

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.61-036.12-053.2:616.12-008.318-07

*Н.І. Макєєва, Т.Б. Іщенко, Н.К. Мацієвська,
С.М. Півненко, А.А. Саяпіна*

Харківський національний медичний університет

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК

Обстежено 70 дітей від 7 до 17 років з хронічним захворюванням нирок I–II стадій недіабетичного і діабетичного походження. Параметри часового та частотного аналізу варіабельності серцевого ритму були вивчені в умовах проведення функціональних проб з фізичним навантаженням. У 75,5 % дітей з хронічним захворюванням нирок визначено порушення вегетативного балансу в бік активації симпатичної нервової системи, що відображається в зниженні показників SDNN, rMSSD, pNN50, TP та збільшенні відношення LF/HF. У 51,4 % дітей з хронічним захворюванням нирок I–II стадій зафіксовано порушення вегетативної регуляції за рахунок напруження надсегментарного рівня регуляції вегетативної нервової системи.

Ключові слова: *варіабельність серцевого ритму, хронічне захворювання нирок, діти.*

Вживаність і якість життя хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН) залежать не тільки від дорогих діалітичних і трансплантаційних технологій, а й від стану серцево-судинної системи [1, 2]. Епідеміологічні дослідження доводять високу частоту ураження серцево-судинної системи в пацієнтів з ХНН. Розроблення й застосування ефективних підходів попередження розвитку і гальмування прогресування кардіоваскулярної патології (КВП) у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок (ХЗН), у тому числі й діабетичного походження, неможливе без глибокого розуміння етіопатогенетичних аспектів. Однак механізми формування КВП при збереженій функції нирок на цей час залишаються до кінця незрозумілими.

Дослідження ролі вегетативних порушень у патогенезі КВП у хворих на ХЗН почали з'являтися недавно, хоча гіперсимпатикотонія вважається одним з провідних факторів прогресування ХНН та формування КВП [3, 4]. Що стосується діагностики гіперсимпатикотонії, то на певних етапах розвитку досліджень у цьому напрямку ви-

користувалися різними методиками: таблиця Вейна, різноманітні вегетативні тести, біохімічні (за рівнем катехоламінів, нейропептиду Y тощо). На цей час найбільш вживаним, достатньо об'єктивним, доступним та неінвазивним вважається метод оцінювання стану вегетативної нервової системи за варіабельністю серцевого ритму (ВСР) [5]. Проте досліджень, що висвітлюють особливості ВСР у дітей з ХЗН починаючи з початкових стадій, дуже мало.

Мета дослідження — визначити особливості ВСР у дітей з початковими стадіями ХЗН недіабетичного й діабетичного походження.

Об'єкт і методи. Було обстежено 70 дітей (50 хлопчиків, 20 дівчат) віком від 7 до 17 років з ХЗН недіабетичного і діабетичного походження. У зв'язку з тим що виражене зниження ниркових функцій (ШКФ < 60 мл/хв) є протипоказанням до проведення функціональних проб з фізичним навантаженням, до дослідження були залучені 37 пацієнтів з ХЗН I стадії — 1-ша група, 17 хворих на ХЗН II стадії — 2-га група та 16 дітей з цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу, діабетичною

нефропатією (ДН) в стадії мікроальбумінурії (МАУ) — 3-тя група. 108 практично здорових дітей (58 хлопчиків, 50 дівчаток) того ж віку склали контрольну групу.

Для верифікації нозологічної форми, що була в основі ХЗН, комплекс додаткових параклінічних методів обстеження складено за наказами МОЗ України від 20.07.05 № 365, від 31.08.04 № 436, від 03.11.08 № 627, «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія». Діагноз ЦД і ДН встановлювали відповідно до критеріїв Комітету експертів ВООЗ з ЦД (1999) та Наказу МОЗ України від 27.04.06 № 254 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». ХЗН діагностували, спираючись на критерії, що рекомендовані NKF — K/DOQI [6], R.J. Nogg зі співавт. [7], у відповідності до класифікації хвороб нирок у дітей, прийнятої на II з'їзді нефрологів України (Харків, 2005) [8].

Під час дослідження всі пацієнти мали ремісію або неповну ремісію основного захворювання. На момент обстеження у хворих на ЦД не було зафіксовано гострих ускладнень.

