

© И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова, 2021
УДК 616.61-008.6 : 616.12-008.331.1]-053.2

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А. Исраилова*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Кафедра детских болезней №2, Ташкентская медицинская академия, Узбекистан

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены материалы распространенности НС у детей, варианты его течения: стероидочувствительный (СЧНС) и стероидрезистентный (СРНС), стероидзависимый (СЗНС). Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) является наиболее распространенной патологией клубочков. Хотя НСМИ имеет отличный прогноз с низким риском прогрессирования в т-ХПН, его рецидивирующий характер требует, чтобы дети получали частые курсы стероидной терапии и другие лекарства, многие из которых, как известно, влияют на артериальное давление (АД). Показана взаимосвязь НС у детей с артериальной гипертензией (АГ). Приведена распространенность АГ у детей с СЧНС, СРНС, СЗНС. Регулирование АГ у детей является обязательным в лечении НС в связи с тем, что АГ своевременно не устанавливается, недостаточно контролируется и часто маскируется. Нарушение регуляции сосудов, перегрузка жидкостью, повышенный сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление в отдельности или в комбинации могут привести к АГ при ХБП. Использование современных методов для мониторинга и контроля АД имеет решающее значение для улучшения управления АГ и предотвращения повреждения органов-мишеней у детей. Круглосуточные измерения АД являются важным инструментом в определении прогноза и лечения детей с НС. Многие сопутствующие заболевания увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), повышение показателей артериальной ригидности (увеличение СИМТ, эндотелиальная дисфункция), нарушение метаболизма глюкозы и гиперлипидемию. Рассмотрены патофизиологические аспекты АГ при НС у детей. Патофизиология АГ при НС является сложной, с множеством почечных и внепочечных факторов. Среди почечных факторов можно выделить задержку натрия, фиброз / снижение СКФ и прогрессирование заболевания почек, и в последнее время описана прямая связь между альбуминурией и артериальным давлением. Среди других факторов приводятся побочные эффекты лекарств, сопутствующие заболевания и генетическая предрасположенность. Важную роль в развитии отека и регуляции АД при НС играет обмен натрия. Приведены две основные гипотезы удержания натрия при НС, гипотеза недостаточного заполнения и переполнения. Также рассмотрены роли эпителиально-натриевого канала (ЭНК), предсердного натрийуретического пептида (ПНП), оксида азота (NO), стероидных гормонов и других препаратов в задержке натрия и патогенезе АГ. У детей с НС АГ приводит к повреждению органов-мишеней (ПОМ): гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поражению органа зрения, когнитивным нарушениям и более быстрому прогрессированию хронических заболеваний почек. Ограничение соли и ингибирование РААС считаются неотъемлемой частью лечения детей с протеинурией, и, как известно, оба имеют эффект снижения артериального давления. Блокада РААС обладает ренопротекторным эффектом у больных с поражением клубочков. Исследованиями установлено большее снижение протеинурии при комбинированной терапии АПФ / БРА. Этот ренопротекторный эффект объясняется как снижением АД, так и независимыми от АД механизмами. Модификации образа жизни, контроль массы тела, здоровое питание, снижение потребления натрия, поддерживающие упражнения и основная лекарственная терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), диуретиков могут замедлить прогрессирование НС у детей.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

I.A. Karimdzhanov, G.Kh. Iskanova, N.A. Israilova*

ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Department of Children Diseases No. 2, Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

ABSTRACT

The review presents materials on the prevalence of NS in children, variants of its course: steroid-sensitive (SSNS) and steroid-resistant (SRNS) steroid-dependent (SSNS). Minimal change nephrotic syndrome minimal changes (NSMC) is the most common glomerular disorder. Although NSMC has an excellent prognosis with a low risk of progression to t-CRF, its recurrent nature requires children to receive frequent courses of steroid therapy and other medications, many of which are known to affect

Контактная информация:

*Каримджанов И.А. 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2.
Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2.
Тел.: (+998) 903515346, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

Corresponding author:

