

О.О. Pira

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ВМІСТУ АЛЬДОСТЕРОНУ У СЕЧІ ТА ЙОГО АКТИВНОСТІ У ДІТЕЙ РАНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ВІКУ

Харківський національний медичний університет, Харків

ВСТУП

Численні епідеміологічні та експериментальні дослідження присвячено вивченню так званого феномену "пренатального програмування хронічних хвороб у дорослих" [1]. Було показано, що хронічні захворювання нирок, артеріальну гіпертензію у дорослих пов'язано з незрілістю ниркової тканини у дітей із низькою масою тіла на час народження, зміною експресії глюкокортикоїдних і мінералокортикоїдних рецепторів нирки починаючи з внутрішньоутробного періоду життя під дією несприятливих перинатальних чинників тощо [2-4].

У доношеної здорової дитини в неонатальний період життя спостерігається знижена чутливість нирок до альдостерону та, отже, ослаблена регуляція водно-сольового обміну [5]. Це стосується також і передчасно народжених дітей, які на тлі високого рівня альдостерону в крові мають гіперкаліємію, більшу за таку у доношених дітей [6, 7]. Тому дитина, яка народилася недоношеною, має ризик розвитку артеріальної гіпертензії в майбутньому, оскільки високий вміст альдостерону та калію ремоделює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему [2, 8]. Дуже складною є також корекція порушень водно-сольового обміну у передчасно народжених дітей, надто у глибоко недоношених [9, 10].

У праці Bayard F. et al. (1970) показано, що альдостерон надходить до плоду від матері через плацентарний бар'єр [11]. Але рівень альдостерону в крові пуповини вищий, ніж у крові матері, внаслідок того, що фетальна зона кори надниркових залоз плода синтезує альдостерон самостійно, оскільки вже з 13-го тижня гестації має місце експресія гена альдостерон-синтетази [12-14].

Основним механізмом дії альдостерону є посилення реабсорбції натрію шляхом зв'язування з мінералокортикоїдними рецепторами клітин дистальних каналців нефрона та подальшою активацією епітеліальних натрієвих каналців, Na-K-АТФ-ази та аквапорину 2 [15-17]. До

системи регуляції рівня альдостерону входять каліємія, ренін-ангіотензинова система, адренкортикотропний гормон, дофамін та ангіотензин-перетворюючий фермент. Механізми регуляції альдостерону в неонатальний період ще остаточно не з'ясовано [6, 7, 12]. У ранній неонатальний період життя людини спостерігається фізіологічна втрата маси тіла, одним із механізмів якої є зменшення об'єму екстрацелюлярної рідини як результат зниження чутливості тубулярного апарату нирок до альдостерону [18]. Механізм зниження чутливості нирок до альдостерону після народження дитини можна пояснити тим, що внутрішньоутробно функцію доставки електролітів і функцію нирок виконувала плацента, тому дитина не потребувала розвинутої системи контролю електролітного балансу, який здійснюється протягом позаутробного життя людини нирками.

З огляду на зростання відсотка передчасно народжених дітей в Україні важливим є розуміння основних патогенетичних ланок розвитку у них порушень регуляції водно-електролітного обміну, що стане підґрунтям для розробки нових терапевтичних підходів до лікування цього контингенту дітей [10, 12]. Роль визначення активності альдостерону у новонароджених відображено лише у поодиноких працях. Не вивченими залишаються питання взаємодії дофаміну та альдостерону у новонароджених. Цікавою з нашої точки зору є робота Martinerie L. et al., в якій у 48 доношених здорових дітей авторами встановлено діагностичну цінність оцінки активності альдостерону у новонароджених у сечі, а не у крові [12]. Оцінка вмісту альдостерону у сечі новонароджених має проводитися з урахуванням клінічних даних, оскільки у новонароджених, надто недоношених, під дією різноманітних перинатальних чинників можуть розвиватися критичні стани з перерозподілом рідини та ішемією ниркової тканини.