Функціональні резерви механізмів вегетативної регуляції, нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи в умовах проведення функціональних проб з фізичним навантаженням визначали за допомогою електрокардіографічного діагностичного комплексу з велоергометричною системою «CardioLab2000» (ХАИ-МЕДИКА, м. Харків). Навантаження проводили за схемою переривчастого ступінчасто-зростаючого навантаження (навантаження на 1-му етапі — 0,5 Вт/кг, на 2-му — 1 Вт/кг, на 3-му —

1,5 Вт/кг) з тривалістю кожного етапу 3 хвилини в позиції сидячи при швидкості педалювання 60 об./хв. Періоди навантаження чергувалися з періодами 3-хвилинного відпочинку.

Серед параметрів ВСП оцінювали стандартний комплекс часових і спектральних показників. Вивчали такі часові показники: mRR, мс — середня тривалість інтервалу RR; SDNN, мс — стандартне відхилення всіх інтервалів NN; rMSSD, мс — квадратний корінь середнього значення квадратів різниці тривалості послідовних NN-інтервалів; pNN50, % — відношення числа інтервалів NN, які відрізняються від сусідніх більш ніж на 50 мс, до загального числа NN-інтервалів. За нормалізований інтервал NN уважали інтервал RR між сусідніми шлуночковими комплексами, викликаними деполаризацією синусового вузла. Серед спектральних показників оцінювали: TP, мс² — логарифм загальної потужності всіх інтервалів RR; ULF, мс² — логарифм потужності в діапазоні ультранизьких частот ($\leq 0,003$ Гц); VLF, мс² — логарифм потужності в діапазоні дуже низьких частот (0,003–0,040 Гц); LF, мс² — логарифм потужності в діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц); HF, мс² — логарифм потужності в діапазоні високих частот (0,15–0,40 Гц); LF/HF — співвідношення низькочастотної і високочастотної складових спектра.

Одержані дані статистично проаналізовані. В якості характеристики групи для ознак з розподілом, відповідним до закону Гаусса, визначали середнє арифметичне значення (\bar{X}), його статистичну похибку ($S_{\bar{x}}$), стандартне відхилення (S). Для вибірок з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану (Me) і інтерквартильний розмах (Lq — нижній квартиль; Uq — верхній квартиль). Для порівняння двох вибі-

Таблиця 1. Статистичні характеристики показників ВСП

Показник	Діти контрольної	
	7–10 років	
	хлопчики (n=14)	дівчата (n=13)
SDNN, мс	104,47±26,77	94,51±15,66
rMSSD, мс	41,50±18,72	41,77±17,85
pNN50, %	16,35±2,31	13,1±2,9
TP, мс ²	11269,1±589,6	15350,83±655,10
LF, мс ²	425,8±25,7	357,47±25,60
HF, мс ²	522,52±51,81	268,69±23,54
LF/HF	1,25±0,30	1,55±0,53

рок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW), для порівняння вибірковок часток — метод кутового перетворення з оцінкою F-критерію. Різницю параметрів, що порівнювали за двома точками, вважали статистично значущою при $p < 0,05$. При порівнянні показників, які характеризувалися порівнянням більше 2 точок, використовували дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса, а відмінності вважали вірогідними з урахуванням поправки Бонферроні при $p' = p/k$, де k — кількість парних порівнянь. Ураховуючи залежність показників ВСР у дітей від віку та статі, для порівняння з нормативними параметрами використовували Z-оцінки. Z-оцінкою була міра відхилення від середнього арифметичного значення нормативного показника для цієї групи (за віком і статтю), що виражалася в одиницях стандартного відхилення цього ж ряду.

Результати та їх обговорення. На початку дослідження були визначені показники ВСР у дітей контрольної групи (табл. 1).

