

$\pm 0,47$) и $(0,006 \pm 0,003)$ мг/л соответственно).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о наличии мембранных нарушений, которые зависят от тяжести заболевания и активности воспаления при нефропатиях.

Основываясь на результатах проведенного исследования, следует отметить, что часто даже тщательный анализ анамнестических данных (наследственность, течение беременности) для выявления возможных причин (генетических, биологических, физических, химических и др.) развития врожденных пороков почек и мочевыводящих путей не позволил идентифицировать причину их развития у всех детей. Выше-сказанное позволяет допустить, что такими причинами могут быть как экологические факторы, так и пищевые продукты, содержащие те или иные красители и стабилизаторы.

Выявленные изменения уровня общих фосфолипидов кро-

ви и мочи, ГАГ мочи у детей с нефропатиями дают основание допустить, что в генезе этих изменений могут иметь место тубулярные нарушения как фактор активности и тяжести воспалительного процесса. Кроме того, на изменения показателей дестабилизации клеточных мембран может влиять не только активность воспаления, вовлечение тубуло-интерстициальной ткани в патологический процесс, но и сочетанное действие различных факторов, в том числе и пищевых, что подтверждается экспериментальным исследованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М. С.* Нефропатии у детей: современные генетические аспекты / М. С. Игнатова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2004. — № 2. — С. 44-51.

2. *Вплив мікросередовища на стан здоров'я дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, які проживають в екологічно несприятливих районах* / Ю. Г. Антипкін, Л. П. Арабська [та ін.] // *Перинатологія та педіатрія*. — 2005. — № 1/2 (23). — С. 92-95.

3. *Friedlander G.* Renal functional reserve / G. Friedlander, F. Blanchet, S. Amiel // *Toxicol. Lett.* — 2004. — Vol. 46. — P. 227-235.

4. *Bash P. H.* Proceedings of the International Workshop on the Health Significance of Nephrotoxicity / P. H. Bash, A. Berlin, E. Hestline // *Toxicol. Lett.* — 2004. — Vol. 46. — P. 1-24.

5. *Гнатейко О. З.* Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О. З. Гнатейко, Н. С. Лук'яненко // *Здоров'я ребенка*. — 2007. — № 6 (9). — С. 82-87.

6. *Горбач Т. В.* Динаміка концентрації деяких гормонів і показників білкового обміну у тканинах щурів при експериментальному гломерулонефриті / Т. В. Горбач // *Вісник Одеського національного університету*. — 2004. — Т. 4, № 5. — С. 38-45.

7. *Вплив харчових факторів на розвиток нефропатій у дітей* / Ю. В. Одинець, В. О. Головачова, Г. І. Губіна-Вакулік [та ін.] // *Вісник Української медичної стоматологічної академії*. — 2008. — Т. 8, № 3 (23). — С. 26-30.

8. *Иванов Д. Д.* Лечение инфекций мочевых путей у детей с позиций доказательной медицины / Д. Д. Иванов // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. — 2007. — № 1 (06). — С. 54-58.

УДК 616.61-036.12-053.2:577.112.385.2

Ю. В. Одинец, Е. В. Кононенко

ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

Введение

На сегодняшний день заболевания почек занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у детей. В последние десятилетия наблюдается фактическое увеличение количества больных с хронической почечной патологией именно в педиатрической практике, постоянно увеличивается количество заболеваний почек у детей на фоне врожденных

патологий развития почек. Рост числа заболеваний такого характера можно объяснить общим ухудшением состояния окружающей среды, а также улучшением диагностики подобных заболеваний. Несвоевременное диагностирование данной патологии может привести к развитию хронического заболевания почек (ХЗП). Актуальность проблемы возрастает с учетом высокого риска формирования хронической почечной

недостаточности (ХПН), что в свою очередь приведет к дальнейшей инвалидности ребенка, невозможности для него вести нормальную жизнь. Хроническая почечная недостаточность — конечная стадия заболеваний почек, частота которых составляет 5–6 % в структуре общей заболеваемости. По статистическим данным, число больных, страдающих ХПН, растет [3].

