

## Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез

М.Е. Аксенова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## Cardiovascular system diseases in children with chronic kidney diseases: Epidemiology, risk factors, pathogenesis

M.E. Aksenova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Кардиоваскулярные болезни – частое осложнение хронических заболеваний почек и лидирующая причина смертности больных с терминальной почечной недостаточностью. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек обусловлено ранним формированием традиционных факторов (артериальная гипертензия, дислипидемия) и наличием нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска (анемия, диспротеинемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена). Нефрогенные факторы риска определяются характером патологии почек и степенью нарушения почечных функций. Кардиоваскулярные изменения включают ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, приводя со временем к нарушению их функции. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе развития сердечно-сосудистой патологии у больных с хроническими болезнями почек.

*Ключевые слова:* дети, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, атеросклероз, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Cardiovascular disease is a common complication of chronic kidney diseases and a leading cause of death in patients with end-stage renal failure. Involvement of the cardiovascular system in chronic kidney disease is due to the early formation of traditional factors (hypertension, dyslipidemia) and the presence of kidney disease-related cardiovascular risk factors (anemia, dysproteinemia, and calcium and phosphorus metabolic disturbances). The kidney disease-related risk factors are determined by the nature of kidney disease and the degree of renal dysfunction. The cardiovascular changes include remodeling of the vascular wall and myocardium, leading to their dysfunctions with time. The article considers the current views on the pathogenesis of cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease.

*Key words:* children, chronic kidney disease, hypertension, atherosclerosis, left ventricular hypertrophy.

Связь между заболеваниями почек и развитием сердечно-сосудистых осложнений впервые была отмечена у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [1]. Продолжительность жизни в этой группе пациентов на 20–40 лет меньше, чем в общей популяции, при этом в 20–50% случаев летальный исход обусловлен кардиоваскулярными событиями [2, 3]. Смертность детей, получающих заместительную почечную терапию, в 10–100 раз превышает общепопуляционную детскую. Она составляет 35,6 на 1000 детей, получающих терапию диализом, и 3,5 на 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 кардиоваскулярные события, на их долю приходится более 20% летальных исходов [5, 6], в то время как об-

щепопуляционная кардиальная детская смертность не превышает 3% [4]. Отличие заключается в структуре сердечно-сосудистых болезней, приводящих к летальному исходу: у взрослых больных – это болезнь коронарных сосудов и сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии, смертность детей чаще связана с внезапной остановкой сердца и аритмией [5, 6].

Дети с терминальной стадией хронической почечной недостаточности имеют высокую, сопоставимую со взрослыми пациентами распространенность традиционных и нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска: у 52–81% детей выявляется артериальная гипертензия [7–9], у 33–84% – гиперлипидемия [9–11], 40–64% имеют анемию [12, 13], около ½ пациентов – гипоальбуминемия и гиперпаратиреоз [9, 14–16]. Согласно CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) исследованию [9], включившему 586 детей с хронической болезнью почек 3–4-й стадии, артериальную гипертензию при разовых измерениях артериального давления имели 46% детей, дислипидемию – 44%, нарушение углеводного обмена – 21% и ожирение – 15%; у ½ обследованных было выявлено сочетание нескольких неблагоприятных факторов. Только 26% детей не имели традиционных факторов

© М.Е. Аксенова, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:22–28

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна – в.н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

кардиоваскулярного риска. При этом у пациентов с ожирением (индекс массы тела  $>95\%$ ) и избыточной массой тела (индекс массы тела  $>85$  и  $\leq 95\%$ ) достоверно чаще выявлялись множественные факторы риска развития кардиоваскулярной патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения метаболизма глюкозы в отличие от больных с нормальной массой тела.

