

Артериальная гипертензия у детей, перенесших гемолитико-уремический синдром

С.В. Байко¹, А.В. Сукало^{1,2}, Н.Н. Абросимова³

¹ 1-я кафедра детских болезней Белорусского государственного медицинского университета, 220016 Минск, пр. Дзержинского 83, Минск, Беларусь

² Национальная академия Наук Беларуси, 220072 Минск, пр. Независимости 66, Минск, Беларусь

³ УЗ «2-я городская детская клиническая больница», 220020 Минск, ул. Нарочанская 17, Минск, Беларусь

Arterial hypertension in children after hemolytic uremic syndrome

S.V. Baiko¹, A.V. Sukalo^{1,2}, N.N. Abrosimova³

¹ 1st Department of Pediatrics, Belarusian State Medical University, 220016 Minsk, 83 Dzerzhinskogo Av., Minsk, Belarus

² Belarusian National Academy of Sciences, 220072 Minsk, 66 Nezavisimosti Av., Minsk, Belarus

³ 2nd Children's Hospital, 220020 Minsk, 17 Narochanskaya Str., Minsk, Belarus

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гемолитико-уремический синдром (ГУС), дети, микроальбуминурия, суточное мониторирование артериального давления (СМАД)

Резюме

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых осложнений, сохраняющихся или развивающихся вновь после перенесенного гемолитико-уремического синдрома (ГУС). АГ, выявленная в детском возрасте, представляет высокий риск развития сердечно-сосудистой и почечной патологии во взрослой жизни.

Цель исследования: определить частоту встречаемости и характеристики АГ у детей после перенесенного ГУС, оценить суточный ритм, вариабельность артериального давления (АД) и взаимосвязи между уровнями АД и другими факторами неблагоприятного исхода ГУС.

Материалы и методы: в исследование включено 59 детей в возрасте 7 лет (5,9; 8,3) и катамнезом ГУС 5,12±2,07 лет. Всем пациентам проведено суточное мониторирование АД (СМАД), выполнены антропометрические измерения, определены суточные потери белка и альбумина с мочой, рассчитана скорость клубочковой фильтрации.

Результаты: по данным СМАД установлена частота различных форм АГ у детей в катамнезе ГУС: прегипертензия у 10,2% пациентов, АГ «белого халата» у 13,6% и скрытая АГ у 6,8%. АГ выявлялась с высокой частотой как у получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без него (29,6% и 20%, соответственно). Повышенное АД определялось преимущественно в ночное время за счет систолического и сопровождалось его повышенной нагрузкой и недостаточным ночным снижением. У ряда пациентов ожирение утяжеляло течение систолической АГ, которая сохранялась на протяжении суток. Микроальбуминурия (МАУ) встречалась у 50% детей с АГ и тесно коррелировала с тяжестью почечного повреждения в остром периоде ГУС ($r_s=0,4$, $p<0,05$).

Выводы: учитывая преимущественно ночную АГ у детей после ГУС, суточному мониторингу АД отводится ключевое место в ее диагностике. Выявление патологической МАУ у этой категории пациентов является показанием для проведения СМАД, даже если АД не превышает возрастные нормы на визите у врача.

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most common complications which remains or redevelops after hemolytic uremic syndrome (HUS). AH that diagnosed in childhood represents a high risk of developing cardiovascular and renal disease in adult age.

Адрес для переписки: Сергей Валерьевич Байко

Тел.: +375172503761 E-mail: baiko@yandex.ru

Aim: to determine the incidence and characteristics of AH in children after HUS; to assess circadian rhythm, blood pressure (BP) variability and the relationship between BP levels and other risk factors of unfavourable outcome of HUS.

Materials and methods: the study included 59 children, aged 7 years (5.9; 8.3) and follow-up of HUS 5.12 ± 2.07 years. All patients underwent daily blood pressure monitoring (ABPM), anthropometric measurements were performed, losses of protein and albumin in the urine were determined daily, glomerular filtration rate was calculated.

Results: According to ABPM the prevalence of different forms of arterial hypertension in children after HUS was established: prehypertension was found in 10.2% of patients, white coat and masked AH were found in 13.6% and in 6.8% of patients. AH was detected more frequently in those patients who receiving dialysis in the acute period of HUS than without it (29.6% vs. 20%). High blood pressure was observed mainly at night time. In some patients obesity worsened systolic hypertension, which persisted throughout the day. Microalbuminuria was found in 50% of children with AH closely correlated with the severity of renal damage in the acute period of HUS ($r_s=0.4$; $p<0.05$).

Conclusions: Considering that AH in children after HUS is the predominantly nocturnal, 24h monitoring of blood pressure play a key role in its diagnosis. The detection of pathological microalbuminuria in this category of patients is the indication for ABPM, even at normal office BP.