*I.A. Karimdzhanov. 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2, Tel. (+998) 903515346 E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9356-4870>

blood pressure (BP). The interrelation of NS in children with arterial hypertension (AH) is shown. Prevalence of hypertension in children with SCNS, SRNS, SZNS is given. The regulation of hypertension in children is mandatory in the treatment of NS, due to the fact that hypertension is not established in a timely manner, is insufficiently controlled and is often masked. Vascular dysregulation, fluid overload, increased cardiac output and peripheral vascular resistance, alone or in combination, can lead to hypertension in CKD. The use of modern methods to monitor and control blood pressure is critical for improving hypertension management and preventing target organ damage in children. 24-hour blood pressure measurements are an important tool in determining the prognosis and treatment of children with HC. Many comorbidities increase the risk of cardiovascular disease, including obesity, left ventricular hypertrophy (LVH), increased arterial stiffness (increased BMI, endothelial dysfunction), impaired glucose metabolism, and hyperlipidemia. The pathophysiological aspects of hypertension in children with NS are considered. The pathophysiology of hypertension in NS is complex, with many renal and extrarenal factors. Renal factors include sodium retention, fibrosis / decreased GFR, and progression of kidney disease, and a direct link between albuminuria and blood pressure has recently been described. Other factors include drug side effects, comorbidities and genetic predisposition. Sodium metabolism plays an important role in the development of edema and blood pressure regulation in NS. There are two main hypotheses for sodium retention in NS, the hypothesis of underfilling and overfilling. The role of the epithelial sodium channel (ENC), atrial natriuretic peptide (ANP), nitric oxide (NO), steroid hormones and other drugs in sodium retention and the pathogenesis of hypertension is also considered. In children with NS, hypertension leads to target organs damage (TOD): left ventricular hypertrophy (LVH), damage to the organ of vision, cognitive impairment and more rapid progression of chronic kidney disease. Salt restriction and RAAS inhibition are considered integral parts of the treatment of children with proteinuria, and both are known to have blood pressure lowering effects. The RAAS blockade has a renoprotective effect in patients with glomerular damage. Studies have found greater reductions in proteinuria with ACE / ARB combination therapy. This renoprotective effect is explained by both a decrease in blood pressure and mechanisms independent of blood pressure. Lifestyle modifications, weight control, healthy eating, reduced sodium intake, supportive exercise, and basic drug therapy using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs), diuretics can slow the progression of NS in children.

Keywords: children; chronic kidney disease; arterial hypertension; angiotensin converting enzyme inhibitor

Для цитирования: Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А. Артериальная гипертензия у детей с нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021;25(3):20-27. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

For citation: Karimdzhanov I.A., Iskanova G.Kh., Israilova N.A. Arterial hypertension in children with nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(3):20-27 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-3-20-27

Актуальность проблемы

Проблема нефротического синдрома (НС) в детском возрасте остается актуальной в связи с особенностями развития его клинико-лабораторного и морфологического симптомокомплекса, характера течения, исхода при врожденных, наследственных, приобретенных заболеваниях [1, 2].

По данным авторов, НС является одним из самых распространенных заболеваний почек у детей, и заболеваемость составляет 2–16,9 на 100 000 детей [3]. Нефротический синдром наблюдается у 1 на 6000 детей и охватывает ряд первичных и вторичных заболеваний почек, при которых изменения в гломерулярном фильтрующем барьере приводят к протеинурии [4]. Врожденный нефротический синдром развивается до трехмесячного возраста и для него характерно раннее развитие терминальной почечной недостаточности, чаще всего в возрасте 2–8 лет. Инфантильный нефротический синдром развивается у детей старше 3 мес жизни и до 12 мес. При этом также высока вероятность развития терминальной хронической почечной недостаточности (т-ХПН) в раннем возрасте [5].

Важно для определения тактики лечения и прогноза заболевания выделять СЧНС и СРНС,

причем последний выявляется почти у 20 % детей с нефротическим синдромом. Выделяют также СЗНС, при котором снижение дозы преднизолона или его отмена сопровождается рецидивами заболевания [6].

Для нефротического синдрома характерны либо минимальные изменения (НСМИ), либо фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Реже выявляется мезангиопролиферативный гломерулонефрит. При генетически обусловленном НС типичны фокально-сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз и другие изменения. Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ) является наиболее распространенной патологией клубочков. Хотя НСМИ имеет отличный прогноз с низким риском прогрессирования в т-ХПН, его рецидивирующий характер требует, чтобы дети получали частые курсы стероидной терапии и другие лекарства, многие из которых, как известно, влияют на артериальное давление (АД) [7].

В подавляющем большинстве случаев НС реагирует на стероиды, и только у <20 % детей с НС наблюдается устойчивость к стероидам [1].

Распространенность АГ при СРНС и врожденном НС (ВНС) колеблется от 10,2 % у детей в

возрасте до 3 мес и до 27,9% у подростков [8, 9]. Согласно данным [11] у 81 ребенка с СЧНС в стадии ремиссии и без стероидной терапии, наблюдавшихся в течение 10 лет, АГ обнаружена у 23% детей. Из них 73% имели положительный семейный анамнез АГ по сравнению с 32% в нормотензивной группе. АГ достоверно коррелировала с уровнем холестерина в сыворотке и уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Хотя значительная положительная корреляция была обнаружена с положительным семейным анамнезом гипертонии и нарушенным липидным профилем, предполагая по данным возможность эссенциальной гипертонии у них, необходимы тщательный мониторинг и лечение гипертонии, поскольку в нелеченных случаях могут наблюдаться значительные повреждения органов-мишеней [10].

