, Sztęfko K, Kwinta P. Thrombomodulin as a New Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease in Children. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Feb 28;2018:1619293. doi: 10.1155/2018/1619293.
18. El-Sadek AE, Behery EG, Azab AA, et al. Arginine dimethylation products in pediatric patients with chronic kidney disease. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jun 2;9:22-7. doi: 10.1016/j.amsu.2016.05.017.
19. Fliser D, Wiecek A, Suleymanlar G, et al. The dysfunctional endothelium in CKD and in cardiovascular disease: mapping the origin(s) of cardiovascular problems in CKD and of kidney disease in cardiovascular conditions for a research agenda. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2011 Jun;1(1):6-9.
20. Goligorsky MS. Pathogenesis of endothelial cell dysfunction in chronic kidney disease: a retrospective and what the future may hold. *Kidney Res Clin Pract*. 2015 Jun;34(2):76-82. doi: 10.1016/j.krcp.2015.05.003.
21. Higashi Y. Assessment of endothelial function. History, methodological aspects, and clinical perspectives. *Int Heart J*. 2015;56(2):125-34. doi: 10.1536/ihj.14-385.
22. Martens CR, Kirkman DL, Edwards DG. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016 Jan;44(1):12-9. doi: 10.1249/JES.0000000000000065.
23. Popolo A, Adesso S, Pinto A, Autore G, Marzocco S. L-Arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease. *Amino Acids*. 2014 Oct;46(10):2271-86. doi: 10.1007/s00726-014-1825-9.
24. Reddy YS, Kiranmayi VS, Bitla AR, Krishna GS, Rao PV, Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease.

*Indian J Nephrol.* 2015 Sep-Oct;25(5):287-91. doi: 10.4103/0971-4065.147376.

25. Si D, Ni L, Wang Y, Liu J, Yang J, Yang P. A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 May 4;18(1):81. doi: 10.1186/s12872-018-0821-5.

26. Shahin Y, Khan JA, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2011; 216(1):7-16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.044.

27. Tomasoni L, Sitia S, Borghi C, et al. Effects of treatment strategy on endothelial function. *Autoimmun Rev.* 2010 Oct;9(12):840-4. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.017.

28. Tian J, Niu L, An X. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients. *Exp Ther Med.* 2017 Nov;14(5):4615-4619. doi: 10.3892/etm.2017.5117.

29. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012 Feb;81(4):351-62. doi: 10.1038/ki.2011.380.

Отримано 22.09.2018 ■

Вакуленко Л.И.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

### Медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у детей с хроническим пиелонефритом

**Резюме. Актуальность.** Своевременная и достаточная медикаментозная коррекция эндотелиальной дисфункции у детей с хроническим пиелонефритом определяет эффективность предупреждения его прогрессирования, улучшает сердечно-сосудистый и почечный прогноз. **Цель:** изучение эффективности различных схем медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции у детей с хроническим пиелонефритом. **Материалы и методы.** Обследовано 37 детей в возрасте 11–17 лет с хроническим пиелонефритом вне периода обострения. Первая группа (17 пациентов) получала базисную терапию, включая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприл; вторая группа (20 пациентов) помимо стандартной терапии с иАПФ получала инфузию L-аргинина, а потом его пероральный раствор. **Результаты.** У пациентов первой группы зарегистрирована тенденция к увеличению без достоверного отличия от состояния до лечения значений диаметра плечевой артерии в покое ( $2,4 \pm 0,1$  мм), в фазу максимальной вазодилатации ( $2,9 \pm 0,1$  мм). Прирост диаметра плечевой артерии достоверно увеличился по сравнению со значением до лечения ( $12,00 \pm 0,39$  мм).

Линейная скорость кровотока в состоянии покоя уменьшалась статистически незначимо ( $146,90 \pm 1,13$  см/с). У пациентов второй группы зарегистрировано достоверное увеличение по сравнению с исходным значением диаметра плечевой артерии в покое ( $2,80 \pm 0,13$  мм) и в фазу максимальной вазодилатации ( $3,40 \pm 0,14$  мм). Прирост диаметра плечевой артерии после лечения достоверно не отличался от физиологической нормы ( $17,20 \pm 0,41$  мм). Линейная скорость кровотока в покое приближалась к значению в группе контроля без достоверной разницы ( $141,20 \pm 1,16$  см/с). В целом проявления эндотелиальной дисфункции уменьшились на 26,9 и 47,8 % в первой и второй группе соответственно. **Выводы.** У больных хроническим пиелонефритом без проявлений хронической почечной недостаточности эффективна монотерапия иАПФ эналаприлом. Для больных, имеющих проявления хронической почечной недостаточности I–II степени, целесообразна комбинированная терапия с L-аргинином.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция; хронический пиелонефрит; дети; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; L-аргинин

L.I. Vakulenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Drug correction of endothelial dysfunction in children with chronic pyelonephritis

**Abstract. Background.** Timely and sufficient drug correction of endothelial dysfunction in children with chronic pyelonephritis determines the effectiveness of preventing its progression, improves cardiovascular and renal prognosis. The purpose of the study was to examine the effectiveness of various regimens of drug correction for endothelial dysfunction in children with chronic pyelonephritis. **Materials and methods.** Thirty seven children aged 11–17 years with non-acute chronic pyelonephritis were examined. Thus, the first group of 17 patients received baseline therapy of chronic pyelonephritis, including angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor enalapril; the second group of 20 patients in addition to standard therapy with ACE inhibitor received the intravenous infusion of L-arginine and then took its oral solution. **Results.** Patients in the first group had a tendency to increase in the diameter of the brachial artery at rest ( $2.4 \pm 0.1$  mm), in the phase of maximal vasodilation ( $2.9 \pm 0.1$  mm), without a significant difference from the state before the treatment. An increment of the brachial artery diameter after the treatment had significantly increased in comparison with the level before the treatment ( $12.00 \pm 0.39$  mm).

Moreover, the reduction of linear blood flow velocity at rest was not statistically significant ( $146.90 \pm 1.13$  cm/s). In the second group, there was a significant increase in the brachial artery diameter at rest ( $2.80 \pm 0.13$  mm) and in the phase of maximal vasodilation ( $3.40 \pm 0.14$  mm) as compared to the baseline. Meanwhile, an increase in the brachial artery diameter after treatment was not significantly different from the physiological norm ( $17.20 \pm 0.41$  mm). The linear blood flow velocity at rest was close to the value in the control group, with no significant difference ( $141.20 \pm 1.16$  cm/s). In general, the manifestations of endothelial dysfunction decreased by 26.9 and 47.8 % in the first and second groups, respectively. **Conclusions.** In patients with chronic pyelonephritis without manifestations of chronic renal failure, monotherapy with ACE inhibitor enalapril is effective. In patients with manifestations of chronic renal failure degree I–II, it is advisable to use combined therapy with L-arginine.

**Keywords:** endothelial dysfunction; chronic pyelonephritis; children; angiotensin-converting enzyme inhibitors; L-arginine