В настоящее время много внимания уделяется проблеме



ранней диагностики ХЗП. Поздняя диагностика ХЗП непосредственно ассоциирована с более высокой смертностью и тяжелым течением сопутствующих состояний. Важно иметь простые, доступные и надежные методы для констатации факта повреждения почек, так как многие больные ХЗП не имеют на ранних этапах развития заболевания острых симптомов. Нередко наблюдается многолетнее бессимптомное течение ХЗП, часто клинические проявления болезни появляются уже в далеко зашедшей стадии болезни, когда больной нуждается в заместительной терапии, то есть гемодиализе, трансплантации почек. На первое место при этом выступают скрининговые обследования функционального состояния почек. Разработаны рекомендации для выявления ХЗП на ранних этапах, одной из задач разработки данных рекомендаций является раннее выявление латентно протекающих нефрологических заболеваний. Для педиатров-нефрологов, кроме суждения о состоянии фильтрации, большое значение имеет также оценка состояния тубулярных функций почек, при этом раннее нарушение функции почек по тубулярному типу характерно, как правило, для врожденных и наследственных нефропатий. Раннее выявление ХЗП позволяет замедлить прогрессирование нефропатии, а в ряде случаев даже предотвратить утрату функции почек.

Современной медициной достигнуты значительные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым немимунным факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии [7]. Пристального внимания заслуживает изучение эндотели-

альной дисфункции как одного из звеньев формирования сердечно-сосудистого континуума у почечных больных.

Уже на ранних стадиях ХПН возникают нарушения электролитного состава крови, ацидоз, нарушается обмен белка в организме, задерживаются продукты обмена: мочевины, креатинин, мочевая кислота. На сегодняшний день выявлено более 200 веществ, обмен которых в организме нарушается при почечной недостаточности.

В 1992 г. P. Vallance впервые показал, что у больных терминальной ХПН значительно повышено содержание в плазме крови асимметричного диметиларгинина (АДМА; рисунок), аминокислоты, являющейся эндогенным конкурентным ингибитором синтеза оксида азота (NO) [5]. Вырабатывается АДМА во многих типах клеток, включая эндотелиальные [4], хотя до настоящего времени точные пути его синтеза не были установлены. При этом симметричный диметиларгинин, стереоизомер АДМА, не оказывает прямого влияния на активность NO-синтаз (NOS). Дегградация АДМА осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиламиногидролазы, который метаболизирует АДМА в диметиламин и цитруллин, последний выводится почками.

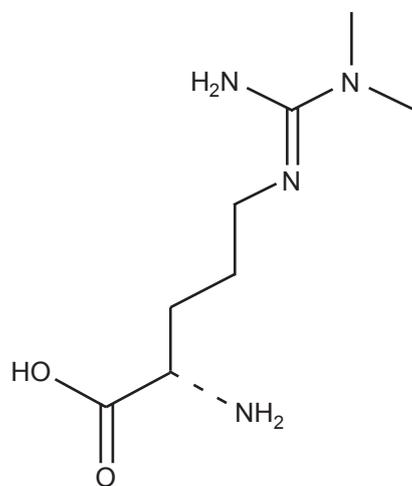


Рис. 1. Структура АДМА

На основании данных о связи между повышением уровня АДМА и факторами риска атеросклероза — гиперхолестеринемией, повышенным уровнем артериального давления R. Vogel [1; 2] высказал мысль, что АДМА — новый индуктор атеросклероза, возможно, играющий одну из самых важных ролей в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Содержание АДМА значительно повышается при терминальной ХПН у взрослых пациентов, его накопление способствует быстрому прогрессированию атеросклероза при ХЗП и ускоряет прогрессию почечной недостаточности. Возможно, АДМА можно считать ранним предиктором ХПН, основываясь на его способности ускорять процессы атеросклероза и усиливать эндотелиальную дисфункцию путем снижения биодоступности NO, который, в свою очередь, обладает выраженными антисклеротическими свойствами [6]. У взрослых пациентов было показано участие АДМА в прогрессировании нефропатий. По данным литературы, у детей и подростков с нефропатиями исследования уровня АДМА не проводились, хотя ХЗП в детском возрасте нередко служат основными поставщиками инвалидизации и формирования ХПН, в том числе и терминальной.

