

## Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей

Т.П. Макарова, Ю.С. Мельникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия

## Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease

T.P. Makarova, Yu. S. Melnikova

Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

**Цель:** оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1 и оксид азота) и элементного статуса (цинк, железо, магний) у детей на разных стадиях хронической болезни почек. **Обследованы** 104 пациента в возрасте от 2 до 17 лет с различными стадиями хронической болезни почек: 63 ребенка с I стадией болезни, 26 – с III стадией и 15 – с V стадией болезни. **Результаты:** у пациентов с хронической болезнью почек выявлено повышение уровня эндотелина-1 в крови с одновременным снижением продукции оксида азота по мере прогрессирования заболевания от I до V стадии. Увеличение в 2,5 раза содержания эндотелина-1, установленное у больных с V стадией хронической болезни почек, сопровождалось снижением в 5,5 раза отношения оксид азота/эндотелин-1. У больных детей выявлены нарушения элементного статуса, проявляющиеся снижением содержания в сыворотке крови цинка, железа, магния уже на I стадии, с максимальной реализацией при III стадии болезни. У 68,3% пациентов с хронической болезнью почек наблюдалась артериальная гипертензия. Определены прямые корреляции между содержанием сывороточного железа и магния в крови с уровнем артериального давления у пациентов при I стадии хронической болезни почек. При III и V стадии болезни установлена прямая корреляция показателя сывороточного магния с уровнем артериального давления и концентрацией оксида азота. **Выводы:** у детей с хронической болезнью почек наблюдается эндотелиальная дисфункция и нарушения элементного статуса начиная с I стадии развития заболевания, что может рассматриваться как факторы, определяющие прогрессирование патологического процесса в почках.

**Ключевые слова:** дети, хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, артериальное давление, цинк, железо, магний.

**Для цитирования:** Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52

**Objective:** evaluation of markers of endothelial dysfunction (endothelin-1 and nitric oxide) and elemental status (zinc, iron, magnesium) in children and adolescents at different stages of chronic kidney disease (CKD). The study includes 104 patients aged 2 to 17 years with different stages of CKD: 63 patients with I stage of CKD, and 26 patients with CKD stage III and 15 patients with CKD V stage. **Results:** in patients with CKD, endothelin-1 increased with simultaneous decrease in production of nitric oxide in the progression of CKD from I to V stage. The increase of the content of endothelin-1 by 2.5 times determined in patients with stage V CKD, which was accompanied by a decline of the ratio of the concentrations of NO/ET-1 by 5.5 times. In patients with CKD, elemental status impairments were detected, manifested by a decrease in the content of zinc, iron, and magnesium in the serum of blood at the first stage, with the maximum implementation in stage III CKD. Hypertension was detected in 68.3% of patients with CKD. Direct correlations were found between the content of serum iron and magnesium with the level of arterial pressure in patients with stage I CKD. In III and V stage CKD, a direct correlation of serum magnesium with blood pressure level and nitric oxide concentration was established. **Conclusion:** children with CKD have endothelial dysfunction and elemental status disorders, beginning with the first stage of CKD development, which can be considered as factors determining the progression of the pathological process in the kidneys.

**Key words:** children, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, blood pressure, zinc, iron, magnesium.

**For citation:** Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 48–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52

Патология органов мочевой системы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей. Хроническая болезнь почек у детей составляет 1/3 часть среди нефрологической патологии, при этом уровень заболеваемости ежегодно увеличивается [1]. Концепция хронической болезни

почек, отражающая характер и скорость прогрессирования патологии до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска маркеров повреждений почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения пациентов [2].

В развитии почечной патологии и особенно в возникновении осложнений при хронической болезни почек одну из главных ролей на сегодняшний день отводят нарушению функции эндотелия. Эндотелиальная дисфункция является следствием дисбаланса между продукцией вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных соединений, с одной

© Макарова Т.П., Мельникова Ю.С., 2018

**Адрес для корреспонденции:** Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-5722-8490

Мельникова Юлия Сергеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМУ, ORCID 0000-0001-6633-6381 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

стороны, и вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанций — с другой. При этом эндотелиальная дисфункция является одним из ведущих звеньев в патогенезе заболеваний почек иммунного и неиммунного генеза и независимым фактором риска прогрессирования хронической болезни почек [3].