Мета дослідження – провести клінічну оцінку рівня альдостерону та його активності у но-

вонароджених із різною масою тіла на час народження у ранній неонатальний період.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Рівні екскреції альдостерону, дофаміну, калію, натрію у перші 168 годин життя визначали у 80 новонароджених, які народилися у КЗ ОЗ "Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф" м. Харкова протягом 2008-2010 років. Проводили колекцію сечі за добу за допомогою сечових катетерів і сечоприймачів із підрахунком добового діурезу. Маса тіла на час народження дітей складала: Me – 1800,0 г (min – 700,0; max – 4200,0); гестаційний вік: Me – 32 тижні (min – 23, max – 42). Визначення рівня альдостерону, дофаміну, вільного кортизолу в сечі у новонароджених проводили імуноферментним методом за допомогою аналізатора "Labline-90" (Австрія) з використанням тест-систем фірм Diagnostic Biochem Canada Inc. (Канада), IDL International (Німеччина), DiaMetra (Італія). Визначення вмісту натрію та калію у сечі проводили фотометричним методом на біохімічному аналізаторі "Labline-80" (Австрія) з використанням тест-систем ТОВ НВП "Фелісит-Діагностика" (Україна).

Для вибірок із розподілом, що не відповідали закону Гаусса, визначали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Для порівняння двох вибірок – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). Порівнюючи вибіркові частки, використовували метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію. Різницю параметрів вважали статистично значущою за $p < 0,05$. Для множинного порівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса H для непараметричного дисперсійного аналізу (KW ANOVA by Ranks), відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні (за $\hat{p} = p/k$, де k – кількість парних порівнянь). Оцінку зв'язку між рядами показників проводили за допомогою методів рангової кореляції Спірмена (r) і рівняння лінійної регресії. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету STATISTICA 7.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Новонароджених розподілили за ваговими категоріями: 1-а група (n=9) – діти з масою тіла на час народження <999 г, 2-а група (n=15) –

1000-1499 г, 3-я група (n=22) – 1500-1999 г, 4-а група (n=17) – 2000-2499 г і 5-а група (n=17) – понад 2500 г (KW ANOVA by Ranks: H=75,26, $p=0,0000$; MW: $p_{1-2}=0,000$; $p_{1-3}=0,000$; $p_{1-4}=0,0000$; $p_{1-5}=0,000$; $p_{2-3}=0,000$; $p_{2-4}=0,0000$; $p_{2-5}=0,0000$; $p_{3-4}=0,0000$; $p_{3-5}=0,000$; $p_{4-5}=0,000$). Зрозумілим є такий факт: що нижчу масу тіла на час народження має дитина, то частіше у неї виникають критичні стани та несприятливий перебіг неонатального періоду життя. Так, тяжка асфіксія значуще частіше на час народження була у передчасно народжених: у 100% дітей 1-ї групи, у 27% дітей 2-ї групи, у 23% дітей 3-ї групи ($p_{1-2}=0,0024$; $p_{1-3}=0,0006$; $p_{1-4}=0,0001$; $p_{1-5}=0,0023$; $p_{2-4}=0,038$). Серед 17 доношених новонароджених, які склали 5-у групу, тяжка асфіксія мала місце у 29% випадків ($p_{4-5}=0,029$). Респіраторні розлади відбувалися в усіх немовлят 1-ї та 2-ї групи, у 77% випадків у 3-й групі, у 47% немовлят 4-ї групи та у 53% немовлят 5-ї групи ($p_{1-4}=0,0142$; $p_{1-5}=0,0239$; $p_{2-4}=0,029$; $p_{2-5}=0,0056$). Через тяжкість перинатальної патології 16,25% немовлят померли у ранній неонатальний період. Вміст альдостерону, дофаміну, калію та натрію у добовій сечі новонароджених дітей різних вагових категорій наведено у таблиці 1.

Незважаючи на різні рівні вмісту у фіксованому об'ємі добової сечі альдостерону, дофаміну, калію, натрію, статистично значущих відмінностей у дітей із різною масою тіла на час народження у перші дні життя нами не отримано. Тому ми провели кореляційний і регресійний аналіз між показниками, які досліджували у сечі (рис. 1).

