

М.Е. Аксенова, М.В. Добрынина, Т.В. Виноградова, В.В. Длин

ФАКТОРЫ РИСКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ СО СТЕРОИДРЕЗИСТЕНТНЫМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Кардиоваскулярная патология – основная причина летальности у детей с хроническими болезнями почек, получающих заместительную почечную терапию. Учитывая высокую частоту артериальной гипертензии (АГ), наличие хронического воспаления, метаболических нарушений, тенденцию к прогрессирующему снижению функции почек, характерных для пациентов со стероидрезистентным нефротическим синдромом (СРНС), а также побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, можно предположить, что дети со СРНС составляют группу высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений. Целью исследования было определить частоту и факторы риска ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у детей со СРНС. ЭХОКГ, клинико-лабораторное обследование проведено 56 детям со СРНС (не вторичным), не имевшим врожденную патологию сердца и крупных сосудов, суточное мониторирование артериального давления (АД) проведено 45 пациентам, исследование маркеров эндотелиальной дисфункции – 20 детям. Для выявления факторов риска по ремоделированию миокарда ЛЖ сравнение проводили между группами пациентов с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ ($n=21$) и без изменений ЭХО-кардиографических параметров миокарда ($n=35$). Гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 21 ребенка ($q=0,375$), в т.ч. гипертрофическое ремоделирование миокарда у 3 ($q=0,05$) и эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ у 18 ($q=0,32$). Дети с ремоделированием миокарда ЛЖ имели достоверно более высокий уровень систолического АД, индекса атерогенности (ИА), уровня протеинурии и более низкий уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Получено, что уровень АД, протеинурии и степень дислипидемии отражают активность нефротического синдрома. Показано, что факторами риска гипертрофии миокарда ЛЖ у детей со СРНС являются ИА более 4 (ОШ=2,12; 95% ДИ 1,04–4,25; $p<0,05$), снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² (ОШ=2,16; 95% ДИ 1,09–4,26; $p<0,05$), сочетанная терапия преднизолоном и ингибиторами кальциневрина (ОШ=2,32; 95% ДИ 1,21–4,43; $p<0,05$). Пациенты с сочетанием эндотелиальной дисфункции, неконтролируемой АГ на протяжении более 12 месяцев и снижения рСКФ (менее 90 мл/мин/1,73 м²) имеют повышенный риск развития гипертрофии миокарда ЛЖ (ОР=2; 95% ДИ 1,44–2,77; $p<0,05$). Показано, что пациенты со СРНС составляют группу высокого риска по ремоделированию миокарда ЛЖ. Для определения динамики и прогностического значения гипертрофии миокарда ЛЖ для витального прогноза пациентов необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования.

Ключевые слова: дети, стероидрезистентный нефротический синдром, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, индекс атерогенности, гипертрофия миокарда левого желудочка, факторы риска гипертрофии миокарда левого желудочка.

Цит.: М.Е. Аксенова, М.В. Добрынина, Т.В. Виноградова, В.В. Длин. Факторы риска ремоделирования миокарда у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. Педиатрия. 2016; 95 (5): 15–21.

Контактная информация:

Аксенова Марина Евгеньевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-21-83, 483-21-92,
E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Статья поступила 12.04.16,
принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Aksenova Marina Evgenevna – Ph.D., leading researcher of Kidneys Inherited and Acquired Diseases Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-21-83, 483-21-92,
E-mail: maksyonova@pedklin.ru
Received on Apr. 12, 2016,
submitted for publication on Jun. 30, 2016.