Учитывая вышеизложенное, **цель** нашей работы — повышение эффективности и усовершенствование диагностики острых и хронических заболеваний почек у детей на ранних этапах на основании изучения в плазме крови уровня АДМА.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 80 детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет (в среднем — $10,99 \pm 0,52$), из них 32 (40 %) девочки, 48 (60 %) мальчиков с различными синдромами острого (16), хроническим (35), быстро прогрессирующим



щим гломерулонефритом (3), хроническим пиелонефритом (10), интерстициальным нефритом (9), люпус-нефритом (2), с синдромом Альпорта (3), поликистозом почек (3), а также 10 больных с аномалией мочевыводящей системы (АМВС). Из них у 56 (70 %) детей установлено наличие хронического заболевания почек, у 24 (30 %) — диагностирован острый процесс, в том числе у 3 детей — острая почечная недостаточность. У 19 детей диагностирована ХПН разной степени, из них 6 детей с терминальной ХПН находились на программном гемодиализе. Причины ХПН: быстро прогрессирующий гломерулонефрит (2), острый гломерулонефрит (6), наследственный нефрит (2), хронический пиелонефрит на фоне АМВС, в том числе поликистоза почек (6), системная красная волчанка (СКВ) (1), дисплазия почек (2). В среднем длительность заболевания составила 3,5 года — (42,6±5,8) мес., при этом у 34 (42,5 %) детей — менее года, у 46 (57,5 %) — более года.

Выделение данной группы продиктовано особенностями течения патологического процесса в почках, в частности, при гломерулонефритах, поскольку только к концу первого года можно предполагать о возможной хронизации заболевания. В процессе работы не установлено существенной разницы в основных параметрах функцио-

нального состояния, азотвыделительной функции почек, в показателях электролитов крови, протеинограммы и липидного спектра у детей разного возраста. Поэтому мы сочли возможным объединить возрастные группы. Также была выделена группа детей с острыми (ОГН) и хроническими гломерулонефритами (ХГН), так как данная патология встречалась чаще других — 50 (62,5 %) случаев.

В контрольную группу были включены 30 соматически здоровых детей аналогичного возраста.

Был проведен комплекс общеклинических исследований (анализы крови и мочи, суточная протеинурия, проба по Зимницкому), исследовался белковый (общий белок и белковые фракции), липидный (холестерин, β -липопротеиды, общие фосфолипиды) спектры крови, электролитный состав крови (Na, K), функция почек определялась по уровню мочевины, креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Шварца. Также определялись концентрации АДМА методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, для чего использовали жидкостный хроматограф фирмы "INGOS", Чехия (Y. Kumagai, G. Sun, 2000), L-аргинина, S-нитрозотиола в плазме крови, уровень концентрации оксида азота в плазме крови по концент-

рации стабильных метаболитов нитрита (NO_2) и нитрата (NO_3) — калориметрическим методом, используя реактивы Грисса.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ содержания АДМА в плазме крови показал, что у детей основной группы, имеющих различные как острые, так и хронические заболевания почек, количество АДМА колебалось от 0,07 до 0,65 мкмоль/л.

При определении уровня АДМА в плазме крови детей с длительностью заболевания почек больше года концентрация его была выше, чем в группе детей с длительностью заболевания менее года, соответственно снижались концентрации L-аргинина, S-нитрозотиола, NO_2 и NO_3 , а также соотношение L-аргинин/АДМА. Отмечалось повышение уровня общих фосфолипидов у детей, страдающих заболеваниями почек более года (табл. 1).

У детей с ОГН и ХГН данной закономерности не выявлено, что может быть обусловлено высокой активностью патологического процесса у детей с ОГН. Исключение составил уровень АДМА, который повышался у детей с ХГН, снижалось соотношение L-аргинин/АДМА, отмечалось повышение уровня общих фосфолипидов, что может быть обусловлено постепенным развитием атеросклеро-

Таблица 1

Уровни АДМА, NO_2 , NO_3 , L-аргинина, S-нитрозотиола, общих фосфолипидов в плазме крови детей с заболеваниями почек в зависимости от длительности заболевания, $\text{M} \pm \text{m}$

Группа детей	АДМА, мкмоль/л	NO_2 , мкмоль/л	NO_3 , мкмоль/л	S-нитрозотиол, ммоль/л	L-аргинин, мкмоль/л	Общие фосфолипиды, ммоль/л	L-аргинин/АДМА
I, n=34	0,251±0,018	10,380±0,425	19,95±1,06	0,240±0,027	85,16±1,22	27,95±3,77	339,28
II, n=46	0,263±0,020	9,66±0,35	18,07±0,96	0,19±0,02	84,12±1,24	29,75±4,19	319
Здоровые дети, n=30	0,0130±±0,0037	12,780±±0,277	30,540±±0,318	0,319±±0,009	94,880±±0,412	5,620±±0,609	7298,4

Примечание. Группа I — дети с длительностью заболевания до 1 года; группа II — дети с длительностью заболевания более года.



за и латентной хронизацией процесса у детей с ХГН (табл. 2).