Результати статистичного аналізу продемонстрували пряму кореляційну взаємозалежність вмісту альдостерону, калію та вільного кортизолу у сечі, та зворотну кореляційну залежність альдостерону та дофаміну й натрію. Дані про зворотній кореляційний зв'язок між секрецією альдостерону та натрію дозволяють зробити висновок щодо відносної нечутливості ниркової тканини до альдостерону у новонароджених і співпадають із результатами французьких дослідників [12]. Але нас зацікавило питання подібних взаємозв'язків у дітей із різною масою тіла на час народження. Завдяки кореляційному аналізу встановлено вірогідні відмінності на рівні $p < 0,05$ у дітей різних вагових категорій між рівнями альдостерону, вільного кортизолу, дофаміну, калію та натрію у сечі (табл. 2).

Вміст альдостерону, дофаміну, калію, натрію в добовій сечі новонароджених дітей у перші 168 годин життя

Показник	1-а група n=9	2-а група n=15	3-я група n=22	4-а група n=17	5-а група n=17
Альдостерон, пг/мл	300,00 [210,0; 620,0]	500,00 [200,00; 1800,0]	890,00 [230,00; 1800,0]	460,00 [230,00; 2000,0]	370,00 [110,00; 1180,0]
KW ANOVA by Ranks: H=2,05, p=0,6273; MW: p ₁₋₂ =0,76; p ₁₋₃ =0,33; p ₁₋₄ =0,76; p ₁₋₅ =0,66 p ₂₋₃ =0,68; p ₂₋₄ =0,92; p ₂₋₅ =0,41; p ₃₋₄ =0,74; p ₃₋₅ =0,20; p ₄₋₅ =0,33					
Дофамін, нг/мл	540,05 [475,14; 630,93]	581,60 [547,87; 641,30]	560,83 [477,74; 612,75]	607,56 [532,26; 623,10]	586,79 [490,72; 662,10]
KW ANOVA by Ranks: H=2,6, p=0,62; MW: p ₁₋₂ =0,22; p ₁₋₃ =0,71; p ₁₋₄ =0,31; p ₁₋₅ =0,48; p ₂₋₃ =0,22; p ₂₋₄ =0,96; p ₂₋₅ =0,71; p ₃₋₄ =0,22; p ₃₋₅ =0,60; p ₄₋₅ =0,76					
Кортизол, нг/мл	397,46 [285,40; 603,87]	380,280 [262,50; 736,66]	449,64 [300,65; 651,41]	545,36 [378,23; 857,95]	327,98 [241,76; 485,18]
KW ANOVA by Ranks: H=2,72, p=0,6; MW: p ₁₋₂ =0,88; p ₁₋₃ =0,69; p ₁₋₄ =0,29; p ₁₋₅ =0,80; p ₂₋₃ =0,84; p ₂₋₄ =0,32; p ₂₋₅ =0,66; p ₃₋₄ =0,29; p ₃₋₅ =0,01; p ₄₋₅ =0,015					
Калій, ммоль/л	5,00 [4,18; 9,93]	9,90 [3,16; 16,40]	8,06 [4,18; 11,73]	9,18 [2,14; 11,60]	5,71 [2,65; 12,60]
KW ANOVA by Ranks: H=0,66, p=0,95; MW: p ₁₋₂ =0,45; p ₁₋₃ =0,37; p ₁₋₄ =0,68; p ₁₋₅ =0,89; p ₂₋₃ =0,58; p ₂₋₄ =0,39; p ₂₋₅ =0,40; p ₃₋₄ =0,73; p ₃₋₅ =0,51; p ₄₋₅ =0,94					
Натрій сечі, ммоль/л	2,20 [0,63; 2,53]	1,87 [1,31; 2,20]	2,31 [2,01; 2,50]	2,26 [2,14; 2,60]	2,30 s[2,03; 2,55]
KW ANOVA by Ranks: H=2,72, p=0,6; MW: p ₁₋₂ =0,65; p ₁₋₃ =0,55; p ₁₋₄ =0,26; p ₁₋₅ =0,46; p ₂₋₃ =0,84; p ₂₋₄ =0,32; p ₂₋₅ =0,66; p ₃₋₄ =0,29; p ₃₋₅ =0,84; p ₄₋₅ =0,76					