Роль избыточной массы тела в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярной смертности наглядно продемонстрирована у взрослых пациентов с хроническими болезнями почек [17]. В настоящее время известно, что жировая ткань синтезирует адипокины (лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, трансформирующий фактор некроза опухоли- $\alpha$ , висфатин и др.), дающие разнонаправленными эффектами [17], способна активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [18]. С. О'Seaghdha и соавт. [18] показали связь между количеством подкожной жировой клетчатки и уровнем альдостерона крови у людей. Адипоцитсекретирующие факторы стимулируют освобождение альдостерона из коры надпочечников, уровень которого обратно пропорционален концентрации адипонектина в плазме крови [18, 19]. Установлено самостоятельное прогностическое значение некоторых адипокинов в формировании риска сердечно-сосудистой патологии и смертности больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [17].

Несомненно, что характер почечного повреждения оказывает влияние на кардиоваскулярную систему. Гломерулярная патология и протеинурия нефротического уровня ассоциируются с наличием множественных факторов кардиоваскулярного риска [9]. Так, 44% (по сравнению с 37%), 24% (по сравнению с 22%) и 24% (по сравнению с 10%) детей с гломерулярными болезнями почек (в отличие от негломерулярных) имели один, два, три и более традиционных фактора сердечно-сосудистого риска. Приблизительно у  $\frac{2}{3}$  больных с нефротическим уровнем протеинурии выявлялись как минимум два фактора кардиоваскулярного риска по сравнению с  $\frac{1}{3}$  детей с протеинурией меньшего уровня. Мультифакторный

анализ показал, что отношение шансов иметь множественные кардиоваскулярогенные факторы риска составляет 1,96 (95% CI, 1,04—4,43) для группы детей с гломерулярной патологией почек по сравнению с больными с негломерулярными болезнями и 2,99 (95% CI, 1,11—8,07) у пациентов с протеинурией нефротического уровня по сравнению с группой детей, имевших ненефротическую протеинурию. Гломерулярные болезни почек и высокая степень протеинурии обычно ассоциируются с использованием иммуносупрессивной терапии, которая может приводить к артериальной гипертензии, нарушениям липидного и углеводного обмена. Однако в представленном исследовании [9] роль глюкокортикостероидов в развитии множественных факторов сердечно-сосудистого риска при гломерулярной патологии почек не была подтверждена статистически, а анализ значения ингибиторов кальциневрина как фактора дополнительного риска авторами не проводился из-за отсутствия необходимой клинической информации.

Анализ клинико-лабораторных данных этой же когорты больных показал, что по мере снижения скорости клубочковой фильтрации достоверно увеличивается частота артериальной гипертензии, анемии, гипертриглицеридемии, снижения уровня холестерина высокой плотности и сочетания нескольких традиционных факторов кардиоваскулярного риска [16].

Высокая распространенность традиционных факторов риска у детей с хроническими болезнями почек может обуславливать ускоренные темпы развития сердечно-сосудистой патологии, особенно у пациентов с ранним дебютом заболевания почек. Однако она не может полностью объяснить высокую кардиальную смертность больных раннего возраста. Исследования показывают, что частота поражения сердечно-сосудистой системы увеличивается по мере снижения функции почек (см. таблицу).

Относительный риск (RR) развития кардиоваскулярной патологии повышается с 1,5 при 2-й стадии хронической болезни почек до 2—4 и 10—50 при 3-й и 5-й стадии соответственно [1]. У пациентов с 1-й стадией заболевания риск поражения сердечно-сосудистой системы зависит от выраженности про-

**Таблица. Частота (в %) ремоделирования миокарда и сосудистых изменений у детей на разных стадиях хронических болезней почек (ХБП)**

Изменения сердечно-сосудистой системы	ХБП 1 стадии	ХБП 2—4 стадии	ХБП 5-й (Д)* стадии	ХБП 5-й (Т)** стадии	Источник литературы
Гипертрофия миокарда левого желудочка	19	17—50	30—92	8—82	[8, 20—24]
Утолщение комплекса интима—медиа	22	29—61	66—89	58—75	[25—28]
Кальцификация коронарных артерий	—	—	12—20	—	[26, 29]

Примечание. \* — Пациенты, получающие заместительную почечную терапию диализом;

\*\* — реципиенты почечного трансплантата.