Key words: arterial hypertension, hemolytic uremic syndrome (HUS), children, microalbuminuria, 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией в мире. АГ относится к ведущим факторам риска смерти взрослого населения, составляя 12,8% всех случаев, включая 51% смертей от инфаркта мозга и 45% от инфаркта миокарда [45]. Распространенность АГ среди детского населения составляет 2,2-4,9% [8, 21, 32]. В ряде исследований выявлены тесные корреляционные связи между повышенными цифрами артериального давления (АД) в детском возрасте и развитием АГ в последующем во взрослой жизни [5, 6, 41, 42]. У детей и подростков вторичная АГ встречается чаще, чем у взрослых пациентов [43].

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) является наиболее частой причиной острой почечной недостаточности (ОПН) у детей раннего возраста и представляет клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую неиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопению и ОПН [1]. После перенесенного ГУС в 90-95% случаях происходит восстановление функции почек, однако в дальнейшем у 20-40% детей сохраняются или вновь возникают различные осложнения, такие как АГ, протеинурия (ПУ), микроальбуминурия (МАУ), снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [14, 34]. АГ относится не только к факторам кардиоваскулярного риска, но и к факторам прогрессирования почечной патологии вплоть до развития терминальной почечной недостаточности (тХПН) [4, 11, 39].

По данным ряда исследований АГ встречалась у 10-25% детей в остром периоде ГУС и в последующем сохранялась или вновь возникала у 5-15% пациентов [17, 34]. АГ может быть «замаскирована» и определяться только при проведении суточного мониторингирования АД (СМАД) [9, 22]. De Petris L.

с соавт. [9] обследовали 24 ребенка, перенесших ГУС (катамнез – 5,8 лет), с нормальными значениями АД на приеме у врача. Проведение СМАД позволило выявить АГ у 11 человек (45,8%) из 24. Характеристики АГ по данным СМАД у детей после ГУС изучены недостаточно, нет публикаций, посвященных оценке взаимосвязей АГ с другими неблагоприятными исходами данной патологии.

Согласно данным европейского регистра ESPN/ERA-EDTA среди всех причин тХПН на ГУС приходится 3-4,6% случаев [7, 12]. Из 162 детей с тХПН, получивших диализную терапию за последние 20 лет (1997-2016 г.) в Республике Беларусь, у 12 (7,4%) – тХПН развивалась после ГУС. У всех детей с ГУС и прогрессирующим снижением СКФ выявлялась тяжелая АГ, требовавшая назначения 2-4 антигипертензивных лекарственных средств.

Цель исследования – определить частоту встречаемости и характеристики АГ у детей после перенесенного ГУС, оценить суточный ритм, вариабельность артериального давления и взаимосвязи между уровнями АД и другими факторами неблагоприятного исхода ГУС (ПУ, МАУ, СКФ).

Материалы и методы

Исследование проведено на базе Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии (УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска) с июня 2013 года по декабрь 2016 года.

Всем детям, восстановившим функции почек после ГУС, были разосланы приглашения для повторной госпитализации в стационар с целью изучения его долгосрочных осложнений: АГ, ПУ, МАУ и снижения СКФ. В исследование включено 59 детей в возрасте ≥ 5 лет с катамнезом заболевания ≥ 1 года,

которым проведено СМАД. На начальном этапе пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – получавшие диализную терапию в остром периоде ГУС ($n=44$) и 2-я – без диализа ($n=15$).

Наличие патологической ПУ определялось при потере белка с мочой >96 мг/м²/сут и патологической МАУ при потере альбумина с мочой >30 мг/сут [10]. СКФ рассчитывалась с использованием формулы Шварца (рСКФ) и считалась сниженной при рСКФ <90 мл/мин/1,73 м².

Исследования креатинина крови и МАУ проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus MU 400 (Beckman Coulter, США) методом турбидиметрии с использованием наборов Dialab (Австрия), ПУ определялась сульфосалициловым методом на спектрофотометре Solar PV 1251C (Беларусь).

«Офисное» АД определялось аускультативным методом на приеме у врача при поступлении в клинику и 3-5 раз в течение дня в стационаре с использованием тонометров с ручным нагнетанием воздуха в манжету. Для каждого возраста применялись манжеты соответствующего размера. Суточное мониторирование АД осуществлялось осциллометрическим методом с использованием аппарата «Кардиан-МД» (Беларусь) и соответствующего программного обеспечения. Измерение АД проводилось на недоминантной руке каждые 30 минут днем и 40 минут ночью. Определялась нагрузка систолическим и диастолическим АД, которая рассчитывалась как доля повышенных значений АД к количеству измерений (для дневного и ночного диапазонов), а также степень ночного снижения АД («диппинг»), которая рассчитывалась как отношение разницы среднего дневного и ночного АД (систолического – САД, диастолического – ДАД, среднего – АД_{ср}) к его среднему дневному значению.