В настоящее время установлена важная роль макро- и микроэлементов в развитии эндотелиальной дисфункции. По данным литературы, магний участвует в развитии эндотелиальной дисфункции за счет селективного уменьшения высвобождения оксида азота клетками эндотелия коронарных сосудов, последний служит эндогенным вазодилататором и ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов [4, 5]. Кроме того, длительный дефицит магния в большинстве случаев сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии и даже может привести к гибели пациента [4–6].

Цинк входит в состав важнейшего фермента антиокислительной системы — супероксиддисмутазы. Пониженная активность антиокислительной системы ведет к хроническому оксидативному стрессу и играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии [6–8].

Железо — металл с переменной валентностью — легко способствует образованию в организме активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение эндотелия. Дефицит железа в организме рассматривается как один из ведущих факторов развития анемии при почечной недостаточности, которая сопровождается оксидативным стрессом. Дисфункция эндотелия в свою очередь служит причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию, усугубляет течение анемии и является предиктором более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Таким образом, комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции вместе с гомеостазом цинка, железа и магния у детей и подростков с различными стадиями хронической болезни почек позволит определить их клиническое значение в прогрессировании почечной патологии.

**Цель исследования:** оценка маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, оксид азота) и элементного статуса у детей на разных стадиях хронической болезни почек.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено рандомизированное одномоментное исследование, в которое были включены 104 пациента в возрасте от 2 до 17 лет с различными стадиями хронической болезни почек. Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от стадии болезни в соответствии с клиническими рекомендациями по хронической болезни почек Национального почечного фонда США (2002) и Российскими

национальными рекомендациями по хронической болезни почек (2012). В 1-ю группу вошли 63 пациента с I стадией болезни (СКФ\* выше или равна 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), средний возраст пациентов 11,26±3,8 года, во 2-ю группу — 26 пациентов с хронической болезнью почек III стадии (СКФ от 59 до 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), средний возраст пациентов 12,7±3,79 года, в 3-ю группу — 15 пациентов с хронической болезнью почек V стадии (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), средний возраст 16,47±1,25 года. Контрольную группу составили 38 условно здоровых ребенка, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты и/или их родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнена на базе нефрологического отделения ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа ELISA, используя наборы фирмы «Biomedica» (Австрия). О содержании оксида азота в сыворотке крови судили по уровню его стабильных метаболитов нитритов (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) и нитратов (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>), которые определяли по методу В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой (2005). Содержание цинка, железа и магния в сыворотке крови выявляли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравнимых совокупностей на нормальность распределения. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали достоверное повышение концентрации эндотелина-1 во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Продукция оксида азота оказалась наибольшей у больных с I стадией хронической болезни почек и достоверно превышала значения контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Изучение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови в зависимости от стадии хронической болезни почек с помощью критерия Краскела–Уоллиса выявило общую тенденцию для всех изучаемых показателей: прогрессирование

\* Скорость клубочковой фильтрации.

стадии хронической болезни почек сопровождались статистически значимым повышением уровня эндотелина-1 и снижением содержания оксида азота в сыворотке крови ( $p < 0,001$  во всех случаях). Сопоставление отношения оксид азота/эндотелин-1 у больных и в контрольной группе показало отсутствие изменений этого параметра у детей с I стадией хронической болезни почек. По мере прогрессирования болезни отмечалось снижение медианы отношения оксид азота/эндотелин-1 с 55,63 усл. ед. при хронической болезни почек I стадии до 13,56 усл. ед. при хронической болезни почек V стадии (табл. 1).

Таким образом, выявленная повышенная концентрация эндотелина-1 на I стадии хронической болезни почек может свидетельствовать о нарушении вазомоторной функции эндотелия уже на ранних стадиях заболевания. По мере прогрессирования болезни отмечено нарастание уровня эндотелина-1 в сыворотке крови, что демонстрирует большое прогностическое значение вазоконстрикции на этапах формирования нефросклероза [10]. Максимальный уровень оксида азота у детей, выявленный нами при I стадии хронической болезни почек, способствует торможению нарушения функции эндотелия, обусловленного гиперпродукцией эндотелина-1, что в этих условиях является благоприятным фактором. По мере прогрессирования хронической болезни почек у детей продукция оксида азота существенно уменьшалась, что сопровождалось значимым снижением отношения оксид азота/эндотелин-1, преобладанием уровня вазопрессорного

эндотелина-1 и формированием эндотелиальной дисфункции [10].

Учитывая, что артериальная гипертензия – немунный фактор прогрессирования почечной патологии, всем пациентам старше пятилетнего возраста с хронической болезнью почек было проведено суточное мониторирование артериального давления, по результатам которого у 68,3% пациентов выявлена артериальная гипертензия, несмотря на проводимую гипотензивную терапию (табл. 2).