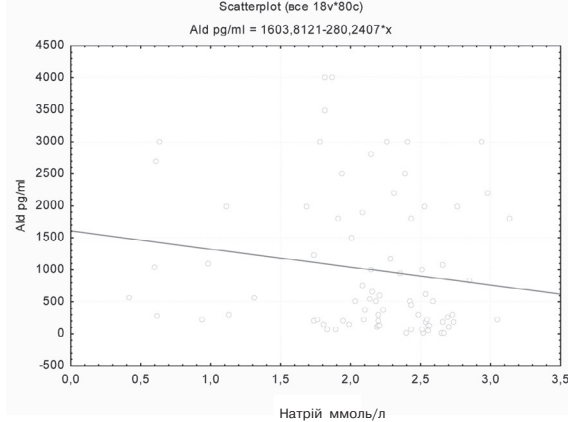
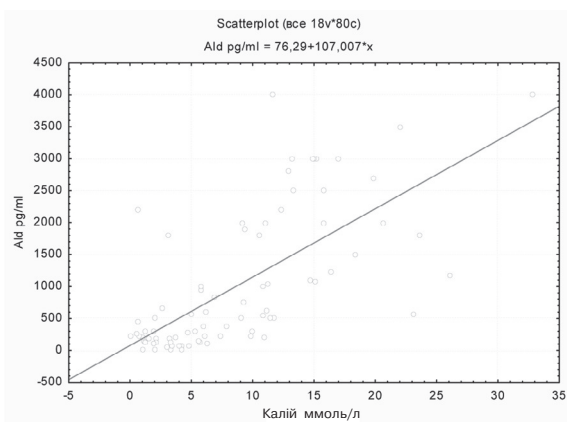
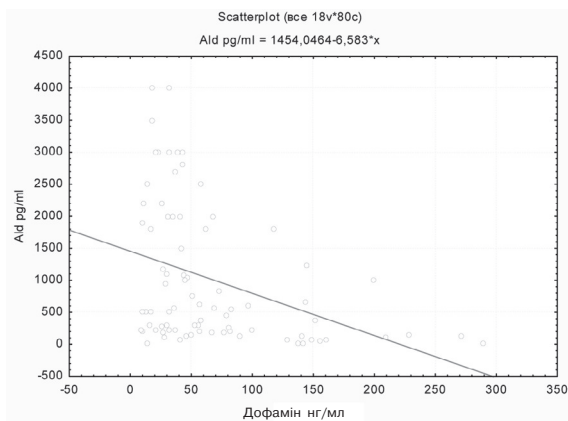
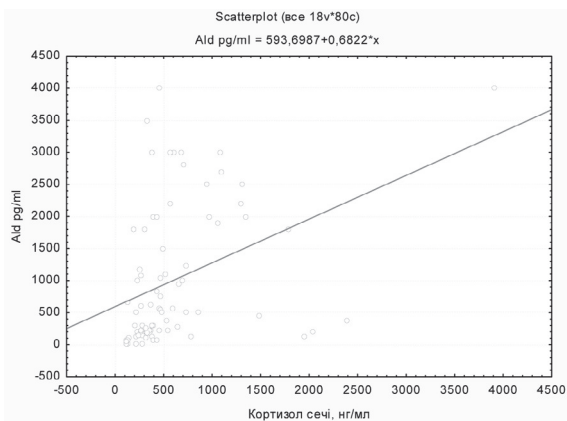


Рис. 1. Скатер-діаграма та рівняння регресії взаємозв'язків вмісту альдостерону (пг/мл) та: а) вільного кортизолу (нг/мл), б) дофаміну (нг/мл), в) калію (ммоль/л), г) натрію (ммоль/л) у добовій сечі у новонароджених.