В исследованиях, изучавших распространенность гипертонии при НСМИ и других формах НС, установлено, что распространенность АГ в отечную фазу до стероидной терапии (определяемая как АД > 95% возраста) у 761 детей составила от 21 до 65% детей установили АГ, которая снизилась после 4-х недельной стероидной терапии до 34%. Они же сообщили о гораздо более высокой распространенности АГ у детей с НСМИ с семейной историей эссенциальной гипертонии по сравнению с детьми без семейной истории АГ [11].

Распространенность АГ в группе из 3834 детей, зарегистрированных в NAPRTCS, составила 48%. В подгруппе из 546 детей с гломерулонефритом / ФСГС распространенность АГ составила 17,5%. У детей с АГ и нарушенной функцией почек достоверно чаще развилась т-ХПН по сравнению с нормотензивными детьми [12].

Согласно данным авторов [13, 14], у 46,9% больных в анамнезе наблюдалась АГ или АД $\geq 95\%$ в исходном первичном осмотре, у 46,9% – с ФСГС, у 62,5% больных – с IgA-нефропатией. По данным [1], кратковременная АГ при НСМИ в 5–7% чаще встречается при гиповолемическом кризе у детей с НСМИ. Возможна АГ при НСМИ, идущая на поправку преднизолонотерапией.

Кроме этого, НСМИ обычно имеет рецидивирующее течение, что требует повторных курсов стероидов и других подобных препаратов, может увеличить распространенность АГ с течением времени. Так, по данным Gabban et al., АГ установлена у 7% больных со стероидчувствительным НС, у 12,6% больных – со стероидрезистентным и у 19,7% – со стероидзависимым НС. При катамнестическом наблюдении за этими же пациентами АГ у них увеличивается до 39,4% [15].

В то же время, при идиопатическом НС, резистентном к стероидам, у 69 детей, наблюдавшихся в течение ≥ 4 лет, АГ выявлена у 31,9% пациентов [16].

При суточном мониторингировании артериального давления (СМАД) у 30,3% больных выявлена АГ, у 16,1% больных установлена маскированная АГ и у 30,3% больных – АГ «белого халата». Ночное non-dippers (отсутствие снижения) наблюдалось у 72% больных, у 55% пациентов – высокая ночная систолическая нагрузка АД. У 21% больных был повышен индекс массы левого желудочка [17]. Циркадные аномалии АД и высокая распространенность ночной АГ также были установлены в другой группе из 21 пациента с первичным НС – у 17 с НСМИ и у 4 – с ФСГС. Из этих пациентов у 8 (38%) – дневная АГ, у 13 (62%) была ночная АГ, и у 13 (62%) не было ночного снижения АД. СМАД до и после достижения ремиссии у этих больных показало заметное снижение среднего АД после ремиссии [18].

По данным исследования NEPTUNE, вариабельность АД – разная при достижении полной ремиссии, т-ХПН или снижении СКФ. У детей большая вариабельность АД была достоверным независимым предиктором т-ХПН и снижения СКФ (определяемой по систолическому отклонению и средней реальной вариабельности) и полной ремиссии (определяемой по систолической и диастолической средней реальной вариабельности) [19].

Заболевания, способствующие развитию АГ и повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний у детей с НС

У детей с нефротическим синдромом нередко встречаются сопутствующие заболевания, связанные как с побочными действиями лекарств, так и патофизиологией НС. Многие из них увеличивают риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), повышение показателей артериальной ригидности (увеличение сИМТ, эндотелиальная дисфункция), нарушение метаболизма глюкозы и гиперлипидемию.

Так, в 10-летнем исследовании авторы установили, что 8% детей с часто рецидивирующим СЗНС страдают ожирением [20]. В долгосрочном исследовании 61 ребенка до взрослого периода установлено, что 23% пациентов имели избыточную массу тела, 4,9% – страдали ожирением и 16,1% – имели АГ в зрелом возрасте [21].

У детей с НС гиперлипидемия со значительной протеинурией обычно уменьшается в стадии

ремиссии. В группе больных с СРНС и частыми рецидивами гиперлипидемия становится хронической. Нарушения липидного и липопротеинового обмена при НС способствуют развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых и почечных заболеваний [22]. У пациентов с НС повышена артериальная жесткость, предиктором которой является среднее артериальное давление. У взрослых больных с НС по сравнению со здоровыми выше скорость пульсовой волны сонной артерии и бедра [23]. У детей с НС выявлена более низкая дилатация, обусловленная потоком (ДОП;FMD), у 32 детей с длительностью заболевания НС более 2 лет по сравнению с данными контрольной группы. Авторы объясняют снижение потоком обусловленную дилатацию эндотелиальной дисфункции [24].