RISK FACTORS FOR MYOCARDIAL REMODELING IN CHILDREN WITH STEROID-RESISTANT NEPHROTIC SYNDROME

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Cardiovascular disease – the main cause of mortality in children with chronic kidney disease who receive renal replacement therapy. Considering high rate of hypertension (HT), presence of chronic inflammation, metabolic disorders, tendency to renal function progressive decline, typical for patients with steroid-resistant nephrotic syndrome, and side effects of immunosuppressive therapy, it can be assumed that children with SRNS belong to the group with high risk of cardiovascular complications development. Objective of this research – to determine the frequency and risk factors of left ventricular (LV) myocardium remodeling in children with SRNS. Echocardiography, clinical and laboratory examinations were performed for 56 children with SRNS (not secondary), who did not have congenital heart and major blood vessels pathology, daily monitoring of blood pressure (BP) was performed for 45 patients, the study of endothelial dysfunction markers – for 20 children. To identify risk factors for LV myocardium remodeling comparison was made between groups of patients with an increased left ventricular mass index (n=21) and without changes in myocardium echocardiographic parameters (n=35). LV myocardium remodeling was diagnosed in 21 children (q=0,375), including hypertrophic myocardial remodeling in 3 (q=0,05) and eccentric LV myocardium hypertrophy in 18 (q=0,32). Children with LV myocardium remodeling had significantly higher systolic blood pressure, at herogenic index (AI), proteinuria level and lower level of estimated glomerular filtration rate (eGFR). It was found that BP level, proteinuria and dyslipidemia degree reflect nephrotic syndrome activity. The study revealed that risk factors for LV myocardium hypertrophy in children with SRNS are: AI higher than 4 (OR=2,12; 95% CI 1,04–4,25, p<0,05), eGFR lower than 60 ml/min/1,73 m² (OR=2,16; 95% CI 1,09–4,26; p<0,05), combination therapy with prednisone and calcineurin inhibitors (OR=2,32; 95% CI 1,21–4,43, p<0,05). Patients with a combination of endothelial dysfunction, uncontrolled hypertension for more than 12 months and decrease in eGFR (lower than 90 ml/min/1,73 m²) have an increased risk of LV myocardium hypertrophy (OR=2; 95% CI 1,44–2,77; p<0,05). The study proved that patients with SRNS form a group with high risk of LV myocardium remodeling. To determine LV myocardium hypertrophy dynamics and prognostic value for vital prognosis of patients, randomized prospective study is needed.

Keywords: children, steroid-resistant nephrotic syndrome, hypertension, endothelial dysfunction, atherogenic index, left ventricular myocardium hypertrophy, risk factors of left ventricular myocardium hypertrophy.

Quote: M.E. Aksenova, M.V. Dobrynina, T.V. Vinogradova, V.V. Dlin. Risk factors for myocardial remodeling in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 15–21.

Связь между заболеваниями почек и развитием сердечно-сосудистых осложнений впервые была отмечена у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [1], летальный исход у которых в 20–50% случаев обусловлен сердечно-сосудистыми событиями [2, 3]. Смертность детей с терминальной ХПН в 10–100 раз превышает общепопуляционную детскую смертность. Она составляет 35,6/1000 детей, получающих терапию диализом, и 3,5/1000 – у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с 0,31/1000 в детской популяции в целом [4]. Как и у взрослых пациентов, лидирующей причиной смертности детей, получающих заместительную почечную терапию, являются сердечно-сосудистые события: на их долю приходится более 20% летальных исходов [5, 6], в то время как общепопуляционная детская смертность от кардиальных причин не превышает 3% [4].

Дети с терминальной стадией ХПН имеют сопоставимую со взрослыми пациентами распространенность традиционных и нефрогенных факторов сердечно-сосудистого риска: у 52–81% детей выявляется артериальная гипертензия (АГ) [7–9], у 33–84% – гиперлипидемия [9–11], 40–64% имеют анемию [12, 13], около 1/2 пациентов – гипоальбуминемию и гиперпаратиреоз [9, 14–16].

Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек (ХБП) включает в себя два параллельных процесса: ремоделирование миокарда и изменение сосудов (снижение растяжимости сосудистой стенки, утолщение сосудистого комплекса «интима-медиа», кальцификация сосудистой стенки). Доказано, что данные изменения являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как в общей популяции, так и у взрослых пациентов с ХБП [17–19].