АГ диагностировалась при значениях систолического и/или диастолического АД выше 95^{го} перцентиля для данного возраста, пола и длины тела [40] при «ручном» его измерении. При использовании СМАД

АГ определялась при средних значениях систолического и / или диастолического АД выше 95^{го} перцентиля для данного возраста и пола [16, 25, 43]. Варианты и характеристики АГ представлены в таблице 1.

Показатели физического развития обследованных детей трансформировались в коэффициенты стандартного отклонения (standart deviation score, SDS). Расчет SDS проводился по формуле: $SDS = (X - \bar{x}) / SD$, где X – значение роста (массы тела и т.д.) у данного ребенка; $\bar{x}$ – значение среднего роста для данного пола и хронологического возраста; SD – стандартное отклонение для данного пола и хронологического возраста. Оценку физического развития проводили с использованием нормативных таблиц [2]. Для унификации значений АД различных возрастных групп и оценки отклонения полученных значений АД от его 95^{го} перцентиля использовался Z-критерий, рассчитываемый: $Z = (A - a) / a$, где A – измеренное АД и a – значение 95^{го} перцентиля АД для данного пола и хронологического возраста.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Проведена проверка соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$), применяли параметрические методы сравнения (t-критерий Стьюдента). При распределении количественных признаков, отличных от нормального, рассчитывали медиану и квартили – Me (P25; P75) и использовали непараметрические методы сравнения (U-критерий Манна-Уитни). Для сравнения двух групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Взаимосвязь переменных оценивали по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Основные варианты и характеристики артериальной гипертензии у детей [16, 25, 43]

Классификация	«Офисное» АД*, перцентили (%)	Среднее САД и/или ДАД**, %	Нагрузка повышенным САД и/или ДАД (днем и/или ночью), %
Нормальное АД	$<90^{\text{го}}$	$<95^{\text{го}}$	<25
АГ «белого халата»	$\geq 95^{\text{го}}$	$<95^{\text{го}}$	<25
Прегипертензия	$\geq 90^{\text{го}}$, у детей ≥ 16 лет – 130-139/85-90	$<95^{\text{го}}$	≥ 25
Скрытая АГ	$<95^{\text{го}}$	$>95^{\text{го}}$	≥ 25
АГ	$>95^{\text{го}}$ у детей ≥ 16 лет – $>140/90$	$>95^{\text{го}}$	25-50
Тяжелая АГ (с риском повреждения органов-мишеней)	$>95^{\text{го}}$	$>95^{\text{го}}$	>50

Примечание: * Референтные значения «офисного» АД [40] ** Референтные значения АД для СМАД [16, 43]

Результаты и обсуждение

Группы детей в остром периоде ГУС с диализной терапией и без нее не отличались по возрасту на момент дебюта заболевания и частоте использования антигипертензивных средств при выписке из стационара. У всех пациентов диагностировался диарей-ассоциированный ГУС (табл. 2).

При обследовании детей в долгосрочном периоде после ГУС, группы пациентов также не различались по возрасту и полу, длительности катамнеза, росту, массе, индексу массы тела (ИМТ), количеству детей с ожирением, рСКФ (табл. 2).

У детей, получивших лечение диализом в остром периоде ГУС, в катамнезе чаще выявлялись более высокие потери с мочой белка ($p<0,01$) и альбумина ($p<0,01$), а также чаще обнаруживалась патологическая МАУ ($p<0,05$) (табл. 2).

После проведения СМАД определены варианты АГ (табл. 2). Частота встречаемости прегипертензии, АГ «белого халата» и скрытой АГ не различалась между группами. Дети, получившие диализ в остром периоде ГУС, чаще получали антигипертензивную терапию в катамнезе (табл. 3). АГ успешно контролировалась у 7 из 8 пациентов этой группы

и только у 1 ребенка требовалась коррекция. У 4 (6,8%) из 59 обследованных, выявлялась скрытая АГ, которая ранее не была диагностирована при «офисном» измерении АД. Тяжелая АГ выставлена 6 детям после проведения СМАД, из которых только у 3-х АГ определялась ранее при «офисном» измерении: у 2-х умеренная и у 1-го тяжелая. У 8 (13,6%) из 59 детей, обнаруженная АГ в лечебном учреждении, затем не подтверждалась при СМАД. Эта часть детей с АГ «белого халата» включалась в последующем в категорию нормального АГ (табл. 3).

Из 9 детей на фоне антигипертензивной терапии 8 получали эналаприл в дозе 0,14 (0,1; 0,23) мг/кг/сут на протяжении 3,5 (2,4; 4,3) лет, 1 – амлодипин в дозе 0,22 мг/кг/сут в течение 6,5 лет. По результатам СМАД 7 пациентам назначен эналаприл в дозе 0,12 (0,1; 0,15) мг/кг/сут, 1 ребенку в комбинации с амлодипином – 0,1 мг/кг/сутки.