теинурии. Таким образом, была предположена роль нефрогенных/уремических факторов в развитии и прогрессировании патологии кардиоваскулярной системы у нефрологических больных.

В настоящее время известно, что структурные и функциональные изменения сосудов у детей, имеющих патологию почек, связаны с изменением уровня кальция, фосфора, паратиреоидного гормона крови, а также суммарными дозами кальцийсодержащих фосфатбиндеров, кальцитриола и витамина  $D_3$  [9, 26, 30, 31]. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют бимодальную зависимость между уровнем  $1,25$ -дегидрооксихолекальциферола ( $1,25(OH)_2-D_3$ ) и сосудистыми осложнениями: высокий и низкий уровни ассоциируются с утолщением комплекса интима–медиа сосудов и кальцификацией коронарных артерий [32, 33]. Это обусловлено как изменениями фосфорно-кальциевого обмена, так и провоспалительной активностью витамина  $1,25(OH)_2-D_3$  [32].

Поражение кардиоваскулярной системы при хронических болезнях почек включает в себя два параллельных процесса: изменение сосудов и ремоделирование миокарда. Учитывая редкие кардиоваскулярные события у детей с заболеваниями почек, особенно до стадии терминальной почечной недостаточности, для выявления патологии сердечно-сосудистой системы в клинической практике используют промежуточные маркеры, такие как: гипертрофия миокарда левого желудочка, изменение крупных артерий (снижение растяжимости сосудистой стенки, утолщение сосудистого комплекса интима–медиа, кальцификация сосудистой стенки). Доказано, что данные маркеры являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в общей популяции, так и у взрослых пациентов с хроническими болезнями почек [34–36].

Артериальная гипертензия является проявлением сердечно-сосудистого поражения, с одной стороны, и одним из важнейших факторов кардиоваскулярного риска, с другой. Частота артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек увеличивается по мере снижения функции почек. Она составляет 30–54%, включая скрытую артериальную гипертензию у  $1/3$  больных, при хронической болезни почек 2–3-й стадии и 65–81% – у пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии [3, 7–9, 21–23], по сравнению с 3–3,5% в общей детской популяции [4, 37, 38]. Доказано, что артериальная гипертензия у детей, как и у взрослых, не только отражает степень поражения почечной паренхимы, но и является существенным и независимым фактором риска снижения почечной функции и развития кардиоваскулярного поражения [39–43].

Традиционно диагноз артериальной гипертензии ставится на основе разовых измерений артериального давления. Однако для выявления скрытой и ночной

гипертензии и прогнозирования поражения органов-мишеней необходимо включать в комплексное обследование пациентов суточное мониторирование артериального давления. Показано, что ночная систолическая артериальная гипертензия является независимым предиктором общей летальности больных с хроническими болезнями почек [44], изменение суточного ритма артериального давления по типу «non-dipper» повышает риск развития кардиоваскулярных событий в 2,5 раза, а сердечно-сосудистой смертности – в 9 раз [44, 45]. Кроме того, риск формирования гипертрофии миокарда левого желудочка [45] и кардиоваскулярных событий у пациентов с латентной артериальной гипертензией сопоставим с таковым в группе больных, имеющих явную артериальную гипертензию [46].

Несмотря на доказанное значение артериальной гипертензии в прогрессировании почечной и кардиоваскулярной патологии, контроль уровня артериального давления остается неудовлетворительным: около половины детей на момент внесения в регистры NAPRTCS, SKiD имели артериальную гипертензию [3, 43, 46, 47], у 48% больных артериальное давление оставалось повышенным на фоне гипотензивной терапии [43, 46].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержка натрия, повышение активности симпатической нервной системы являются основными механизмами развития артериальной гипертензии при патологии почек. Повышение уровня катехоламинов крови и симпатической активности показано у пациентов с почечной недостаточностью [48]. У детей с относительно сохранной функцией почек об активации симпатической нервной системы может говорить повышение индексов вариабельности артериального давления по данным его суточного мониторирования [49]. Наряду с РААС-опосредованной, связанной с почечной ишемией активацией симпатической нервной системы, в развитии нефрогенной артериальной гипертензии имеет значение нарушение метаболизма катехоламинов вследствие дефицита синтеза почечной реналазы [50]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудистой стенки (сосудистые осложнения хронической болезни почек) могут поддерживать повышенный уровень артериального давления.