Дети с НС имеют более высокую толщину интима-медиа сонной артерии (ТИМСА) по сравнению со здоровыми детьми, в то же время, длительность заболевания и АГ коррелировали с изменениями ТИМСА [25]. У детей, больных СРНС, установлено бессимптомно протекающее сердечно-сосудистое заболевание. В этой группе больных наблюдались значительно повышенное среднее значение скорости пульсовой волны (СПВ) аорты, среднее значение ТИМСА и индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ). Увеличение СПВ аорты было отмечено у 5% больных, увеличение ТИМСА сонной артерии – у 22% и увеличение индекса ИМЛЖ – у 19% больных, одновременно при измерении АД методом СМАД выявлено отсутствие ночного снижения АД (over-dippers) у 67,6% [26].

Таким образом, распространенность АГ у детей с НС сильно варьирует. Это, по-видимому, связано с течением НС, стадиями рецидива и ремиссии заболевания. Больные могут наблюдаться в стадиях рецидива или ремиссии заболевания, отдельным больным требуется лечение инфузией альбумина и диуретиками парентерально, больные бывают разными и получают различные лекарственные препараты, влияющие на АД, иногда у больных может развиваться острое повреждение почек (ОПП) как осложнение НС. Многие авторы сообщают о повышении артериальной ригидности (определяемых СПВ, ПОД, ТИМСА), потоком обусловленной дилатацией (ПОД) и ТИМСА и указывают на необходимость широких проспективных контролируемых исследований для дальнейшего понимания распространенности и патофизиологии ригидности артерий у детей с НС.

Патофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей, больных НС

Патофизиология АГ при НС является сложной, с множеством почечных и внепочечных факторов. Среди почечных факторов можно выделить задержку натрия, фиброз / снижение СКФ и прогрессирование заболевания почек, и в последнее время описана прямая связь между альбуминурией и артериальным давлением [27]. В то же время, среди других факторов следует отметить побочные эффекты лекарств, сопутствующие заболевания и генетическую предрасположенность.

Важную роль в развитии отека и регуляции АД при НС играет обмен натрия. Известны две основные гипотезы удержания натрия при НС: гипотеза недостаточного заполнения и переполнения [28]. Согласно гипотезе недостаточного заполнения, гиповолемия, вторичная по отношению к низкому онкотическому давлению, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и задержке натрия. По гипотезе переполнения РААС подавляется и считается, что задержка натрия связана с внутренним почечным дефектом при обмене натрия. В экспериментальных исследованиях показано, что дефектный клубочковый фильтрующий барьер позволяет проходить протеолитическим ферментам, способным активировать эпителиально-натриевый канал (ЭНК) [29].

ЭНК (ENaC) опосредует всасывание натрия из дистальных отделов нефрона, а при НС множественные факторы способствуют активации этих каналов; альдостерон, вазопрессин, протеазы и плазминоген в моче в канальцевом ультрафильтрате, по-видимому, способствуют его активации. Активация ЭНК не только усиливает развитие отека, но также влияет на регуляцию артериального давления [30].

По данным авторов, несмотря на введение стероидов, АД снижалось во время лечения НС до того, как протеинурия полностью исчезла. Это говорит о сложности, гетерогенности и многофакторной природе АГ у детей с НС и предполагает гипотезу переполнения (изменение внутрипочечного обмена натрия) [31]. В ответ на расширение объема предсердный натрийуретический пептид (ПНП) облегчает диурез за счет увеличения СКФ при одновременном снижении реабсорбции натрия в почечных канальцах. Исследователи продемонстрировали замедленный ответ на повышенный уровень ПНП в сыворотке крови у детей с НС [33]. Этот замедленный эффект связывают с аномальными ПНП-зависимыми механизмами

передачи сигналов и снижением превращения про ПНП в активный ПНП при протеинурическом заболевании почек [34].

Исследователи также изучили роль оксида азота (NO) в задержке натрия и патогенезе АГ на животных моделях НС и продемонстрировали снижение NO-синтазы в почках и снижение фракционной экскреции натрия (ФЭН) у крыс с протеинурией. Авторы связывают дефицит NO-синтазы в их модели с наличием протеинурии и, таким образом, дефицит NO снижает (ФЭН) за счет увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах и прегломерулярной вазоконстрикции [35].