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ позволил установить статистически значимые различия показателей артериального давления в зависимости от стадии хронической болезни почек ( $p < 0,05$  во всех группах). Во всех случаях средние значения показателей увеличивались с прогрессированием заболевания. Ночные показатели артериального давления также имели общую тенденцию: отмечались статистически значимые различия при сравнении показателей пациентов с хронической болезнью почек V и I стадии (для систолического артериального давления (САД) –  $p < 0,001$ , для диастолического артериального давления (ДАД) –  $p < 0,001$ ), при сравнении показателей пациентов с хронической болезнью почек V и III стадии (как для САД, так и для ДАД –  $p = 0,01$ ). Существенное повышение ночных показателей артериального давления отмечено при прогрессировании стадии хронической болезни почек.

При изучении элементного статуса у пациентов выявлено статистически значимое снижение сыровоточного уровня цинка, железа и магния по срав-

Таблица 1. Сравнение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 и оксида азота у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек

Table 1. Comparison of blood serum endothelin-1 and nitric oxide in patients with different stages of chronic kidney disease

Показатель	Стадия хронической болезни почек					
	I		III		V	
	Me	$Q_1-Q_3$	Me	$Q_1-Q_3$	Me	$Q_1-Q_3$
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,8	0,2–1,1	1,05	1,0–1,5	2,0	1,6–3,0
Оксид азота, мкмоль/л	47,99	39,64–66,77	34,42	25,04–60,51	26,08	18,78–29,21
Оксид азота / эндотелин-1, усл. ед.	55,63	32,91–344,3	39,29	25,04–52,86	13,56	6,96–18,08

Примечание. \* – Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2. Результаты сравнения показателей артериального давления в зависимости от стадии хронической болезни почек

Table 2. The results of the comparison of indicators of blood pressure depending on the stage of of chronic kidney disease

Показатель	Стадия хронической болезни почек		
	I	III	V
САД, день	126,86±14,49	131,75±16,44	141,7±10,12
ДАД, день	74,0±8,95	76,5±9,18	82,3±13,14
САД, ночь	112,84±12,55	117,13±14,27	130,5±11,82
ДАД, ночь	60,68±6,81	64,88±9,34	74,9±13,25

Примечание. \* – Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 3. Содержание элементов в сыворотке крови (в мкг/мл) у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) по сравнению с контрольной группой

Table 3. Content of elements in blood serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) in patients with different stages of chronic kidney disease compared to control group

Элемент	Контроль ( $n=38$ )	Стадия хронической болезни почек		
		I ( $n=63$ )	III ( $n=26$ )	V ( $n=15$ )
Цинк	1,09 $\pm$ 0,14	0,76 $\pm$ 0,14	0,74 $\pm$ 0,21	0,77 $\pm$ 0,09
Железо	2,142 $\pm$ 0,194	1,16 $\pm$ 0,07	0,94 $\pm$ 0,11	1,26 $\pm$ 0,15
Магний	2,11 $\pm$ 0,25	1,85 $\pm$ 0,31	1,78 $\pm$ 0,11	1,87 $\pm$ 0,1

Примечание.  $p<0,001$ .

нению с контрольной группой ( $p<0,001$ ). По результатам проведенного дисперсионного анализа содержание микро- и макроэлементов в сыворотке крови не имело существенных различий в зависимости от стадии хронической болезни почек ( $p>0,05$  во всех случаях). Однако необходимо отметить общую тенденцию к снижению содержания цинка, железа и магния в сыворотке крови у пациентов с III стадией хронической болезни почек и тенденцию к увеличению показателей при хронической болезни почек V стадии (табл. 3).

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей эндотелиальной дисфункции, содержания элементов в сыворотке крови и показателей артериального давления у пациентов с хронической болезнью почек. Для пациентов с I стадией болезни следует отметить статистически значимые обратные корреляции показателей САД и ДАД с содержанием железа в сыворотке крови ( $p=0,032$  и  $p=0,029$  соответственно) и с содержанием сывороточного магния ( $p=0,043$  и  $p=0,047$  соответственно). Также нами была проведена оценка прогностической значимости содержания железа и магния в сыворотке крови с целью определения вероятности повышения дневных показателей САД выше 130 мм рт.ст. с помощью метода ROC-кривых. Критическим уровнем сывороточного железа являлся показатель 1,013 мкг/мл, а магния – 1,835 мг/дл. При снижении содержания указанных элементов ниже критического уровня прогнозировалось увеличение САД выше 130 мм рт.ст. Среди пациентов с III и V стадией хронической болезни почек также была установлена статистически значимая обратная корреляция магния в сыворотке крови с показателями артериального давления: дневного САД и ночного САД ( $p<0,001$ ) и ночного

ДАД ( $p=0,033$ ) и прямая корреляция содержания магния в сыворотке крови с уровнем сывороточного оксида азота ( $rs=0,497$ ;  $p=0,046$  и  $rs=0,673$ ;  $p=0,013$  соответственно).