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как начальный механизм развития сосудистого атеросклероза. Нарушение функции эндотелия крупных и мелких сосудов, выявляемое при хронических болезнях почек и приводящее к дисбалансу синтеза прессорных и депрессорных сосудистых факторов, может быть начальной (доклинической) стадией артериальной гипертензии [51]. Снижение продукции оксида азота обусловлено истощением его синтеза на фоне оксидативного стресса и нарушением ме-

таболизма асимметричного диметиларгинина (ингибитора NO-синтетазы), выявляемых *in vitro* и *in vivo* исследованиями при хронической патологии почек [52, 53]. Примечательно, что концентрации норэпинефрина и асимметричного диметиларгинина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности тесно связаны между собой, что, вероятно, отражает их участие в едином механизме поражения сердечно-сосудистой системы. Асимметричный диметиларгинин рассматривается в настоящее время как один из маркеров атеросклероза и независимый фактор смертности и развития кардиоваскулярных событий у пациентов с хроническими болезнями почек и хронической почечной недостаточностью [48].

Вторичные изменения гомеостаза у больных с почечной недостаточностью, особенно оксидативный стресс, липидные нарушения, повышение уровня уремических токсинов, изменение эндотелиальной функции сосудов могут запускать воспалительную реакцию. Около 30–50% больных с хроническими болезнями почек имеют повышенный уровень воспалительных маркеров в крови: С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , комплекса плазмин – антиплазмин, Д-димера, Е-селектина [54]. В индукции воспалительного ответа при хронических болезнях почек основную роль играет оксидативный стресс, связанный с повышением продукции супероксидных анионов за счет активации никотинамидадениндинуклеотидоксидазы, ксантиноксидазы, свободной NO-синтетазы, миелопероксидазы и снижения активности супероксиддисмутазы. Особое значение в активации воспаления придается миелопероксидазе, локализованной в нейтрофилах, моноцитах/макрофагах. Показано не только повышение ее синтеза в атеромах, но и влияние генетического полиморфизма гена миелопероксидазы на развитие кардио-васкулярных болезней [54].

Наряду с атеросклеротическим поражением, у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявляется кальцификация сосудистой стенки. И если большинство детей в указанной стадии имеют морфологические признаки атеросклероза сосудов [25], то сосудистое отложение кальция – очень редкая ситуация в педиатрической практике. Кальцифилаксия является результатом сопровождающих тяжелую степень снижения почечных функций нарушений фосфорно-кальциевого обмена, активации факторов кальцифилаксии (остеопрогерин, костный морфогенетический протеин, лептин) и снижения уровня циркулирующих (фетуин-А, костный морфогенетический протеин-7, магний, липопротеиды высокой плотности) и локальных (остеопонтин, пирофосфат, остеопротегерин, матричные  $\gamma$ -карбоксиллированные протеины) инги-

биторов кальцификации [55, 56]. Отложение кальция в мышечном слое сосудистой стенки происходит вследствие активного транспорта кальция через натрий-фосфорный котранспортер в результате трансформации гладкомышечных клеток сосудов стенки в клетки, подобные остеобластам. Этот процесс индуцируется высоким уровнем внутриклеточного кальция и фосфора [55].