Частота выявления гипертрофии миокарда и масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) тем выше, чем ниже скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у детей с ХБП [20]. На начальных этапах проведения заместительной почечной терапии диализом у пациентов с терминальной ХПН отмечается уменьшение массы миокарда ЛЖ [21, 22]. Данный положительный эффект нивелируется через 2 года диализной терапии, что связывают с усугублением гемодинамических и метаболических нарушений (гиперлипид- и дислипидемия, гипопроteinемия) у больных [23–26]. В то же время положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы (редукция массы миокарда, улучшение систоло-диастолической функции сердца) у реципиентов почечного трансплантата сохраняется на протяжении более чем 10 лет динамического наблюдения при условии адекватного контроля уровня артериального давления (АД) [27, 28].

Гломерулярная патология почек и протеинурия нефротического уровня ассоциируются с наличием множественных факторов кардиоваскулярного риска [9]. Отношение шансов иметь множественные кардиоваскулярогенные факторы риска составляет 1,96 (95% ДИ 1,04–4,43) для группы детей с гломерулярной патологией почек по сравнению с больными с негломерулярными болезнями и 2,99 (95% ДИ 1,11–8,07) у пациентов с протеинурией нефротического уровня по сравнению с группой детей, имевших не нефротическую протеинурию [9]. Гломерулярные болезни почек и высокая степень протеинурии обычно ассоциируются с наличием выраженных обменных нарушений и использованием иммуносупрессивной терапии, которая может приводить к развитию и усугублению степени АГ, нарушений липидного и углеводного обмена. Таким образом, можно предположить, что дети с нефротическим синдромом, особенно резистентным к стероидной терапии составляют группу высокого риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений, которые определяют витальный прогноз больных.

Целью настоящего исследования было установить частоту и факторы риска ремоделирования миокарда ЛЖ у детей со стероидорезистентным нефротическим синдромом (СРНС).

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи было проведено одноцентровое, ретроспективное исследование, одобренное этическим комитетом Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, с включением детей 3–17 лет с первичным СРНС, расчетной СКФ (рСКФ) более 30 мл/мин/1,73 м², длительностью катамнестического наблюдения не менее 12 месяцев. Критериями исключения являлись: изолированная протеинурия нефротического уровня, вторичный СРНС, сопутствующие врожденные пороки развития сердца и

магистральных сосудов, длительность динамического наблюдения менее 12 месяцев.

С письменного согласия родителей всем детям проводили клинико-лабораторное обследование с определением индекса массы тела (ИМТ), повторными измерениями уровня АД по методу Короткова, исследованием уровня мочевой кислоты, липидного спектра сыворотки крови с расчетом индекса атерогенности (ИА), определением уровня фосфора и кальция сыворотки крови с расчетом произведения «кальций–фосфор». Функциональное состояние почек определяли по рСКФ по формуле Шварца [29]. Всем детям старше 5 лет (n=45) было проведено суточное мониторирование АД (СМАД) на аппаратах АВРМ («Медитек», Венгрия) и ВРLab («Петр Телегин», Россия). Нормативные показатели средних значений АД у детей и подростков в зависимости от пола, возраста и роста определяли в соответствии с данными Европейской рабочей группы по АГ у детей [30]. ЭХОКГ-исследование на аппарате Acuson Sequoia 512 (Siemens, Германия) было проведено всем детям по стандартной методике с количественным определением массы миокарда ЛЖ по формуле R.V. Devereux [31], индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле G. De Simone [32], относительной толщины стенки ЛЖ (ОТСЛЖ). За 95% ОТСЛЖ принято значение 0,42 [33]. Нормативные показатели ИММЛЖ в зависимости от пола и возраста определяли согласно P.R. Khoury и соавт. [34]. УЗ-визуализирующее исследование плечевой артерии с вычислением потоковозависимой вазодилатации (ПЗВД), определение уровней эндотелина-1 (ЭТ-1) и асимметричного диметиларгинина (АДМА) в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Biomedica» были проведены 20 детям. Расширение диаметра плечевой артерии в пробе с «реактивной гиперемией» менее чем на 10% от исходного значения расценивали как патологическая реакция.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для определения факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы проводили расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с определением 95% доверительного интервала и значения статистической значимости.