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с хронической болезнью почек наблюдается эндотелиальная дисфункция начиная с I стадии развития заболевания. При этом максимальное увеличение (в 2,5 раза) содержания такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, было установлено у больных с V стадией хронической болезни почек, что сопровождалось снижением концентрации вазодилатора оксида азота и снижением в 5,5 раза отношения оксид азота/эндотелин-1 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о наиболее выраженных изменениях функционального состояния эндотелия у пациентов с V стадией хронической болезни почек. Нарушения элементного статуса, проявляющиеся статистически значимым снижением содержания в сыворотке крови цинка, железа, магния, были выявлены уже на I стадии, с максимальной реализацией при III стадии хронической болезни почек. Диагностическую значимость для прогнозирования дневного и ночного САД имели два элемента: магний и железо. При снижении содержания железа ниже 1,013 мкг/мл, а магния – менее 1,835 мг/дл прогнозировалось увеличение САД выше 130 мм рт.ст. Установленная статистически значимая прямая корреляция содержания магния в сыворотке крови с уровнем оксида азота и обратная корреляция с уровнем артериального давления позволяет заключить участие магния в синтезе оксида азота и в регуляции артериального давления при хронической болезни почек у детей.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Иванова И.Е. Хроническая болезнь почек у детей и подростков. Здоровоохранение Чувашии 2013; 2: 38–45. [Ivanova I.E. Chronic kidney disease in children and adolescents. Zdravoohranenie Chuvashii 2013; 2: 38–45. (in Russ)]
2. Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С. Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. Рос педиатр журн 2012; 5: 23–26. [Komarova O.V., Smimov I.E., Kucherenko A.G., Tsygin A.N., Kostyushina I.S. Endothelial dysfunction in chil-

- dren with chronic kidney disease. *Ros pediatri zhurn* 2012; 5: 23–26. (in Russ)]
3. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665. [Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2015; 96(4): 659–665. (in Russ)]
  4. Watson R.R., Preedy V.R., Zibadi S. Magnesium in human health and disease. New York: Humana Press, 2013; 309.
  5. Kanbay M., Yilmaz M.I., Apetrii M., Saglam M., Yaman H., Unal H.U. et al. Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2012; 36(3): 228–237. DOI: 10.1159/000341868
  6. Хабибрахманова З.Р., Макарова Т.П., Садыкова Д.И. Показатели обмена микро-и макроэлементов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в районах с различной экологической обстановкой. *Казанский медицинский журнал* 2013; 94(6): 798–803. [Habibrahmanova Z.R., Makarova T.P., Sadykova D.I. Metabolism of quantity elements and essential trace elements in patients with essential arterial hypertension in different ecological settings. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2013; 94(6): 798–803. (in Russ)]
  7. Maret W. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Adv Nutr* 2013; 4(1): 82–91. DOI: 10.3945/an.112.003038
  8. Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B., Farage N.E., Faulin Tdo E., Abdalla D.S., Torres J.P. et al. Reduced plasma zinc levels, lipid peroxidation, and inflammation biomarkers levels in hemodialysis patients: implications to cardiovascular mortality. *Renal Failure* 2013; 35(5): 680–685. DOI: 10.3109/0886022X.2013.789960
  9. Петухов В.С., Занько С.Н. Дефицит железа и дисфункция эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности. *Вестник ВГМУ* 2011; 10(3): 55–64. [Petuhov V. S., Zan'ko S.N. Iron deficiency and endothelial dysfunction as risk factors and diagnostic markers of placental insufficiency. *Vestnik VGMU* 2011; 10(3): 55–64. (in Russ)]
  10. Смирнов И. Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Рос педиатр журн* 2014; 17(6): 10–15. [Smirnov I. E., Kucherenko A.G., Komarova O.V. Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Ros pediatri zhurn* 2014; 17(6): 10–15. (in Russ)]

Поступила 14.02.18

Received on 2018.02.14

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*