Среди ингибиторов кальцификации сосудистой стенки большое значение уделяется фетуину-А – гликопротеину, синтезируемому в печени, имеющему домен, подобный рецептору 2-го типа к трансформирующему фактору роста- $\beta$  и тирозинкиназную активность. Фетуин-А формирует стабильные коллоидальные сферы (кальципротеиновые частицы), содержащие кальций, фосфор и матричный  $\gamma$ -карбоксиллированный протеин. Последний нарушает взаимодействие костного морфогенетического протеина-2 с его рецепторами, блокируя остеогенную трансформацию гладкомышечных сосудистых клеток [56]. Интересно, что лептин, концентрация которого повышается при хронической почечной недостаточности за счет нарушения его экскреции с мочой, через собственные рецепторы гипоталамуса повышает активность симпатической нервной системы, вторично активируя  $\beta_2$ -рецепторы остеобластов, приводя тем самым к кальцификации сосудов [57].

Возникающая при хронической болезни почек перегрузка объемом и давлением приводит к компенсаторному ремоделированию миокарда. Гипертрофия миокарда левого желудочка может быть концентрической и эксцентрической. Концентрическое ремоделирование характеризуется параллельным увеличением числа саркомеров в ответ на нагрузку давлением без изменения размеров полости левого желудочка. При эксцентрическом ремоделировании миокарда левого желудочка симметрично увеличивается толщина стенки и объем полости желудочка. В этом случае число саркомеров увеличивается преимущественно за счет продольного роста клеток. Оба варианта ремоделирования миокарда характерны для пациентов с хроническими болезнями почек 2–4-й стадии, что отражает нагрузку как давлением, так и объемом у этой категории больных.

Частота ремоделирования миокарда левого желудочка у детей с хроническими болезнями почек превышает общую педиатрическую и увеличивается по мере снижения функции почек с 17–23% у больных со 2–4-й стадией хронической болезни почек до 69–82% на момент начала диализной терапии [1, 3, 20, 21, 42]. Основным фактором риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка на стадии сохранной функции почек является артериальная гипертензия [22, 41, 58], по мере снижения клубочковой фильтрации патогенетическое значение в ремоделировании миокарда имеют анемия, нарушение



фосфорно-кальциевого и липидного обмена, вторичный гиперпаратиреоз [1, 3, 20, 21, 42].

Экспериментальные модели гипертрофии миокарда показывают, что механический стресс (нагрузка давлением или объемом) является триггером каскада реакций, в конечном счете приводящих к ремоделированию миокарда: локальная активация РААС, адреналовой системы, воспалительных цитокинов и других аутокринных и паракринных механизмов [59–61]. У больных с почечной недостаточностью даже при отсутствии механического стресса может развиваться ремоделирование миокарда, так как уремия сама по себе приводит к нарушению метаболизма гуморальных факторов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , лептин, интерлейкин 1 $\alpha$ , интерлейкин-6 и низкомолекулярные кардиотонические стероиды – маринобуфагенин и уibaин [61]. Последние взаимодействуют с  $\alpha$ -субъединицей натрий-калиевой АТФазы на поверхности кардиомиоцитов, стимулируя внутриклеточный транспорт кальция [61]. Известно также, что инсулинорезистентность, характерная для больных с болезнями почек, приводит к нарушению протеинкиназного или Akt-зависимого внутриклеточного каскада инсулинопосредованных реакций. Предполагается, что данный путь играет важную роль как в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка, так и в постнатальном ангиогенезе, кардиальном фиброзе, клеточном апоптозе, метаболической дисфункции миокарда [62, 63].

Альдостерон, обладающий минералокортикоидной активностью, не только приводит к объемопосредованной перегрузке миокарда, но и стимулирует кардиальный фиброз, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и сосудистое воспаление через освобождение провоспалительных цитокинов из телец Вейбеля—Палада (интерлейкин-8, Р-селектин, фактор Ван Виллебранда) [64–67].