Известно, что широко используемые препараты для лечения НС влияют на АД и способствуют развитию АГ. Ингибиторы кальциневрина (ИК) индуцируют нефротоксичность и АГ [36]. Было показано, что сужение сосудов, симпатическое возбуждение и задержка натрия почками играют роль в индуцированной ИК АГ [37].

ИК обычно используются у пациентов с СРНС; подгруппа пациентов с НС, у которых вероятность АГ выше, чем у пациентов с СЗНС [38]. В ретроспективном исследовании, изучающем влияние такролимуса на резистентный к лечению нефротический синдром, у 40% детей развились ухудшение или впервые появившаяся АГ [39]. В другом исследовании авторы сообщили о развитии АГ у 10% детей с НС, которые получали циклоспорин в течение более 2 лет, и у 6% детей развилась почечная недостаточность (в основном при с ФСГС) [40].

Синтетические стероиды (преднизолон, преднизон и метилпреднизон) занимают центральное место в схемах лечения больных с НС. Эти стероиды имеют слегка различную глюкокортикоидную и минералокортикоидную активность с преимущественно глюкокортикоидными (иммунодепрессивными, противовоспалительными) свойствами. Традиционно именно их свойство удержания соли посредством минералокортикоидных рецепторов приводит к воздействию на АД [41, 42]. Точный механизм, с помощью которого глюкокортикоидный эффект индуцирует АГ, неясен. Высокая распространенность АГ у больных, получавших стероиды, отмечалась даже при лечении препаратами с преимущественно глюкокортикоидной активностью [43]. Синтетические стероиды могут играть роль в регуляции АД через другие механизмы, такие как смещение жидкости из интерстициального в внутрисосудистый компартмент, повышенная активность ренина в плазме, повышенная активность симпатического нерва, измененный

биосинтез простагландина, повышенная чувствительность гладких мышц сосудов к катехоламинам и ангиотензиногену II, нарушение вазодилатации и активности синтазы оксида азота [44].

Влияние стероидной терапии на АД у детей с НС варьирует. У одних пациентов с НС может развиться АГ или усугубление АГ при стероидной терапии, в то время как у других АГ снижается после достижения ремиссии, несмотря на прием стероидной терапии высокими дозами. При терапии стероидами больные были более склонны к гиперволемии с выраженной задержкой натрия и снижением уровня ренина и альдостерона. С другой стороны – пациенты с нормо- и гиповолемией имели сильный диурез и натрийурез со стероидной терапией [11, 45]. Неоднородность в воздействии стероидов на АД может объясняться неоднородностью исследуемых популяций.

В настоящее время известно, что генетически повышенная альбуминурия может увеличить риск АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. Установленная связь между АД и альбуминурией была двунаправленной; генетически повышенная альбуминурия приводила к повышению АД, а более высокое систолическое АД прогнозировало увеличение альбуминурии. Эти данные свидетельствуют о том, что причины, ведущие к альбуминурии, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушение функции почек и снижение способности выделять натрий, могут способствовать патогенезу АГ. Хотя исследование не является когортным, оно представляет собой дополнительный значительный шаг к нашему пониманию влияния альбуминурии на АД и подчеркивает необходимость дальнейших исследований [27].

Лечение АГ у детей НС

У детей с НС АГ приводит к повреждению органов-мишеней (ПОМ): гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), поражению органа зрения, когнитивным нарушениям и более быстрому прогрессированию хронических заболеваний почек [13, 46].

Ограничение соли и ингибирование РААС считаются неотъемлемой частью лечения детей с протеинурией и, как известно, оба имеют эффект снижения артериального давления. Известно, что блокада РААС обладает ренопротекторным эффектом у больных с поражением клубочков. Исследованиями установлено большее снижение протеинурии при комбинированной терапии АПФ / БРА. Этот ренопротекторный эффект объясняется как снижением АД, так и независимыми от АД механизмами [47].

Исследования, посвященные изучению влияния контроля артериального давления у детей с идиопатическими НС, отсутствуют. С другой стороны – польза от строгого контроля АД была продемонстрирована у детей с ХБП. Исследования ESCAPE показали, что 13,5% детей из когорты исследования имели гломерулопатии и необходим точный контроль артериального давления, чтобы обеспечить сохранность функции почек [48].

Известно, что альдостерон участвует в процессах задержки натрия у пациентов с НС [49]. В последние годы были описаны эффекты, которые не зависят от транспорта натрия, включая усиление фиброза, отложение коллагена, воспаление и ремоделирование сердца и кровеносных сосудов. Эти эффекты заметно усиливаются при высоком потреблении натрия [50]. Исследования показали, что добавление спиронолактона (антагониста альдостерона) к ингибитору АПФ приводит к дальнейшему снижению протеинурии. Установлено, что у взрослых пациентов с ХБП спиронолактон при добавлении ИАПФ / БРА снижает уровень протеинурии, а также скорость потери СКФ [51]. К сожалению, лечение спиронолактоном связано со значительным повышением уровня калия в сыворотке, что требует тщательного мониторинга электролитов и ограничивает его применение у пациентов с более низкой СКФ.