Результати статистичного аналізу отриманих показників ВСР у дітей з ХЗН недіабетичного та діабетичного походження наведені в табл. 2. Наведені в табл. 2 дані свідчать про односпрямований характер змін показників як статистичного (часовий аналіз: SDNN, rMSSD, pNN50), так і спектрального аналізу (частотний аналіз: TP, LF, HF, LF/HF) ВСР у дітей з ХЗН I–II стадій недіабетичного походження та ДН в стадії МАУ при порівнянні з контролем. Проаналізувавши статистичні характеристики Z-оцінок показників статистичного аналізу, ми з'ясували у дітей усіх груп статистично значуще зниження SDNN. Це віддзеркалює зменшення сумарного ефекту автономної регуляції кровообігу, що пов'язано з посиленням симпатичної регуляції, яка пригнічує активність автономного контуру [5, 9]. Найбільш суттєве зменшення цього показника відмічено в дітей з ДН. Крім того, різке зниження SDNN (понад $-3S$), яке зумовлено значною напругою регуляторних систем, коли в процес регуляції включаються вищі рівні керування, що веде до майже повного пригнічення активності автономного контуру, було зафіксовано в 5,4 % дітей 1-ї групи, 11,8 % пацієнтів 2-ї групи та в 31,25 % хворих на ДН. Зазначена тенденція також підтверджена зниженням у обстежених rMSSD і pNN50, що є показниками активності парасимпатичного ланцюга вегетативної регуляції. Слід зазначити, що вказані зміни відбувалися за відсутності вірогідних розбіжностей у групах (усі $p > 0,017$), окрім rMSSD (табл. 2).

Характеризуючи загальні тенденції змін показників спектрального аналізу, ми відмітили, що для хворих з ХЗН як недіабетичного, так і діабетичного походження властиве статистично значуще в порівнянні з контролем зменшення як загальної потужності спектра ВСР (TP), так і його доменів (LF, HF). При детальному аналізі спектральний аналіз ВСР виявив достовірне зниження загальної потужності спектра в усіх групах обстежених у порівнянні з контролем без наявності групових відмінностей ($H=5,66$; $p=0,5890$). В той самий час ступінь зниження доменів спектра мав статистично значущі групові відмінності як для низькочастотного компонента — LF ($H=22,67$; $p=0,0000$), так і для високочастотного — HF ($H=12,75$; $p=0,0017$). Зниження показника TP в обстежених дітей з ХЗН відображає посилення симпатичної регуляції, яка пригнічує активність автономного контуру, бо цей показник у фізіологічному сенсі несе інформацію, аналогічну SDNN. На користь активації симпатичної ланки свідчить і більш

при фізичному навантаженні у дітей контрольної групи ($\bar{X} \pm S$)

групи		11–13 років		14–17 років	
		хлопчики (n=18)	дівчата (n=16)	хлопчики (n=26)	дівчата (n=21)
		117,31±39,12	110,64±26,80	124,20±21,25	113,48±23,52
		53,28±17,04	43,32±16,14	47,67±19,47	31,48±3,34
		14,84±3,33	10,31±1,25	12,08±3,15	11,24±2,04
		14714,78±798,18	13460,08±920,88	15586,63±558,09	15290,38±431,05
		945,42±75,64	604,83±73,26	771,74±33,72	439,20±24,37
		868,88±90,61	705,88±85,56	604,68±37,49	343,20±27,85
		1,23±0,34	1,60±0,32	1,42±0,43	1,52±0,33

Таблиця 2. Статистичні характеристики Z-оцінок показників ВСР при фізичному навантаженні в дітей з ХЗН діабетичного і недіабетичного походження

Показник	Статистична характеристика	Групи дітей з ХЗН			p
		1-ша (n=37)	2-га (n=17)	3-тя (n=16)	
SDNN	Me (Lq; Uq)	-1,42 (-2,20; -0,80)*	-1,44 (-2,45; -0,96)*	-2,77 (-3,28; -1,60)*	p ₁₋₂ =0,4651 p ₁₋₃ =0,0273 p ₂₋₃ =0,0570
rMSSD	Me (Lq; Uq)	-1,07 (-1,64; -0,75)	-0,53 (-1,20; -0,58)	-1,40 (-1,76; -0,95)*	p ₁₋₂ =0,0322 p ₁₋₃ =0,4391 p ₂₋₃ =0,0160
pNN50	Me (Lq; Uq)	-2,82 (-3,71; -1,12)*	-0,63 (-3,61; 0,81)	-3,50 (-3,78; -2,68)*	p ₁₋₂ =0,0830 p ₁₋₃ =0,4737 p ₂₋₃ =0,0480
TP	Me (Lq; Uq)	-12,98 (-18,33; -11,03)*	-12,24 (-16,72; -6,31)*	-20,46 (-23,65; -13,19)*	p ₁₋₂ =0,3159 p ₁₋₃ =0,0586 p ₂₋₃ =0,0310
LF	Me (Lq; Uq)	-5,79 (-9,81; 0,09)*	-0,91 (-4,25; 0,81)	-11,71 (-17,23; -10,07)*	p ₁₋₂ =0,0045 p ₁₋₃ =0,0014 p ₂₋₃ =0,0000
HF	Me (Lq; Uq)	-9,60 (-11,21; -6,25)*	-6,20 (-9,61; 0,68)*	-12,72 (-14,41; -9,05)*	p ₁₋₂ =0,0312 p ₁₋₃ =0,0160 p ₂₋₃ =0,0015
LF/HF	Me (Lq; Uq)	3,44 (2,05; 5,50)*	1,80 (-0,50; 5,62)*	2,60 (0,70; 10,10)*	p ₁₋₂ =0,3727 p ₁₋₃ =0,8298 p ₂₋₃ =0,3055