В исследование вошли 56 детей со СРНС: мальчики/девочки 0,42/0,58; возраст Me=11 лет (3; 15); длительность нефротического синдрома Me=17 мес (12; 144). По данным нефробиопсии у большинства детей выявлялся фокально-сегментарный гломерулосклероз (q=0,64), реже – мембранопротрофиеративный (q=0,2) и мезангиопротрофиеративный (q=0,1) варианты гломерулонефрита, один ребенок (q=0,02) имел мембранозную нефропатию, двое – болезнь плотных депозитов (q=0,04). Ни один пациент не нуждался в проведении заместительной почечной терапии: функция почек по рСКФ была сохранна у 40 детей (q=0,71), 12 (q=0,21) имели ХБП 2 стадии, 4 (q=0,07) – ХБП 3А стадии. На момент

обследования 51 ребенок получал иммуносупрессивную терапию: ингибиторы кальциневрина изолированно и в сочетании с преднизолоном 18 ($q=0,32$) и 18 ($q=0,32$) детей соответственно; пульс-терапию циклофосфаном в сочетании со стероидами – 13 ($q=0,23$), мофетила микофенолат – 3 ($q=0,02$) пациента. Монотерапию (эналаприл) и комбинированное лечение АГ, включающее эналаприл, блокаторы кальциевых каналов (амлодипин) и/или бета-адреноблокаторы (атенолол), получали 32 ($q=0,57$) и 24 ($q=0,43$) ребенка соответственно. Несмотря на гипотензивную терапию, практически $2/3$ детей на момент включения в исследование имели недостаточный контроль уровня АД при разовых измерениях: у 26 ($q=0,46$) сохранялась АГ, у 8 ($q=0,14$) выявлялась предгипертензия ($90\% < \text{АД} < 95\%$). СМАД позволил выявить латентную АГ у 7 пациентов, 6 из которых имели предгипертензию в разовых измерениях.

Результаты и их обсуждение

Ремоделирование миокарда ЛЖ было выявлено у 21 ребенка ($q=0,375$), включая концентрическое ремоделирование у 3 ($q=0,05$) и гипертрофию миокарда по эксцентрическому типу у 18 детей ($q=0,32$). Это в 3 раза превышает среднюю частоту ремоделирования миокарда для детей с относительно сохраненными функциями почек и соответствует частоте гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ХБП 3–5 стадии [8, 20, 35, 36].

Группы детей с ремоделированием миокарда и без изменений массы миокарда по данным ЭХОКГ достоверно не отличались между собой по возрасту, полу, средней длительности нефротического синдрома и АГ, ИМТ (табл. 1). Однако в группе пациентов с ремоделированием миокарда по сравнению с детьми без изменений сердца по ЭХОКГ чаще встречались дети с длительностью нефротического синдрома более 48 месяцев ($q=0,28$ и $q=0,11$ соответственно, $p>0,05$) и длительностью АГ более 12 месяцев ($q=0,33$ и $q=0,11$ соответственно, $p>0,05$). ОШ ремоделирования миокарда для детей с неконтролируемой АГ на протяжении более 12 месяцев по сравнению с меньшей длительностью гипертензионного анамнеза 2,5 (95% ДИ 1,8–4,29; $p<0,05$).