Коефіцієнти попарної непараметричної кореляції за Спірменом між рівнями альдостерону у сечі (нг/мл) і вільного кортизолу у сечі (нг/мл), калію у сечі (ммоль/л), натрію у сечі (ммоль/л), дофаміну у сечі (нг/мл) у дітей різних вагових категорій у перші 168 годин після народження на рівні $p < 0,05$, r

Маса тіла на час народження, г	Альдостерон – Кортизол	Альдостерон – Калій	Альдостерон - Дофамін	Альдостерон – Натрій
<999 г (n=9)	0,73	0,91	–	–
1000-1499 г (n=15)	0,72	0,70	–	–
1500-1999 г (n=22)	0,61	0,65	–	–
2000-2499 г (n=17)	–	0,64	- 0,79	–
>2500 г (n=17)	–	0,84	- 0,65	- 0,48

У дітей з масою тіла на час народження, меншою від 2000 г, встановлено кореляційну залежність середньої та високої сили в екскреції "гормону стресу" – кортизолу та альдостерону. Цей факт можна пояснити, з одного боку, незрілістю гіпоталамо-гіпофізарної вісі у них та особливістю продукції кортизолу у відповідь на стрес, а з іншого – тим, що незріла фетальна кора надниркових залоз без чіткого розмежування зон у недоношених дітей одночасно продукує кортизол і альдостерон у відповідь на пологовий стрес. Можливо, у недоношених дітей із масою тіла менше від 2000 г основним регулятором синтезу альдостерону є адренкортикотропний гормон. У дітей із масою тіла на час народження понад 2000 г виявлено зворотній зв'язок між вмістом альдостерону та дофаміну в сечі, що дозволяє стверджувати про початок регуляції синтезу альдостерону дофаміном. Середньої сили зворотна кореляційна залежність між екскрецією натрію та альдостерону з'являється лише у доношених новонароджених, і вона свідчить про початок становлення чутливості нирок до альдостерону. Можна стверджувати про незрілість ренін-ангіотензин-адреналової вісі у дітей із масою тіла на час народження, меншою від 2500 г. У цьому контексті також зрозумілим стає факт низького вмісту натрію у молоці матері [12, 19].

ВИСНОВКИ

1. Показники екскреції альдостерону в добовій сечі у новонароджених дітей різних вікових груп досить варіюють у перші 168 годин після народження.
2. У дітей із масою тіла на час народження, меншою від 2000 г, вміст альдостерону корелює з рівнем екскреції вільного кортизолу та калію в перші дні після народження.

3. У дітей із масою тіла на час народження понад 2000 г встановлено кореляційний зв'язок вмісту альдостерону у сечі та дофаміну, що свідчить на користь початку регуляторних взаємозв'язків між ними.

4. У дітей із масою тіла на час народження, меншою від 2500 г, має місце незрілість ренін-ангіотензин-адреналової системи.

5. У новонароджених у ранній неонатальний період спостерігається гормональна резистентність нирок до альдостерону, надто у народжених із масою тіла, меншою від 2500 г, що вимагає застосування адекватних терапевтичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження мають ґрунтуватися на визначенні та клінічній оцінці вмісту альдостерону у сечі залежно від площі поверхні тіла дитини та рівня добового діурезу. Перспективним є вивчення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у недоношених дітей після народження залежно від критичності загального стану та в міру дозрівання організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сергієнко Л.Ю. Ранний онтогенез – период "программирования" эндокринных и гормонально-зависимых патологий (новые взгляды на старые проблемы) [Текст] / 100 избранных лекций по эндокринологии // Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х.: 2009. – 948 с.
2. Wyrwoll C.S. Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system [Text] / Wyrwoll C.S., Mark P.J., Waddell B.J. // Hypertension. – 2007. – Vol. 50 (3). – P. 579-584.
3. Baum M. Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension [Text] / Baum M. // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2010. – Vol. 298 (2). – P. 235-247.