Примітки: 1. * p<0,05; достовірна різниця порівняно з показниками дітей групи контролю.

2. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при множинному порівнянні показників груп був обраний p<0,017.

суттєве в порівнянні з LF зниження високочастотної складової спектра — HF, що свідчить про гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідає парасимпатичний відділ [5, 9].

Зниження потужності високочастотного компонента призвели до статистично значущого збільшення відношення LF/HF у хворих усіх груп порівняно з показниками здорових осіб без групових відмінностей (N=1,11; p=0,5720). Збільшення цього показника також є відображенням порушення вегетативного балансу в бік гіперсимпатикотонії.

Потужність спектра ВСР в діапазоні дуже низьких частот — VLF, за думкою більшості дослідників, характеризує активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Однак у даному випадку мова йде про більш складні впливи з боку надсегментарного рівня регуляції, оскільки амплітуда цього домену щільно пов'язана з психоемоційною напругою та функціональним станом кори головного мозку. А.Н. Флейшманом (1999) було показано, що потужність VLF-коливань є чутливим індикатором керування метаболічними процесами. Високий рівень при порівнянні з норматив-

ними показниками можна трактувати як гіперадаптивний стан, а низький — як енергодефіцитний. Таким чином, VLF відображає вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкорковий центр, стан нейрогуморального та метаболічного рівнів регуляції та може використовуватися в якості маркера ступеня зв'язку сегментарних рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними [10].

Як видно з даних табл. 3, лише приблизно в половині дітей з ХЗН I–II стадій недіабетичного походження та статистично значущої меншості дітей з ДН зафіксований VLF у межах нормативних показників, що свідчить про достатнє енергетичне забезпечення організму дитини. В решти пацієнтів мобілізація енергетичних та метаболічних резервів при навантаженні відображається в змінах потужності спектра в VLF-діапазоні.

Збільшення потужності спектра VLF у відповідь на фізичне навантаження, яке було зафіксовано в 32,4 % дітей 1-ї групи, 41,2 % — 2-ї групи та в 43,8 % хворих на ДН, свідчить про високу напругу компенсаторних механізмів (гіперадаптивний стан), що може призвести до зриву адаптаційних резервів організму. Зниження потужності

Таблиця 3. Частота хворих зі значеннями показника VLF за межами нормативу, ($p \pm S_p$) %

Значення показника	Групи дітей з ХЗН		
	1-ша (n=37)	2-га (n=17)	3-тя (n=16)
Дорівнює нормативу	56,76±8,26	52,90±12,48	25,00±11,18*^
Вище нормативу	32,43±7,80	41,17±12,30	43,75±12,80
Нижче нормативу	10,81±5,17	5,88±5,88	31,25±11,97^

Примітка. 1. В нормі потужність VLF — 15–30 % сумарної потужності спектра.

2. Різниця достовірна при порівнянні з показником: * 1-ї групи; ^ 2-ї групи.

спектра VLF (гіпоадаптивний, або енергодефіцитний стан), що віддзеркалює виснаження енергетичних резервів організму, було властиво кожному десятому хворому на ХЗН I стадії, кожному двадцятому — з ХЗН II стадії і кожному третьому хворому на ЦД 1-го типу і ДН.

Висновки

1. Визначення показників варіабельності серцевого ритму надає можливість кількісно оцінювати стан вегетативної регуляції у дітей з хронічним захворюванням нирок.