По сравнению с группой детей с нормальными значениями ИММЛЖ и ОТМЛЖ, пациенты с

ремоделированием миокарда имели достоверно более высокие уровни разового систолического АД (табл. 2). Параметры СМАД (средние значения пульсового, систолического и диастолического АД, индексы времени по систолическому и диастолическому АД в дневное и ночное время суток) не отличались по группам. Среди пациентов с ремоделированием миокарда чаще встречались дети с изменением суточного ритма АД по типу night-piker: $q=0,11$ и $q=0,037$ ($p>0,05$) соответственно в группе с ремоделированием и без изменений миокарда ЛЖ. Хотя нами не было получено значимых различий по уровню АД между группами в зависимости от наличия ремоделирования миокарда, выявленные корреляционные связи между ИММЛЖ и уровнем пульсового АД ($r=-0,32$; $p<0,05$), между ОТМЛЖ и уровнями разового диастолического ($r=0,362$; $p<0,05$) и пульсового АД ($r=-0,34$; $p<0,05$) демонстрируют роль нагрузки давлением в формировании ремоделирования миокарда ЛЖ у детей с нефротическим синдромом. Это полностью соответствует литературным данным, согласно которым нагрузка АД является ведущим фактором ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с относительно сохраненной функцией почек [1, 3, 35, 36]. Кроме того, была получена корреляционная зависимость между ИМТ и уровнями разового систолического ($r=0,34$; $p<0,05$) и диастолического АД ($r=0,326$; $p<0,05$), что может косвенно подтверждать роль массы тела как фактора сердечно-сосудистого риска.

Анализ лабораторных данных показал, что пациенты с ремоделированием миокарда ЛЖ имели достоверно более высокий ИА и уровень протеинурии и более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности сыворотки крови по сравнению с группой детей с нормальными значениями ИММЛЖ и ОТМЛЖ (табл. 2). Риск формирования гипертрофии миокарда ЛЖ на 100% был выше у детей с ИА более 4: ОШ=2,12 (95% ДИ 1,04–4,25; $p<0,05$).

Учитывая выявленную связь между ИА и уровнями общего белка ($r=-0,49$; $p<0,05$), альбумина сыворотки крови ($r=-0,6$; $p<0,05$), протеинурии ($r=0,4$; $p<0,05$), можно предположить, что нарушение липидного обмена у наших пациентов обусловлено, главным образом, активностью нефротического синдрома. Корреляция

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика групп детей с и без ремоделирования миокарда ЛЖ

Параметры	Ремоделирование миокарда ЛЖ		p
	есть (n=21)	нет (n=35)	
Возраст (M±m), годы	10,8±4,9	11,2±4,83	>0,05
Пол (мальчики/девочки) (q)	0,38/0,61	0,46/0,54	>0,05
Длительность нефротического синдрома (Ме), мес	15 (13; 144)	14 (12; 140)	>0,05
Длительность артериальной гипертензии (Ме), мес	9 (2; 72)	5 (2; 60)	>0,05
ИМТ (M±m), ‰	64,7±27,5	53,3±30,8	>0,05

Сравнительная лабораторная характеристика групп детей с и без ремоделирования миокарда ЛЖ

Параметры	Ремоделирование миокарда ЛЖ		p
	есть (n=21)	нет (n=35)	
Разовое систолическое АД (M±m), %	80,95±10,22	60±15,5	0,05
Уровень липопротеидов высокой плотности сыворотки крови (M±m), ммоль/л	1,75±0,39	2,23±0,67	0,013
Индекс атерогенности (M±m)	4,12±1,82	3,05±0,91	0,02
Протеинурия (M±m), г/м ²	2,94±0,56	1,4±0,32	0,02
рСКФ (M±m), мл/мин/1,73 м ²	87,3±11,6	112±15,1	0,05

уровня альбумина сыворотки крови с значениями систолического ($r=-0,3$; $p<0,05$), диастолического АД ($r=-0,42$; $p<0,05$) при разовых измерениях, а также диастолического АД днем ($r=-0,47$; $p<0,05$) и ночью ($r=-0,51$; $p<0,05$), ночного систолического АД ($r=-0,45$; $p<0,05$) по данным СМАД показывает, что АГ также связана с активностью нефротического синдрома. В то же время дефицит альбумина и других белков крови, обладающих антиоксидантным эффектом, может быть дополнительным фактором кардиоваскулярного риска [36] и наряду с дислипидемией и иммунными нарушениями может приводить к преждевременному «старению сосудов» у детей с нефротическим синдромом, что в настоящее время рассматривается как причина развития АГ и атеросклероза [37].