АГ «белого халата» определяется при превышении 95^{го} перцентиля для САД и/или ДАД на приеме врача в лечебном учреждении и нормальным АД в амбулаторных условиях. Повышение АД транзиторное, обусловлено стрессом ребенка на проведение осмотра, различных манипуляций и др. Распространенность АГ «белого халата» значительно варьирует от 1%

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Диализ (n=44)	Без диализа (n=15)	p
Острый период ГУС				
Возраст на момент дебюта ГУС, лет	1,75 (1,2; 2,8)	1,63 (1,2; 2,9)	2,17 (0,8; 2,8)	-
ГУС без продрома, (%)	0	0	0	-
Лечение АГ острого периода ГУС при выписке из стационара, (%)	45 (77,6)	33 (76,7)	12 (80)	-
Обследование в катамнезе				
Возраст на момент обследования, лет	7,01 (5,9; 8,3)	7,3 (6; 8,6)	7 (5,8; 7,8)	-
Катамнез, лет	5,12±2,07	5,03±2,17	4,61±1,69	-
Мальчики, (%)	29 (49,2)	21 (47,7)	8 (53,3)	-
SDS роста	0,19 (-0,6; 1,06)	0,39 (-0,29; 1,38)	0 (-0,85; 0,84)	-
SDS массы тела	0,09 (-1,09; 0,86)	0,11 (-0,74; 0,92)	-0,23 (-1,11; 0,51)	-
SDS ИМТ	-0,31 (-0,85; 0,67)	-0,34 (-1,21; 0,7)	-0,27 (-0,79; 0,64)	-
Количество детей с ИМТ >2SDS, (%)	5 (8,5)	4 (9,1)	1 (6,7)	-
Количество пациентов на фоне терапии АГ, (%)	9 (15,3)	8 (18,2)	1 (6,7)	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	112,8 (104,4; 125,7)	109,9 (104,8; 121,8)	117,4 (100,1; 142)	-
ПУ, мг/м ² /сут	47 (0; 71,7)	58 (22,5; 85)	0 (0; 42,6)	<0,01*
% патологической ПУ	11,9	15,9	0	=0,24**
МАУ, мг/сут	13,3 (4,3; 28,1)	15,6 (6,1; 37,8)	3,3 (2,7; 15,5)	<0,01*
% патологической МАУ	22	29,5	0	<0,05**

Примечание: * U-тест Манна-Уитни ** χ^2 Гейтса

Таблица 3

Градация АГ по результатам СМАД у детей, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Диализ (n=44)	Без диализа (n=15)	p
Нормальное АД, (%)	37 (62,7)	27 (61,4)	10 (66,67)	-
Прегипертензия, (%)	6 (10,2)	4 (9,1)	2 (13,3)	-
АГ «белого халата», (%)	8 (13,6)	6 (13,6)	2 (13,3)	-
Скрытая АГ, (%)	4 (6,8)	2 (4,5)	2 (13,3)	-
АГ, (%)	10 (16,9)	9 (20,5)	1 (6,7)	-
– скрытая АГ, (%)	1 (1,7)	1 (2,3)	-	-
– нормальное АД на фоне терапии, (%)	8 (13,6)	7 (15,9)	1 (6,7)	-
– АГ на фоне терапии, (%)	1 (1,7)	1 (2,3)	-	-
Тяжелая АГ, (%)	6 (10,2)	4 (9,1)	2 (13,3)	-
– скрытая АГ, (%)	3 (5,1)	1 (2,3)	2 (13,3)	-

до 44% [29]. Работы, посвященные вкладу данной формы АГ в развитие постоянной АГ, противоречивы. В одном исследовании [18] ее расценивают как промежуточный вариант между нормальным АД и АГ, по другим данным, требуются дополнительные исследования для подтверждения или опровержения этого предположения [25].

Скрытая АГ – это вариант противоположный АГ «белого халата», когда определяется нормальное АД в условия стационара, а в амбулаторных условиях выявляется АГ. Встречается скрытая АГ у 7-14% детей [26, 27, 30, 38, 44]. В мета-анализе Verberk W.J. с соавт. определили, что индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) значительно выше у пациентов со скрытой АГ в сравнении с теми, кто имел нормальное АД, и соизмеримо с пациентами с постоянной АГ [44]. Другие исследования, проведенные в педиатрической практике, также подтверждают поражение органов мишеней при данной форме АГ [27, 38]. В работе Lurbe E. с соавт. показано, что скрытая АГ может переходить в постоянную АГ еще в детском возрасте и чаще у мальчиков [26].

Прегипертензия (в европейских руководствах – нормально-повышенное АД [25]) (табл. 1) требует своевременного выявления и наблюдения. В ряде исследований доказано, что она сопровождается изменениями в органах мишенях, включая увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и иММЛЖ [37], снижение СКФ и повышение экскреции белка с мочой [24], в сравнении с нормотензивными пациентами. Дети с прегипертензией имеют более высокие риски развития постоянной АГ [13, 24].