4. *Bertram C.* The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero [Text] / Bertram C., Trowern A.R., Copin N. [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142. – P. 2841-2853.
5. *Holtback U.* Molecular determinants of sodium and water balance during early human development [Text] / Holtback U., Aperia A.C. // *Semin. Neonatol.* – 2003. – Vol. 8. – P. 291-299.
6. *Semama D.S.* Metabolism of potassium in preterm infants [Text] / Semama D.S., Martin-Delgado M., Gouyon J.B. // *Arch. Pediatr.* – 2007. – Vol. 14. – P. 249-253.
7. *Mildenberger E.* Pathogenesis and therapy of non-oliguric hyperkalemia of the premature infant [Text] / Mildenberger E., Versmold H. // *Eur. J. Pediatr.* – 2002. – Vol. 161. – P. 415-422.
8. *Barker D.J.* Adult consequences of fetal growth restriction [Text] / Barker D.J. // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 270-283.
9. *Jose B.* Quintos. Transient adrenal insufficiency in the premature newborn [Text] / Jose B. Quintos, Charlotte M. Boney // *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity*. – 2010. – Vol. 17. – P. 8-12.
10. *Шуцько Є.Є.* Діти з дуже малою масою тіла: сучасні проблеми організації медичної допомоги, інтенсивної терапії та виходжування [Текст] / Шуцько Є.Є., Яблонь О.С. // *Жіночий лікар*. – 2007. – № 4. – С. 13-17.
11. *Bayard F.* Transplacental passage and fetal secretion of aldosterone [Text] / Bayard F., Ances I.G., Tapper A.J. [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1970. – Vol. 49. – P. 1389-1393.
12. *Martinerie L.* Physiological partial aldosterone resistance in human newborns [Text] / Martinerie L., Pussard E., Foix-L'heliass L. [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2009. – Vol. 66 (3). – P. 323-328.
13. *Coulter C.L.* Functional maturation of the primate fetal adrenal in vivo: 3. Specific zonal localization and developmental regulation of CYP21A2 (P450c21) and CYP11B1/CYP11B2 (P450c11/aldosterone synthase) lead to integrated concept of zonal and temporal steroid biosynthesis [Text] / Coulter C.L., Jaffe R.B. // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139. – P. 5144-5150.
14. *Bassett M.H.* The regulation of aldosterone synthase expression [Text] / Bassett M.H., White P.C., Rainey W.E. // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 217. – P. 67-74.
15. *Viengchareun S.* The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology [Text] / Viengchareun S., Le Menuet D., Martinerie L. [et al.] // *Nucl. Recept. Signal.* – 2007. – Vol. 5. – P. 10-12.
16. *Mick V.E.* The alpha-subunit of the epithelial sodium channel is an aldosterone-induced transcript in mammalian collecting ducts, and this transcriptional response is mediated via distinct cis-elements in the 5'-flanking region of the gene [Text] / Mick V.E., Itani O.A., Loftus R.W. [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 15. – P. 575-588.
17. *Hasler U.* Dual influence of aldosterone on AQP2 expression in cultured renal collecting duct principal cells [Text] / Hasler U., Mordasini D., Bianchi M. [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 21639-21648.
18. *Modi N.* Management of fluid balance in the very immature neonate [Text] / Modi N. // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* – 2004. – Vol. 89. – P. 108-111.
19. *Baum M.* Ontogeny of renal sodium transport [Text] / Baum M., Quigley R. // *Semin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 28. – P. 91-96.

РЕЗЮМЕ

Клиническая оценка содержания альдостерона в моче и его активности у детей раннего неонатального возраста

Е.А. Рига

В когорте 80 новорожденных детей с различной массой тела при рождении проведено исследование содержания альдостерона, свободного кортизола, дофамина, калия, натрия в суточной моче. Показана взаимосвязь у детей с массой тела при рождении менее 2000 г экскреции альдостерона и "гормона стресса" кортизола. Установлена взаимосвязь экскреции альдостерона и дофамина у детей с массой тела при рождении более 2000 г. Доказана резистентность почечной ткани к альдостерону, особенно у детей с массой тела менее 2500 г, что обуславливает более тяжелые нарушения водно-электролитного метаболизма у них.

Ключевые слова: альдостерон, свободный кортизол, дофамин, калий, натрий, моча, новорожденные.

SUMMARY

The clinical assessment of urine aldosterone and its activity in infants of early neonatal age
O. Riga

The daily urine aldosterone, free cortisole, dophamin, sodium and potassium level in cohort of 80 newborn with different body weight were investigated. The relationship between aldosterone excretion and so called "stress-hormone" cortisol in infants with body weight less than 2000 g was shown. The correlation between aldosterone excretion and dophamin excretion at neonates more than 2000 g was established. The kidney tissue resistance to aldosterone, especially in newborns with body weight less than 2500 g was proved. It causes the severity of water and electrolyte metabolism in premature infants.

Key words: aldosterone, free cortisole, dophamin, potassium, sodium, urine, neonate infants.

Дата надходження до редакції 26.05.2011 р.