Было показано, что спарсентан, который сочетает в себе блокаду рецепторов эндотелина типа А и ингибиторов ангиотензина II, снижает протеинурию у пациентов с ФСГС. Спарсентан оказал большее влияние на снижение АД по сравнению с ирбесартаном [52].

Диуретики играют важную роль в ведении детей с НС [53]. Различные классы мочегонных средств приводят к чистой потере жидкости и натрия, что является желательной целью в лечении отечного и гипертонического ребенка. Важно тщательно взвесить риски и преимущества при использовании диуретиков в сочетании с другими классами медикаментов, снижающих АД, такими как ингибиторы РААС. Как обсуждалось ранее, ЭНК опосредует поглощение натрия из дистальных отделов нефрона [30]. Известно, что ингибирование ЭНК амилоридом уменьшает отек и улучшает кровяное давление, и, как сообщалось, устраняет отек и АГ у пациента с НС [54]. Однако использование этого агента ограничено в связи с риском гиперкалиемии.

Наконец, следует подчеркнуть важность вмешательств в образ жизни (физические упражнения и диетическое консультирование), как части терапии больных НС с АГ.

Учитывая гетерогенность внутрисосудистого статуса объема у больных с НС (увеличение объема и низкий уровень ренина в подгруппе одних больных, уменьшение объема и повышенный уровень ренина в другой подгруппе больных), лечение артериальной гипертензии у ребенка с НС должно быть направлено на устранение возможных способствующих факторов, принимая во внимание клинические и лабораторные данные и получаемые больным препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с НС повышенный риск развития АГ сохраняется много лет и после прекращения лечения и ремиссии заболевания. АД у детей с НС должно контролироваться в динамике наблюдения за больным ребенком. Известны множественные факторы, влияющие на АД и способствующие развитию АГ при НС. Лечение АГ следует проводить в соответствии с патофизиологией заболевания и начинать с изменения образа жизни, ограничения соли, применения ИАПФ/БРА, диуретиков. АГ и риск сердечно-сосудистых заболеваний у детей с НС могут быть не выявлены при однократном измерении АД, в связи с этим использование СМАД может установить отклонения и риск заболеваний в этой группе больных. Большинство проведенных исследований, в которых изучалась распространенность АГ у больных с НС, были наблюдательными и включали гетерогенные популяции пациентов с НС, что затрудняет возможность сделать четкие выводы об истинной распространенности и объясняет существенную её вариабельность. АГ у детей с НС остается недостаточно изученной проблемой, что диктует необходимость проведения исследований в этой группе больных для определения оптимальных, безопасных и эффективных классов антигипертензивных препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. Ред: АВ Папаян, НД Савенкова. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 259–282
Savenkova ND, Papayan AV. Nephrotic syndrome with minimal changes in children. Clinical nephrology of childhood. AV Papayan, ND Savenkova. Levsha. Saint-Petersburg, 2008; 259–282 (In Russ.)
2. Хронический гломерулонефрит. Детская нефрология: Руководство для врачей. Ред. МС Игнатова. Медицинское информационное агентство, М., 2011; 269–282
Chronic glomerulonephritis. Pediatric nephrology: A manual for physician. Edited by M Ignatova. Medical News Agency Ltd., M., 2011; 269–282. (In Russ.)
3. Chanchlani R, Parekh RS. Ethnic differences in childhood