В дальнейшем для определения характеристик АГ и выявления взаимосвязей с другими неблагоприятными исходами ГУС, все пациенты были разделены на 2 группы: с АГ (n=16) и без АГ (n=43) (табл. 3).

При сравнении абсолютных значений Z АД выявлены достоверные различия по уровням САД, ДАД, АДср в дневное и ночное время, с более высокой значимостью для Z САДсут и Z АДср/сут,

преимущественно за счет Z САДн (табл. 4). Существенные различия между группами также определялись по нагрузке САДн, со значительным превышением ее в группе АГ. Нагрузка повышенным АД более 25% связана с риском развития гипертрофии миокарда левого желудочка [36]. Достоверной разницы в степени снижения АД в ночное время (диппинга) не получено (табл. 4).

Характеристики АГ могут свидетельствовать о патологии, лежащей в основе повышения АД. Так, для детей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа характерно повышение систолического АД, как в дневное, так и ночное время, и недостаточное снижение ночного диастолического АД по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [35]. Нагрузка ДАД $\geq 25\%$ в дневной промежуток времени в сочетании с нагрузкой САД $\geq 50\%$ в ночное время высоко специфично для вторичной АГ [15, 16].

В нашем исследовании у 2-х (25%) из 8 детей с АД выше 95^{го} перцентиля (по данным СМАД) и тяжелой степенью ожирения (SDS ИМТ 4,7 и 6,7) выявлена систоло-диастолическая АГ на протяжении суток у одного и систолическая АГ в дневное и ночное время у второго. У 4 пациентов (50%) диагностирована изолированная ночная систолическая АГ, у 1 (12,5%) – изолированная ночная диастолическая АГ, у 1 диастолическая АГ в течение суток в сочетании с ночной систолической АГ (рис. 1). У 100% детей с прегипертензией выявлено повышение исключительно ночного систолического АД.

Количество детей с недостаточным ночным снижением САД и ДАД (нон-дипперов) не различалось между группами, однако их число встречалось более чем в 50% случаев по САД для обеих групп и $\geq 25\%$ по ДАД для группы АГ (табл. 5). Категории «нон-дипперов» соответствовало 85,7% по САД и 28,6% по ДАД пациентов с АГ (без антигипертензивной терапии), и 100% и 33,3% с прегипертензией, соответственно. Чаще выявлялись пациенты с недостаточным ночным снижением АДср в группе АГ (табл. 5), что может иметь большое значение,

Таблица 4

Характеристики АГ по данным СМАД у детей, перенесших ГУС

Параметры	Все пациенты (n=59)	Без АГ (n=43)	С АГ (n=16)	p
Z САД _{сут}	-0,11±0,06	-0,12±0,05	-0,07±0,07	=0,007
Z ДАД _{сут}	-0,18±0,08	-0,19±0,07	-0,14±0,09	=0,03
Z АД _{ср/сут}	-0,14±0,07	-0,15±0,06	-0,1±0,07	=0,009
Z САД _{дн}	-0,13±0,06	-0,14±0,05	-0,09±0,08	=0,02
Z ДАД _{дн}	-0,21±0,07	-0,22±0,06	-0,18±0,08	=0,04
Z АД _{ср/дн}	-0,16±0,06	-0,17±0,05	-0,13±0,08	=0,02
Z САД _н	-0,09±0,07	-0,11±0,06	-0,05±0,08	=0,002
Z ДАД _н	-0,2±0,1	-0,21±0,08	-0,16±0,12	=0,06
Z АД _{ср/н}	-0,13±0,08	-0,15±0,07	-0,09±0,09	=0,07
Нагрузка САД _{сут} , (%)	11,8 (2,4; 20)	10,8 (2,2; 16)	15,9 (3,1; 31,7)	-
Нагрузка ДАД _{сут} , (%)	4,3 (0; 10)	4,1 (0; 9,4)	7,1 (1; 11,1)	-
Нагрузка САД _{дн} , (%)	6,7 (0; 19)	6,7 (0; 12,5)	7,8 (0; 28)	-
Нагрузка ДАД _{дн} , (%)	2,6 (0; 10,5)	5,6 (0; 11,8)	1,15 (0; 4,5)	-
Нагрузка САД _н , (%)	14,3 (0; 27,3)	12,5 (0; 25)	31 (8,3; 59,6)	=0,02*
Нагрузка ДАД _н , (%)	0 (0; 20)	0 (0; 10)	12,7 (0; 29,2)	-
Диппинг САД, (%)	8,2±4,4	8,8±3,9	6,5±5,4	=0,07
Диппинг ДАД, (%)	17,2±6,9	17,5±6,3	16,4±8,4	-
Диппинг АД _{ср} , (%)	13,1±5,3	13,5±4,9	11,8±6,3	-
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	112,8±16,6	116,2±15,8	113,8±19,1	-
ПУ, мг/м ² /сут	47 (0; 71,7)	45,5 (0; 65,3)	60,1 (0; 112,1)	-
% патологической ПУ	11,9	7	25	-
МАУ, мг/сут	13,3 (4,3; 28,1)	8,5 (3,4; 22,6)	26,9 (10,6; 91,6)	=0,009*
% патологической МАУ	22	11,6	50	=0,002**