2. У 75,5 % дітей з хронічним захворюванням нирок I–II стадій недіабетичного і діабетичного походження за даними часового та частотного аналізів варіабельності серцевого ритму відмічається порушення вегетативного балансу в бік активації симпатичної нервової системи, що відображається в зниженні показників SDNN, rMSSD, pNN50, TP та збільшенні відношення LF/HF.

3. У 51,4 % дітей з хронічним захворюванням нирок I–II стадій зафіксовано пору-

шення вегетативної регуляції за рахунок напруження надсегментарного рівня регуляції вегетативної нервової системи у вигляді гіперадаптивного стану, який свідчить про високу напругу компенсаторних механізмів, що може призвести до зриву адаптаційних резервів організму, або енергодефіцитного стану, що віддзеркалює виснаження енергетичних резервів організму.

4. Визначені порушення вегетативного балансу в бік активації симпатичної нервової системи у дітей з хронічним захворюванням нирок I–II стадій можуть свідчити про очікуване формування та прогресування кардіоваскулярних порушень ще до появи значущих змін центральної гемодинаміки.

Перспективи подальших досліджень. Визначені особливості варіабельності серцевого ритму у дітей з хронічним захворюванням нирок викликають потребу в подальших дослідженнях зв'язку вегетативних порушень з активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, факторами деструктивної, вазоконстрикторної та апоптогенної дії.

Список літератури

1. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / L. Kober, J. L. Rouleau, H. D. White [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 1285–1295.
2. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 1296–1305.
3. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment / J. Neumann, G. Ligtenberg, I. I. Klein [et al.] // Kidney Int. — 2004. — V. 65 (5). — P. 1568–1576.
4. Іванов Д. Д. Гіперактивність симпатичної системи та ризик розвитку хронічної ниркової недостатності / Д. Д. Іванов // *Врачебная практика*. — 2002. — № 2. — С. 26–30.
5. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы / [Земцовский Э. В., Тихоненко В. М., Реева С. В., Демидова М. М.]. — СПб. : ИНКАРТ, 2004. — 80 с.
6. National Kidney Foundation. K/DOQ1 clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — V. 39 (1). — P. 17–31.
7. Hogg R. J. Chronic kidney disease / R. J. Hogg, S. Furth, K. V. Lemeley // *Pediatrics*. — 2003. — V. 111 (6). — P. 1416–1421.
8. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України, Харків, 24 вересня 2005 року // *Український журнал нефрології і діалізу*. — 2005. — № 4 (7). — С. 2–6.
9. Variability of heart rate. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Working Group of the European Society of Cardiology and the North American Society of Cardiology // *Westn. arithmology*. — 1999. — № 11. — С. 53–78.

10. Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики / А. Н. Флейшман. — Новосибирск, 1999. — 264 с.

Н.И. Макеева, Т.Б. Ищенко, Н.К. Мацевская, С.М. Пивненко, А.А. Саяпина

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

Обследовано 70 детей от 7 до 17 лет с хроническим заболеванием почек I–II стадий недиабетического и диабетического происхождения. Параметры временного и частотного анализа вариабельности сердечного ритма были изучены в условиях проведения функциональных проб с физической нагрузкой. У 75,5 % детей с хроническим заболеванием почек выявлены нарушения вегетативного баланса в сторону активации симпатической нервной системы, что отражается в снижении показателей SDNN, rMSSD, pNN50, TP и увеличении отношения LF/HF. У 51,4 % детей с хроническим заболеванием почек зафиксированы нарушения вегетативной регуляции за счет напряжения надсегментарного уровня регуляции вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, хроническое заболевание почек, дети.

N.I. Makieieva, T.B. Ischenko, N.K. Matsyevskaya, S.M. Pivnenko, A.A. Sayapyna

HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

70 children aged 7–17 years old with nondiabetic and diabetic chronic kidney disease I–II stages were examined. Parameters of time and frequency domain analysis of heart rate variability were studied on the basis of functional tests with the exercise. It was established, that 75,5 % children with chronic kidney disease have violation of vegetative balance in the side of sympathetic nervous system activating which is represented in the decline of indexes SDNN, rMSSD, pNN50, TP and increase of LF/HF relation. The disorder of the vegetative regulation is fixed due to tension of upper-segmental systems of autonomic regulation in 51,4 % of children with chronic kidney disease I–II stages.

Key words: heart rate variability, chronic kidney disease, children.

Поступила 20.12.10