Обращало на себя внимание то, что в основной группе детей по сравнению с контрольной уровень АДМА был значительно выше, уровень NO (по уровню стабильных метаболитов NO₂ и NO₃) и соотношение L-аргинин/АДМА — ниже, также был значительно выше уровень общих фосфолипидов.

В результате обследования в I группе выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь показателей плазменных концентраций АДМА и L-аргинина ($r = -0,3, P < 0,05$), концентраций АДМА и NO₂ ($r = -0,46, P < 0,05$), АДМА и NO₃ ($r = -0,5, P < 0,05$), отрицательная корреляционная связь показателей плазменных концентраций АДМА и S-нитрозотиола ($r = -0,14, P < 0,05$), АДМА и уровня креатинина ($r = -0,24, P < 0,05$), достоверная положительная корреляционная связь концентрации АДМА и уровня общих фосфолипидов ($r = 0,40, P < 0,05$), АДМА и СКФ ($r = 0,32, P < 0,05$), положительная корреляционная связь уровней АДМА и коэффициента атерогенности (КА; $r = 0,22, P < 0,05$).

Во II группе отмечалась та же тенденция — обратная зависимость уровней АДМА и L-аргинина ($r = -0,44, P < 0,05$), АДМА и NO₂ ($r = -0,71, P < 0,05$), АДМА и NO₃ ($r = -0,67, P < 0,05$), АДМА и S-нитрозотиола ($r = -0,34, P < 0,05$), АДМА и уровня креатинина ($r = -0,2, P < 0,05$), пря-

мая зависимость концентрации АДМА и уровня общих фосфолипидов ($r = 0,39, P < 0,05$), АДМА и СКФ ($r = 0,32, P < 0,05$), уровней АДМА и суточной протеинурии ($r = 0,43, P < 0,05$). Похожие результаты были получены в группах детей с ОГН и ХГН.

В связи с вышеизложенными фактами изучена взаимосвязь между уровнем эндогенного ингибитора синтеза NO — АДМА и факторами риска развития атеросклероза — общими фосфолипидами, коэффициентом атерогенности, АДМА и показателями функциональной способности почек (креатинин и СКФ), АДМА и фактором, являющимся маркером прогрессирования заболеваний почек — протеинурией. Показана зависимость уровней стабильных метаболитов NO от уровня АДМА, что подтверждает ингибирующее влияние данной аминокислоты на синтез NO, являющийся одним из основных антисклеротических и вазодилатирующих веществ. Также выявлена зависимость уровня АДМА, креатинина и СКФ, что может косвенно свидетельствовать о причастности АДМА к нарушению функции почек. Взаимосвязь уровней общих фосфолипидов, КА и АДМА может подтверждать причастность АДМА к атеросклеротическому процессу, что, в свою очередь, может вести к хронизации болезней почек. Повышение уровней АДМА, общих фос-

фолипидов, снижение уровня стабильных метаболитов NO, S-нитрозотиола, соотношения L-аргинин/АДМА в группе детей, страдающих заболеванием почек более года, по сравнению с детьми, болеющими не более года, а также в группе детей с хроническими гломерулонефритами позволяет предположить участие АДМА в усилении вазоконстрикции за счет угнетения синтеза NO, ускорении атеросклеротических процессов, следовательно, прогрессировании данных состояний. Также, учитывая повышение уровня АДМА в плазме крови детей с острыми процессами в почках по сравнению с контрольной группой, в частности, с острым гломерулонефритом, можно полагать о возможности использования АДМА в качестве диагностического критерия этих состояний.

Выводы

1. Выявлено наличие АДМА в плазме крови детей с острыми и хроническими заболеваниями почек, уровень которого не зависит от возраста больного, однако зависит от длительности и остроты патологического процесса.

2. Наличие взаимосвязи уровней АДМА, общих фосфолипидов крови и КА позволяет предполагать о причастности данной аминокислоты к прогрессированию атеросклероза и возможной хронизации болезней почек у детей.

Таблица 2

Уровни АДМА, NO₂, NO₃, L-аргинина, S-нитрозотиола, общих фосфолипидов в плазме крови детей с ОГН и ХГН, M±m

Группа детей	АДМА, мкмоль/л	NO ₂ , мкмоль/л	NO ₃ , мкмоль/л	S-нитрозотиол, ммоль/л	L-аргинин, мкмоль/л	Общие фосфолипиды, ммоль/л	L-аргинин/АДМА
IA, n=16	0,231±0,020	9,65±0,51	18,07±1,34	0,19±0,04	84,34±1,95	32,07±6,06	365,1
IB, n=34	0,255±0,020	9,91±0,08	19,2±1,2	0,20±0,02	86,04±1,40	46,49±2,85	337,4
Здоровые дети, n=30	0,0130±0,0037	12,780±0,277	30,540±0,318	0,319±0,009	94,880±0,412	5,620±0,609	7298,4

Примечание. Группа IA — дети с острыми гломерулонефритами; группа IB — дети с хроническими гломерулонефритами.