Примечание: * U-тест Манна-Уитни ** χ^2 Пейтса

Таблица 5

Распределение детей (%) после ГУС в зависимости от степени снижения ночного АД

Вариабельность АД	АГ			Без АГ			p
	САД	ДАД	АД _{ср}	САД	ДАД	АД _{ср}	
	1	2	3	4	5	6	
Диппер*	31,3	37,5	37,5	38,1	57,1	67,4	₃₋₆ <0,05
Нон-диппер**	62,5	25	50	59,5	14,3	23,3	₃₋₆ <0,05
Овер-диппер***	0	37,5	12,5	0	28,6	9,3	-
Найт-пикер****	6,2	0	0	2,4	0	0	-

Примечание: * диппер – физиологическое ночное снижение АД на 10-20% по сравнению с дневным, ** нон-диппер – недостаточное ночное снижение АД <10%, *** овер-диппер – чрезмерное снижение АД >20%, **** найт-пикер – повышение ночного АД.

поскольку при СМАД только АД_{ср} измеряется прямым способом, а остальные параметры (САД и ДАД) рассчитываются исходя из него. Кроме того, АД_{ср} имеет наиболее тесные корреляционные связи с инвазивным АД [16]. При хронической болезни почек нарушается физиологическая вариабельность АД и недостаточная степень его ночного снижения играет важную роль в прогрессировании почечной недостаточности вне зависимости от абсолютных значений АД. Это также сопряжено с повышением

риска сердечно-сосудистой смертности у взрослых пациентов [19, 31].

АГ приводит к структурным и функциональным нарушениям со стороны органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, центральной нервной системы. Среди детей и подростков с первичной АГ у 30-40% определяется превышение индекса массы миокарда левого желудочка более 95^{го} перцентиля и у 10-15% из них тяжелая гипертрофия левого желудочка с нММЛЖ более 51 г/рост^{2,7} [23, 36]. При тяжелой АГ

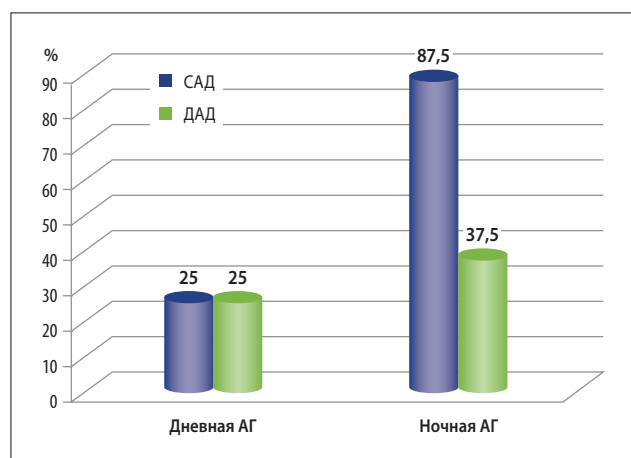


Рис. 1. Характеристика АГ у детей, перенесших ГУС

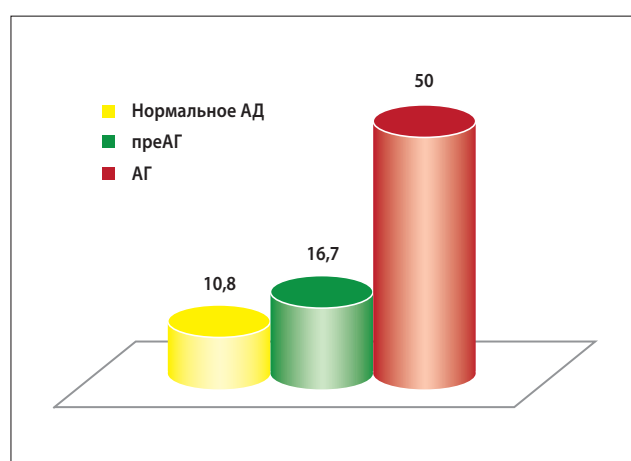


Рис. 2. Распространенность патологической МАУ (%) у детей после ГУС

происходит утолщение комплекса «интима-медиа» каротидных артерий и ускорение скорости пульсовой волны, отражающие повышение жесткости сосудистой стенки [20, 28, 33]. Почечные повреждения развиваются поздно у детей с первичной АГ и сопровождаются повышенной экскрецией альбумина и N-ацетилаглоказамин с мочой. Тяжесть МАУ коррелирует с гипертрофией миокарда левого желудочка [3, 25].