В последнее время продемонстрировано значение нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии сосудистых осложнений и в процессах ремоделирования миокарда. Паратиреоидный гормон стимулирует гипертрофию миокарда за счет активации собственных рецепторов на кардиомиоцитах и повышения внутриклеточной миграции ионов кальция через кальциевые каналы L-типа [71]. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), уровень которого повышается в сыворотке крови больных

с хроническими болезнями почек в ответ на гиперфосфатемия, также вызывает рост кардиомиоцитов [72–75]. Дефицит мембранного протеина Klotho, синтезируемого в основном в почках и снижающего внутриклеточную проницаемость кальция через TRPC6-каналы, также предрасполагает к ремоделированию миокарда [75]. Любопытно, что снижение уровня белка Klotho сопровождается повышением активности альдостерона крови [70], способствуя развитию гипертрофии миокарда.

Прогрессирующая гипертрофия кардиомиоцитов со временем приводит к уменьшению плотности капилляров сердечной мышцы, снижению коронарного резерва и субэндотелиальной перфузии, что предрасполагает к аритмиям и миокардиальному фиброзу, формированию диастолической и систолической кардиальной дисфункции и значительно повышает риск сердечной недостаточности и внезапной смерти больных.

Известно, что дефицит реналазы, возникающий при уменьшении количества функционирующей паренхимы почек, определяет повышенную чувствительность миокарда и почечной ткани к ишемии и развитие более выраженного постишемического некроза и фиброза тканей [53]. Вероятно, это вносит свой вклад в высокую частоту кардиоваскулярной смертности больных с хроническими болезнями почек.

Таким образом, современные данные литературы наглядно демонстрируют высокую частоту кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими болезнями почек, в том числе у пациентов детского возраста. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных обусловлено ранним ускоренным формированием традиционных факторов и наличием нефрогенных факторов сердечно-сосудистого риска. Последние определяются характером патологии почек, степенью нарушения почечных функций и вторичными изменениями фосфорно-кальциевого обмена. Знание патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии при хронических болезнях почек обосновывает необходимость более тщательного подхода к лечению больных, включая контроль активности основного заболевания и коррекцию осложнений почечной недостаточности, а также открывает новые возможности для поиска патогенетической терапии кардиоваскулярных болезней.

## 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. Mitsnes 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. et al. 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 – October 2014. <http://www.espn-reg.org>
  7. Flynn J., Mitsnefes M., Pierce C. et al. 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. et al. 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. et al. 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 Pediat* 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. et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1831—1836.
  15. Rostand S., Driieke 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. et al. 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. Iglesias P., Dhez J. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 7: 2066—2077.
  18. O'Seaghdha C., Hwang S., Vasan R. et al. Correlation of renin angiotensin and aldosterone system activity with subcutaneous and visceral adiposity: the framingham heart study. *BMC Endocrine Disorders* 2012; 12: 13—19.
  19. Flynn C., Bakris G. Interaction between adiponectin and aldosterone. *Cardiorenal Med* 2011; 2: 96—101.
  20. Matteuci M., Wühl E., Pica S. et al. ESCAPE Trial Group: Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 218—226.
  21. Mitsnefes M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 1: 27—39.
  22. Mitsnefes M., Kimball T., Kartal J. et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 5: 671—675.
  23. Shroff R., Weaver D., Mitsnefes M. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 11: 642—649.
  24. Chavers B., Solid C., Sinaiko A. et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 5: 1640—1645.
  25. Litwin M., Wühl E., Jordan C. et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2552—2557.
  26. Shroff R., Donald A., Hiorns M. et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2996—3003.
  27. Musheites J., Meyer A., Drucekler E. et al. Assessment of the cardiovascular system in pediatric chronic kidney disease: A pilot study. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 412—419.
  28. Ziolkowska H., Brzewski M., Roszkowska-Blaim M. Determination of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 805—811.
  29. Civilibal M., Caliskan S., Kurugoglu S. et al. Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 555—563.
  30. Lee J., O'Keefe J., Bell D. et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949—1956.
  31. Drucke T., Massy Z. Role of vitamin D in vascular calcification: bad guy or good guy? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1704—1707.
  32. Shroff R. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1239—1269.
  33. Zittermann A., Schleitgoff S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483—492.
  34. Johnstone L. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 998—1006.
  35. Chen S., Chang J., Liu W. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1064—1070.
  36. Krishnasamy R., Isbel N., Hawley C. et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1218—1225.
  37. Lande M., Flynn J. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1939—1949.
  38. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1219—1224.
  39. Kupferman J., Friedman A., Cox C. et al. CKiD Study Group. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 167—174.
  40. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034—2047.
  41. Sinha M., Tibby S., Rasmussen P.D. et al. Blood Pressure Control and Left Ventricular Mass in Children with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 543—551.
  42. Wilson A., Mitsnefes M. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 345—360.
  43. Mitsnefes M., Ho P., McEnery P. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618—2622.
  44. Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 538—543.
  45. Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S. et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *Am Soc Nephrol* 2010; 21: 137—144.
  46. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048—1056.
  47. Copelovitch L., Warady B., Furth S. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2047—2053.