- nephrotic syndrome. *Front Pediatr* 2016;4:39. doi: 10.3389/fped.2016.00039
4. Цыгин АН. Артериальная гипертензия у детей. Детская нефрология. Ред. Э Лойманн, АН Цыгин, АА Саркисян. Литтерра, М., 2010; 244–251
 5. Cygin AN. Arterial hypertension in children. *Detskaja nefrologija*. Ye. Loimann, AN Cygin, AA Sarkisjan (eds). Litterra, Moscow, 2010; 244–251 (In Russ.)
 6. Avner ED et al. Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Springer Reference, New York, 2016; 2061–2064
 7. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017;62:(6):29–44. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44
 8. Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrome: Past, Present and future. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2017;62(6):29–44 (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44
 9. Shatat IF, Becton LJ, Woroniecki RP. Hypertension in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019;7:287. doi: 10.3389/fped.2019.00287
 10. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614
 11. Савенкова НД. Наследственный нефротический синдром у педиатрических и взрослых пациентов. *Нефрология* 2020;24(3):15–27. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27
 12. Savenkova ND. The hereditary nephrotic syndrome in children and adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):15–27 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-15-27
 13. Keshri S, Sharma S, Agrawal N et al. Hypertension and its severity in children with steroid sensitive nephrotic syndrome during remission. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:1157–1162. doi: 10.1007/s10157-018-1565-3
 14. Kontchou LM, Liccioli G, Pela I. Blood pressure in children with minimal change nephrotic syndrome during oedema and after steroid therapy: the influence of familial essential hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2009;32:258–262. doi: 10.1159/000238823
 15. Mitsnefes M, Ho PL, McEnery PT. 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. doi: 10.1097/01.ASN.0000089565.04535.4B
 16. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the chronic kidney disease in children study. *Hypertension* 2008;52:631–637. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
 17. Sethna CB, Meyers KEC, Mariani LH et al. Blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability among individuals with primary proteinuric glomerulopathies. *Hypertension* 2017;70:315–23. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09475.09475
 18. Gabban NIAI, Abdullah EA, Abd HN. Nephrotic syndrome and hypertension. *Iraqi J Comm Med* 2010;4:271–276
 19. Inaba A, Hamasaki Y, Ishikura K et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:425–434. doi: 10.1007/s00467-015-3174-7
 20. Sarkar S, Sinha A, Lakshmy R et al. Ambulatory blood pressure monitoring in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Indian J Pediatr* 2017;84:31–35. doi: 10.1007/s12098-016-2207-y.19
 21. Haruhara K, Tsuboi N, Koike K et al. Circadian blood pressure abnormalities in patients with primary nephrotic syndrome. *Clin Exp Hypertens* 2017;39:155–159. doi: 10.1080/10641963.2016.1235179.20
 22. Sethna CB, Meyers KEC, Mariani LH et al. Blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability among individuals with primary proteinuric glomerulopathies. *Hypertension* 2017;70:315–323. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.0947516.21
 23. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H et al. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30:459–468. doi: 10.1007/s00467-014-2955-8
 24. Skrzypczyk P, Panczyk-Tomaszewska M, Roszkowska-Blaim M et al. Long-term outcomes in idiopathic nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. *Clin Nephrol* 2014;81:166–173. doi: 10.5414/CN108044
 25. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016;90:41–52. doi: 10.1016/j.kint.2016.02.026
 26. Gungor O, Demirci MS, Kircelli F et al. Increased arterial stiffness in patients with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2013;79:1–6. doi: 10.5414/CN107760
 27. Rahul I, Krishnamurthy S, Satheesh S et al. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima medial thickness in pediatric nephrotic syndrome: a cross-sectional case-control study. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:125–132. doi: 10.1007/s10157-014-0958-1
 28. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H et al. Carotid artery function in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologia* 2013;33:650–656. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12036
 29. Candan C, Canpolat N, Gökalep S et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:95–102. doi: 10.1007/s00467-013-2608-3
 30. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA et al. Genetic association of albuminuria with cardiometabolic disease and blood pressure. *Am J Hum Genet* 2018;103:461–473. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.08.004
 31. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleymann TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:179–184. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.006
 32. Andersen RF, Buhl KB, Jensen BL et al. Remission of nephrotic syndrome diminishes urinary plasmin content and abolishes activation of ENaC. *Pediatr Nephrol* 2013; 28:1227–1234. doi: 10.1007/s00467-013-2439-2
 33. Ray EC, Rondon-Berrios H, Boyd CR, Kleymann TR. Sodium retention and volume expansion in nephrotic syndrome: implications for hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:179–184. doi: 10.1053/j.ackd.2014.11.006
 34. Küster S, Mehls O, Seidel C, Ritz E. Blood pressure in minimal change and other types of nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10 (Suppl. 1):76–80. doi: 10.1159/000168198
 35. Peterson C, Madsen B, Perlman A, Chan AY, Myers BD. Atrial natriuretic peptide and the renal response to hypervolemia in nephrotic humans. *Kidney Int*. 1988;34:825–831. doi: 10.1038/ki.1988.256
 36. Polzin D, Kaminski HJ, Kastner C, Wang W, Krämer S, Gambaryan S, et al. Decreased renal corin expression contributes to sodium retention in proteinuric kidney diseases. *Kidney Int* 2010;78:650–659. doi: 10.1038/ki.2010.197
 37. Ni Z, Vaziri ND. Downregulation of nitric oxide synthase in nephrotic syndrome: role of proteinuria. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1638:129–137. doi: 10.1016/S0925-4439(03)00061-9
 38. Hořková L, Málek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. *Physiol Res* 2017;66:167–180
 39. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Zietse R, Unwin RJ, Ellison DH. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 2012;25:269–275. doi: 10.5301/jn.5000174
 40. Shatat IF, Schoeneman M, Flynn JT, Woroniecki RP. Association of steroid and cyclosporin resistance in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:834–839. doi: 10.1007/s00467-006-0413-y
 41. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:281–287. doi: 10.1007/s00467-003-1370-3
 42. El-Husseini A, El-Basuony F, Mahmoud I, Sheashaa H, Sabry A, Hassan R, et al. Long-term effects of cyclosporine in children with idiopathic nephrotic syndrome: a single-centre