В нашей работе не было получено данных о роли нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза в формировании гипертрофии миокарда ЛЖ: произведение «кальций-фосфор» составило $3,77\pm0,68$ и $3,73\pm0,77$ ммоль²/л² ($p>0,05$) у детей с повышенными и нормальными значениями ИММЛЖ и ОТЗСЛЖ соответственно. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена, вероятно, имеет патогенетическое значение в ремоделировании миокарда у пациентов с более выраженным нарушением функции почек – ХБП 3–5 стадии [1, 3, 35].

Хотя гиперурикемия чаще выявлялась у детей с ремоделированием миокарда (0,22 против 0,07), это различие было недостоверно, ОШ=1,9 (95% ДИ 0,94–3,85; $p>0,05$).

Анализ функционального состояния почек в зависимости от параметров миокарда ЛЖ у детей со СРНС выявил достоверно более низкий уровень рСКФ у пациентов с ремоделированием миокарда ЛЖ (табл. 2), последняя была обратно пропорциональна ИММЛЖ ($r=-0,39$; $p<0,05$). Связь между функцией почек и сердечно-сосудистыми осложнениями у детей с ХБП подтверждена многими исследованиями [1, 3, 20, 36, 37] и объясняется увеличением факторов кардиоваскулярного риска по мере снижения функции почек. Нами была выявлена корреляционная связь между рСКФ и уровнями гемоглобина ($r=0,23$; $p<0,05$) и мочевой кислоты ($r=-0,31$; $p<0,05$) крови, которые являются

факторами риска ремоделирования миокарда ЛЖ [20, 34–37]. Пациенты с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² имели достоверно более высокий риск ремоделирования миокарда: ОШ=2,16 (95% ДИ 1,09–4,26; $p<0,05$).

Изучение возможного влияния иммуносупрессивной терапии на формирование кардиоваскулярной патологии у детей со СРНС показало, что гипертрофия миокарда ЛЖ недостоверно чаще встречалась у детей, получавших сочетанную терапию ингибиторами кальциневрина и преднизолона, чем при других вариантах лечения ($q_1=0,52$, $q_2=0,2$; $p=0,1$). Однако шанс ремоделирования миокарда был достоверно выше у детей на сочетанной терапии ингибиторами кальциневрина и стероидами: ОШ=2,32 (95% ДИ 1,21–4,43; $p<0,05$). Не было получено различий между группами по характеру и дозам гипотензивной терапии, что может быть обусловлено использованием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл), обладающего рено- и кардиопротективным действием, у всех детей и недостаточной коррекцией АД в обеих группах.

Относительный риск ремоделирования миокарда ЛЖ более чем в 3 раза превышал таковой у пациентов с сочетанием стабильной АГ в течение дня и протеинурии нефротического уровня по сравнению с детьми, не имеющих данные изменения: ОР=3,58 (95% ДИ 1,36–9,42; $p<0,05$). Относительный риск увеличивался до 5,4 (95% ДИ 2,26–13,21; $p<0,05$) у детей с сочетанием стабильной АГ, протеинурии нефротического уровня и рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как инициальный механизм развития атеросклероза и кардиоваскулярных болезней как у взрослых пациентов с патологией почек, так и в популяции в целом [39]. Пациенты с нефротическим синдромом имеют высокий риск развития эндотелиальной дисфункции вследствие хронического воспаления, дислипидемии, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, воздействия лекарственных препаратов. Маркеры эндотелиальной дисфункции были исследованы у 20 детей со СРНС. У 1/2 детей ($q=0,5$) было выявлено нарушение дилатации сосудов в ответ на пробу с «реактивной гиперемией», у