3. Повышение уровня АДМА может свидетельствовать о степени нарушения функции почек, подтвержденного другими методами исследования.

4. Наличие положительной связи уровня АДМА и протеинурии как маркера прогрессирования нефропатий позволяет думать о причастности АДМА к прогрессированию данных состояний.

5. Выявленное изменение соотношения L-аргинин/АДМА дает основание полагать о возможной коррекции уровня АДМА путем увеличения данного соотношения за счет внешнего

поступления L-аргинина в качестве лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boger R. H.* Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the "L-arginine paradox" and acts as a novel cardiovascular risk factor / R. H. Boger // *Nutrition*. — 2004. — Vol. 134. — P. 2842S-2847S.

2. *LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells. Involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases* / R. H. Boger, K. Sydow, J. Borlak [et al.] // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 99-105.

3. *Expert from United States Renal States. Data System.* 1999. Annual Date Report // *Am. J. Kidney Dis.* — 1999. — Vol. 34. — P. 10-176.

4. *Landray M. J.* Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) / M. J. Landray // *Study. Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. 244-253.

5. *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure* / P. Vallance, A. Leone, A. Calver [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 339. — P. 572-575.

6. *Зотова И. В.* Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И. В. Зотова, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // *Кардиология*. — 2002. — № 4. — С. 58-67.

7. *Иванов Д.* Хронічне захворювання нирок у дітей / Д. Иванов, О. Акчурін // *Врачебная практика*. — 2005. — № 2. — С. 27-33.

УДК 616.155.3-008.13:616.155.32]-053.37/71-036-092

Ю. В. Одинец, А. Ф. Ручко

О КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ СУЩНОСТИ ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ

Харьковский национальный медицинский университет

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛГ), по современным представлениям [1; 3], является детским вариантом гемофагоцитарного синдрома (ГФС), для которого характерна наследственная или приобретенная особенность клеточного иммунного ответа — осуществление его посредством дефектной цитостатической активности Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Согласно современной классификации детского гистиоцитоза [4], ГФЛГ относится ко второму классу гистиоцитарных синдромов, связанных с патологией макрофагов. Кроме ГФЛГ, к этому классу относятся генетический (семейно-наследственный), спорадический и синус-гистиоцитоз с массивной лимфаденопатией. В клиническом плане представляется важным выделение у детей двух типов ГФЛГ, которые по начальным клини-

ческим проявлениям трудно отдифференцировать, но требующие различного терапевтического подхода: первичный ГФЛГ — аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся нарушением иммунной регуляции, может сочетаться с инфекционными заболеваниями; вторичный ГФЛГ — развивается вследствие иммунологической активации при вирусной, бактериальной или паразитарной инфекции и других провоцирующих факторах.

Диагностика ГФЛГ базируется на критериях: клинических (лихорадка, спленомегалия); лабораторных (цитопения, по меньшей мере, 2–3 линий в периферической крови, гемоглобин < 90 г/л, тромбоциты < $100 \cdot 10^9$ г/л, нейтрофилы < $1,0 \cdot 10^9$ г/л, гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (уровень триглицеридов натощак > 2,0 ммоль/л, или 3 стандартных отклонения

от нормального значения для данного возраста; фибриноген $\leq 1,5$ г/л); гистопатологических (гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке или лимфатических узлах, отсутствие признаков злокачественного заболевания). Для установки диагноза ГФЛГ необходимо наличие всех критериев. Диагноз первичного ГФЛГ устанавливается на основании учета случаев заболевания в семейном анамнезе, у близких родственников и родителей больного [2]. Ниже приводятся истории болезни двух больных с ГФЛГ.

Дима Ш. в возрасте 3 лет 2 мес. Заболел 25.07.08 г., когда появился жидкий стул со слизью 3–4 раза в сутки. Получал амбулаторно лечение — бифи-форм, энтерол. В связи с учащением стула до 8 раз, повышением температуры тела до 38–38,5 °С, снижением диуреза, нарастанием интоксика-