experience. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2433–2438. doi: 10.1093/ndt/gfi059

41. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res* 1996;19:1–8. doi: 10.1291/hypres.19.1

42. Kornel L, Prancan AV, Kanamarlapudi N et al. Study on the mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension: glucocorticoids increase transmembrane Ca^{2+} influx in vascular smooth muscle in vivo. *Endocr Res* 1995;21:203–210. doi: 10.3109/07435809509030436

43. Whitworth JA. Studies on the mechanisms of glucocorticoid hypertension in humans. *Blood Press* 1994;3:24–32. doi: 10.3109/08037059409101518

44. Ong SL, Whitworth JA. How do glucocorticoids cause hypertension: role of nitric oxide deficiency, oxidative stress, and eicosanoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:393–407. doi: 10.1016/j.ecl.2011.01.010

45. Klepikov PV, Kutyrina IM, Tareyeva IE. Steroid-induced hypertension in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1988;48:286–290. doi: 10.1159/000184944

46. Савенкова НД. Нефрогенная артериальная гипертензия у детей и подростков: причины, классификация, диагностика. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62:(4): 43–48. doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–43–48

Savenkova ND. Renal Arterial Hypertension in children and adolescents: causes, classification, diagnosis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017;62:(4):43–48 (In Russ.). doi: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–43–48

47. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Rutkowski B. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. Short-term observation. *Am J Nephrol* 2002;22:356–362. doi: 10.1159/000065227

48. Wühl E, Trivelli A, Picca S et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639–1650. doi: 10.1056/NEJMoa0902066

49. Shapiro MD, Hasbargen J, Hensen J, Schrier RW. Role of aldosterone in the sodium retention of patients with nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10:44–48. doi: 10.1159/000168052

50. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1132–1140. doi: 10.2215/CJN.01410210

51. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116–2123. doi: 10.1038/sj.ki.5001854

52. Trachtman H, Nelson P, Adler S et al. DUET: a phase 2 study evaluating the efficacy and safety of sparsentan in patients with FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2745–2754. doi: 10.1681/ASN.2018010091

53. Duffy M, Jain S, Harrell N et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells* 2015;4:622–630. doi: 10.3390/cells4040622

54. Oxlund CS, Buhl KB, Jacobsen IA et al. Amiloride lowers blood pressure and attenuates urine plasminogen activation in patients with treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:872–881. doi: 10.1016/j.jash.2014.09.019

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support.

Сведения об авторах:

Проф. Каримджанов Ильхамджан Асамович, д-р мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2, нефрологическое отделение. Тел.: (+998) 90-351-53-46, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9356-4870

Доц. Исканова Гулшан Холдоровна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2, нефрологическое отделение. Тел.: (+998) 90-370-64-40, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com. ORCID:0000-0003-3577-499X

Асс. Исроилова Нигора Амануллаевна, канд. мед. наук 100102, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 2. Ташкентская медицинская академия, кафедра детских болезней №2. Тел.: (+998) 90-175-71-80, E-mail: Nigora99@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1234-9475

About the authors:

Prof. Ilkhamdzhan A. Karimdzhanov, MD, PhD, DMedSci 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology. Phone: (+998) 90-351-53-46, E-mail: dr.ilhomjon@mail.ru ORCID: 0000-0002-9356-4870

Associate professor Gulshan Kh. Iskanova, MD, PhD 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology, Phone: (+998) 90-370-64-40, E-mail: gulshan1972iskanova@gmail.com, ORCID:0000-0003-3577-499X

Assistant Nigora A. Isroilova, MD, PhD 100102, Uzbekistan, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, Department of Children's Diseases №2 and nephrology. Phone: (+998) 90-175-71-80, E-mail: Nigora99@gmail.com ORCID: 0000-0002-1234-9475

Поступила в редакцию: 12.12.2020

Принята в печать: 26.03.2021

Article received: 12.12.2020

Accepted for publication: 26.03.2021