12 ($q=0,6$) отмечено повышение уровней ЭТ-1 и АДМА сыворотки крови. В группе пациентов с эндотелиальной дисфункцией в отличие от группы пациентов с сохранной функцией эндотелия преобладали мальчики ($q=0,5$ против $q=0,1$; $p=0,02$), дети с неконтролируемой АГ в течение 12 месяцев и более ($q=0,5$ против $q=0,1$; $p=0,02$), пациенты с гипертрофией миокарда ЛЖ ($q=0,4$ против $q=0$; $p<0,02$). Степень дилатации плечевой артерии зависела от длительности АГ ($r=-0,4$; $p<0,05$), общей нагрузки АД в течение суток по данным СМАД, ($r=-0,39$; $p<0,05$) и ИММЛЖ ($r=0,36$; $p<0,05$), уровней ЭТ-1 ($r=-0,48$; $p<0,05$) и АДМА ($r=-0,46$; $p<0,05$) сыворотки крови. Была выявлена корреляционная связь между уровнем АДМА сыворотки крови и нагрузкой систолическим и диастолическим АД в дневное и ночное время суток ($r=0,76$; $p<0,05$). Хотя средние значения ЭТ-1 и АДМА не отличались в группах детей с ремоделированием миокарда и без него, были выявлены корреляционные связи уровня ЭТ-1 с ИММЛЖ ($r=0,42$; $p<0,05$) и уровня АДМА с ИММЛЖ ($r=0,36$; $p<0,05$) и ОТМЛЖ ($r=0,607$; $p<0,05$). Не один из параметров эндотелиальной дисфункции не имел самостоятельного прогностического значения для развития гипертрофии и концентрического ремоделирования миокарда. Однако пациенты с сочетанием неблагоприятных факторов в виде снижения сосудистой дилатации в пробе с «реактивной гиперемией», неконтролируемой АГ более 12 месяцев и

снижения рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² имели повышенный риск ремоделирования миокарда ЛЖ: ОР=2 (95% ДИ 1,44–2,77; $p<0,05$).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что более 1/3 детей со СРНС и относительно сохранной функцией почек имеют ремоделирование миокарда ЛЖ, что сопоставимо с частотой ремоделирования миокарда у детей с более выраженным снижением функции почек – ХБП 3–5 стадий.

Факторами риска ремоделирования миокарда ЛЖ у наших больных являлись: снижение рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², ИА более 4, сочетанная терапия ингибиторами кальциевых каналов и стероидами.

В нашем исследовании не было продемонстрировано самостоятельное значение АГ для развития ремоделирования миокарда ЛЖ у детей со СРНС. Однако было показано, что сочетание стабильной АГ и протеинурии нефротического уровня, а также неконтролируемой АГ более 12 месяцев, снижения рСКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² и снижения сосудистой дилатации в пробе с «реактивной гиперемией» также являются фактором риска ремоделирования миокарда ЛЖ у детей со СРНС.

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Schiffrin E, Lipman M, Mann J. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007; 116: 1: 85–97.
2. US Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011: 163–174.
3. Mitsnefes M. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25 (Suppl. 3): 120–122.
4. Mathews T, Minino A, Osterman M, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics*. 2011; 127: 146–157.
5. 2013 USRDS Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2014; 63 (Suppl.): e295–e306.
6. Annual report of European Registry for Children on Renal Replacement Therapy, An update on the registry. 2014. <http://www.espn-reg.org>
7. Flynn J, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA. Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008; 52 (4): 631–725.
8. Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N. Engl. J. Med.* 2009; 22 (17): 1639–1650.
9. Wilson A, Schneider M, Cox C, Greenbaum LA, Saland J, White CT, Furth S, Warady BA, Mitsnefes MM. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6 (12): 2759–2765.
10. Saland J, Glinsberg H, Fisher E. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Curr. Opin. Pediatr.* 2003; 14: 197–204.
11. Saland J. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010; 78: 1154–1163.
12. Fadrowski J. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 457–462.
13. Staples A. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 48–56.
14. Menos S, Valentini R, Hidalgo G, Peschansky L, Mattoo TK. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1831–1836.
15. Rostand S, Drüeke T. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 56: 383–392.
16. Furth S, Abraham A, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F, Wong C, Mak RH, Moxey-Mims M, Warady BA. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 9: 2132–2140.
17. Johnstone L. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 998–1006.
18. Chen S, Chang J, Liu W, Huang JC, Tsai JC, Lin MY, Su HM, Hwang SJ, Chen HC. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1064–1070.
19. Krishnasamy R, Isbel N, Hawley C, Pascoe EM, Leano R, Haluska BA. The association between left ventricular global