48. *Mallamaci F., Tripepi G., Maas R. et al.* Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 435—441.
49. *Barletta G., Flynn J., Mitsnefes M. et al.* Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1059—1065.
50. *Desir G., Peixoto A.* Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 22—28.
51. *Urbina E., Williams R., Alpert B. et al.* American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919—950.
52. *Zoccali C., Bode-Buger S., Mallamaci F. et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113—2117.
53. *Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S. et al.* Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2176—2183.
54. *García-Bello J., Gómez-Díaz R., Contreras-Rodríguez A. et al.* Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 273—281.
55. *Jonson R., Leopold J., Loscalzo J.* Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implication. *Circ Res* 2006; 99: 1044—1059.
56. *Moe S., Reslerova M., Ketteler M. et al.* Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 2295—2304.
57. *Takeda S., Elefteriou F., Levasseur R. et al.* Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305—317.
58. *Matteucci M., Chinali M., Rinelli G. et al.* ESCAPE Trial Group. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 203—210.
59. *Alhaj E., Alhaj N., Rahman I. et al.* Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. *Congest Heart Fail* 2013; 19: E40—45.
60. *Despa S., Lingrel J.* Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\beta$ 2-isoform preferentially modulates Ca<sup>2+</sup> transients and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2012; 95: 480—486.
61. *Kennedy D., Malhotra D., Shapiro J.* Molecular insights into uremic cardiomyopathy: cardiotoxic steroids and Na/K ATPase signaling. *Cell Mol Biol* 2006; 52: 3—14.
62. *Shinohara K., Shoji T., Emoto M. et al.* Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1894—1900.
63. *Semple D., Smith K., Bhandari S. et al.* Uremic cardiomyopathy and insulin resistance: a critical role for akt? *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 207—215.
64. *Briet M., Schiffrin E.L.* Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6: 261—273.
65. *Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B. et al.* The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation* 2014; 6: 212—220.
66. *Edwards N., Steeds R., Stewart P. et al.* Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505—512.
67. *Fischer S., Kempe D., Leibrock C. et al.* Hyperaldosteronism in Klotho-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1171—1177.
68. *Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R.* Primary hyperparathyroidism and heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776—1787.
69. *Seeherunvong W., Abitbol C., Chandar J. et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2129—2136.
70. *Agarwal I., Ide N., Ix J. et al.* Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2014; 13: e000584.
71. *Isakova T., Houston J., Santacruz L. et al.* Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2035—2042.
72. *Juppner H., Wolf M., Salusky I.* FGF-23: more than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2091—2097.
73. *Mitsnefes M., Kimball T., Border W. et al.* Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1461—1466.
74. *Shamszad P., Slesnick T., Smith E. et al.* Association between left ventricular mass index and cardiac function in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 835—841.
75. *Mencarelli F., Fabi M., Corazzi V. et al.* Left ventricular mass and cardiac function in a population of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 893—900.

Поступила 19.01.15