По нашим данным, патологическая микроальбуминурия как ранний маркер повреждения почек, выявлялась у 50% детей с АГ в анамнезе ГУС – значительно чаще ($p < 0,01$), чем у пациентов без АГ (табл. 4, рис. 2). Необходимо отметить увеличение частоты ее встречаемости от нормотензии до прегипертензии и АГ (рис. 2).

В ходе исследования выявлены положительные корреляционные связи средней силы АГ с микроальбуминурией ($r_s = 0,41$, $p < 0,05$), САДн ($r_s = 0,34$, $p < 0,05$), АДср/н ($r_s = 0,31$, $p < 0,05$) и нагрузкой САДн ($r_s = 0,3$, $p < 0,05$). Не выявлено корреляционных связей АГ с протеинурией и СКФ. Также обнаружены средней силы положительные связи МАУ с диализом

в остром периоде ГУС ($r_s = 0,4$, $p < 0,05$), протеинурией ($r_s = 0,54$, $p < 0,05$), ДАДн ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$), АДср/н ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$) и отрицательные со степенью ночного снижения ДАД ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$) и АДср ($r_s = -0,36$, $p < 0,05$).

Заключение

В нашем исследовании установлена частота встречаемости различных форм АГ у детей, ранее перенесших ГУС: прегипертензия у 10,2%, АГ «белого халата» у 13,6% и скрытая АГ у 6,8% обследованных. Отмечается высокая частота АГ как у пациентов, получавших диализ в остром периоде ГУС, так и без диализа (29,6% и 20%, соответственно). АГ в долгосрочном периоде после ГУС определяется преимущественно в ночное время и связана с повышением систолического АД и его нагрузкой, а также недостаточным ночным снижением. Учитывая такой вариант течения АГ, суточному мониторингованию АД отводится ключевое место в ее диагностике. Ожирение у этой категории пациентов может сопровождаться тяжелой систолической АГ на протяжении суток. Требуется тщательный мониторинг повреждения органов-мишеней у детей с повышенным АД, поскольку это представляет высокий риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений во взрослой жизни. Микроальбуминурия является ранним маркером АГ у детей после ГУС, которая также тесно коррелирует с тяжестью почечного повреждения в остром периоде заболевания (необходимостью диализной терапии). Выявление патологической МАУ у детей после ГУС является показанием для проведения СМАД, даже если АД не превышает возрастные нормы на визите у врача.

Авторы не имеют конфликта интересов.

Литература

1. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. Гемолитико-уремический синдром у детей: эпидемиология, особенности клинико-лабораторного течения, лечение и исходы (одноцентровое исследование). Нефрология и диализ. 2016. 18(3): 282-299.
2. Байко С.В., Сукало А.В., Судновская К.А. et al. Hemolytic uremic syndrome in children: epidemiology, clinical and laboratory findings, treatment and outcomes (Single center study) Nefrologiya i dializ., 2016 Year; 18(3): 282-299..
3. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период: инструкция по применению. Гродно, 2009. 94 с.
4. Ляликов С.А., Сукало А.В., Кузнецов О.Е. Centilnye kharakteristiki antropometricheskikh i laboratornykh pokazateley u detey v sovremennyy period: instrukciya po primeneniyu. Grodno, 2009. 94 s
5. Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to

- microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2008. 29(3): 580-584.
4. *Campana E.M., Brandão A.A., Pozzan R. et al.* Blood pressure in young individuals as a cardiovascular risk marker. The Rio de Janeiro study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009. 93(6): 608-615.
 5. *Carrico R.J., Sun S.S., Sima A.P. et al.* The predictive value of childhood blood pressure values for adult elevated blood pressure. *Open J. Pediatr.* 2013. 3(2): 116-126.
 6. *Chen X., Wang Y.* Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation.* 2008. 117(25): 3171-3180.
 7. *Chesnaye N., Bonthuis M., Schaefer F. et al.* Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA-EDTA registry. *Pediatr. Nephrol.* 2014. 29(12): 2403-2410.
 8. *Chiolero A., Cachat F., Burnier M. et al.* Prevalence of hypertension in schoolchildren based on repeated measurements and association with overweight. *J. Hypertens.* 2007. 25(11): 2209-2217.
 9. *De Petris L., Gianviti A., Giordano U. et al.* Blood pressure in the long-term follow-up of children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(11): 1241-1244.
 10. *Eknayan G., Lameire N., Eckardt K-U. et al.* KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013. 3(1) Suppl.: 1-150.
 11. *Erlingsdottir A., Indridason O.S., Thorvaldsson O. et al.* Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr. Nephrol.* 2010. 25(2): 323-328.
 12. ESPN/ERA-EDTA Registry. Mode of access: <http://www.espn-reg.org/> Data access: 25.01.2017.
 13. *Falkner B., Gidding S.S., Portman R. et al.* Blood pressure variability and classification of prehypertension and hypertension in adolescence. *Pediatrics.* 2008. 122(2): 238-242.
 14. *Fitzpatrick M.M., Shah V., Trompeter R.S. et al.* Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ.* 2012. 303(6801): 489-492.
 15. *Flynn J.T.* Differentiation between primary and secondary hypertension in children using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics.* 2002. 110(1): 89-93.
 16. *Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al.* Update: ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2014. 63(5): 1116-1135.
 17. *Garg A.X., Suri R.S., Barrowman N. et al.* Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA.* 2003. 290(10): 1360-1370.
 18. *Gustavsen P.H., Høegholm A., Bang L.E. et al.* White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J. Hum. Hypertens.* 2013. 17(12): 811-817.
 19. *Jacob P., Hartung R., Bohlander J. et al.* Utility of 24-h ambulatory blood pressure measurement in a routine clinical setting of patients with chronic renal disease. *J. Hum. Hypertens.* 2004. 18(10): 745-751.
 20. *Juonala M., Magnussen C.G., Venn A. et al.* Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the international Childhood Cardiovascular Co-hort (i3C) Consortium. *Circulation.* 2010. 122(24): 2514-2520.
 21. *Katona É., Zrínyi M., Lengyel S. et al.* The prevalence of adolescent hypertension in Hungary – the Debrecen hypertension study. *Blood Press.* 2011. 20(3): 134-139.
 22. *Krmar R.T., Ferraris J.R., Ramirez J.A. et al.* Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2001. 16(10): 812-816.
 23. *Litwin M., Niemirska A., Sladowska J. et al.* Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr. Nephrol.* 2006. 21(6): 811-819.
 24. *Lafranco R., Travasso E., Raggi C. et al.* Blood pressure load, proteinuria and renal function in pre-hypertensive children. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(4): 823-831.
 25. *Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K. et al.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* 2016. 34(10): 1887-1920.
 26. *Lurbe E., Thijs L., Torro M.I. et al.* Sexual dimorphism in the transition from masked to sustained hypertension in healthy youths. *Hypertension.* 2013. 62(4): 410-414.
 27. *Lurbe E., Torro I., Alvarez V. et al.* Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension.* 2005. 45(4): 493-498.
 28. *Lurbe E., Torro I., Garcia-Vicent C. et al.* Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension.* 2012. 60(2): 550-555.
 29. *Lurbe E., Torro M.I., Alvarez J.* Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013. 15(3): 143-149.
 30. *Matsuoka S., Awaizu M.* Masked hypertension in children and young adults. *Pediatr. Nephrol.* 2004. 19(6): 651-654.
 31. *Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.* 2002. 20(11): 2183-2189.
 32. *Ostrowska-Navarycz L., Navarycz T.* Prevalence of excessive body weight and high blood pressure in children and adolescents in the city of Łódź. *Kardiol. Pol.* 2007. 65(9): 1079-1087.
 33. *Reusz G.S., Csepkekal O., Temmar M. et al.* Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010. 56(2): 217-224.
 34. *Rosales A., Hofer J., Zimmerhackl L.B. et al.* Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2012. 54(10): 1413-1421.
 35. *Shikha D., Singla M., Walia R. et al.* Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Lean, Obese and Diabetic Children and Adolescents. *Cardiorenal. Med.* 2015. 5(3): 183-190.
 36. *Sorof J.M., Cardwell G., Franco K. et al.* Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in hypertensive children. *Hypertension.* 2002. 39(4): 903-908.
 37. *Stabouli S., Kotsis V., Rizos Z. et al.* Left ventricular mass in normotensive, prehypertensive and hypertensive children and adolescents. *Pediatr. Nephrol.* 2009. 24(4): 1545-1551.
 38. *Stabouli S., Kotsis V., Toumanidis S. et al.* White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage.

Pediatr. Nephrol. 2005. 20(8): 1151-1155.

39. Sundin P.O., Udumyan R., Sjöström P. *et al.* Predictors in adolescence of ESRD in middle-aged men. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. 64(5): 723-729.

40. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004. 114(Suppl. 2): 555-576.

41. Tirosh A., Afeek A., Rudich A. *et al.* Progression of normotensive adolescents to hypertensive adults: a study of 26,980 teenagers. *Hypertension.* 2010. 56(2): 203-209.

42. Toschke A.M., Kohl L., Mansmann U. *et al.* Meta-analysis of blood pressure tracking from childhood to adulthood and implications for the design of intervention trials. *Acta Paediatr.* 2010. 99(1): 24-29.

43. Urbina E., Alpert B., Flynn J. *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008. 52(3): 433-451.

44. Verberke W.J., Kessels A.G., de Leeuw P.W. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2008. 21(9): 969-975.

45. World Health Organization. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Mode of access: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf Data access: 25.01.2017.

Дата получения статьи: 14.02.2017

Дата принятия к печати: 23.03.2017