

УДК 616.61-008.6-036-092-053.2/.6

Нирки й вегетативна дисфункція у дітей та підлітків (I частина)

Вакуленко Л.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>

Для кореспонденції: Вакуленко Людмила Іванівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 2, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: vakulenkol@ukr.net

Kidneys and autonomic dysfunction in children and adolescents (Part I)

Vakulenko L.I.

State Institution «Dnipropetrovsk medical academy of the Ministry of Health of Ukraine»

For correspondence: Liudmyla Vakulenko, PhD, MD, Associated Professor of the Department of pediatrics 2, State Institution “Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine”, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: vakulenkol@ukr.net

Почки и вегетативная дисфункция у детей и подростков (I часть)

Вакуленко Л.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Для корреспонденции: Вакуленко Людмила Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии 2, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Владимира Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: vakulenkol@ukr.net

Резюме

У статті обговорюються механізми взаємодії, розвитку і прогресування серцево-судинних ускладнень у дітей та підлітків з хронічною хворобою нирок. Підкреслюється чільна роль вегетативних порушень в розвитку серцево-судинних порушень. Розглядаються механізми, за допомогою яких підвищення активності симпатичної частини вегетативної нервової системи призводить до ураження нирок. Взаємодія симпатичної нервової системи й ренінангіотензинової системи при формуванні порушень з боку серцево-судинної системи та нирок розглядається як складова адаптаційно-приспосовувального процесу організму. Універсальним патогенетичним фактором, який неодмінно супроводжує розвиток вегетативних дисфункцій та хронічної хвороби нирок у дітей і підлітків, є активація ренінангіотензинової системи. Спільні механізми розвитку

кардіо-ренальних порушень визначають подальший односпрямований підхід до діагностики та лікування.

Ключові слова: діти, хронічна хвороба нирок, вегетативна дисфункція, артеріальна гіпертензія

Abstract

In the article made a reservation the mechanisms of communication, development and progress of cardiovascular complications in children and teenagers with chronic kidney disease. The emphasized the dominant role of vegetative disruption in development of cardiovascular disruption. The mechanisms by which of that increase of activity of sympathetic part of vegetative nervous system results to leading to kidney damage. Communication with sympathetic nervous system and reninangiotensin system in the formation of disruption of cardiovascular system and kidneys is considered as a component of adaptive process of the body. The universal pathogenetic factor that accompanies the development of vegetative dysfunctions and chronic kidney disease of children and teenagers are activating of reninangiotensin system. The general development mechanisms of cardio-renal disruption determine a further unidirectional approach to diagnosis and treatment.

Key words: children, chronic kidney disease, autonomic dysfunction, arterial hypertension

Резюме.

В статье обсуждаются механизмы взаимодействия, развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у детей и подростков с хронической болезнью почек. Подчеркивается главенствующая роль вегетативных нарушений в развитии сердечно-сосудистых нарушений. Рассматриваются механизмы, с помощью которых повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы приводит к поражению почек. Взаимодействие симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы при формировании нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек рассматривается как составляющая адаптационно-приспособительного процесса организма. Универсальным патогенетическим фактором, который непременно сопровождает развитие вегетативных дисфункций и хронической болезни почек у детей и подростков, является активация ренин-ангиотензиновой системы. Общие механизмы развития кардио-ренальных нарушений определяют дальнейшее однонаправленный подход к диагностике и лечению.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, вегетативная дисфункция, артериальная гипертензия

Вступ. Сучасна медицина приділяє значну увагу коморбідній патології, зокрема поєднанням захворювань нирок і серця, які мають загальні фактори ризику та взаємний вплив [1, 2,]. Захворювання серця і нирок, при якому гостра або хронічна дисфункція одного органу може викликати гостру або хронічну дисфункцію іншого, на сьогодні визначають як кардіоренальний синдром [1, 3-5]. Значну поширеність має кардіо-ренальна взаємодія у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (кардіоренальний синдром 4 типу) [1, 4], однак в педіатрії, на жаль, їй приділяється дуже мало уваги [5].

Встановлено, що діти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високі серцево-судинні ризики, котрі значно перевищують ризики здорових однолітків [6, 7], а в термінальній стадії ХХН смертність від серцево-судинних захворювань в 30 разів вище, ніж у загальній популяції дітей [8].

Хоча причинні фактори ризику серцево-судинних захворювань при ХХН повністю не встановлені, вони часто класифікуються на традиційні та нетрадиційні. До традиційних факторів відносять, в першу чергу, симпатичне перевантаження, артеріальну гіпертензію, гіпер- і дисліпідемію, кальцій-фосфорні порушення та ін. Нетрадиційними факторами ризику в популяції з ХХН вважають чинники, пов'язані з уремією [6, 9].

У обсерваційному когортному дослідженні SKiD, до якого ввійшли 586 дітей віком від 1 до 16 років з 2-4 стадіями ХХН встановлено, що 39% пацієнтів мали принаймні один фактор ризику, 22% -два фактори ризику і 13% - три фактори ризику серцево-судинних захворювань [10]. Кількість факторів ризику збільшується в міру прогресування ХХН і найбільша у дітей в термінальній стадії [6].

У міру прогресування ХХН, зниження серцевої функції відбувається через формування артеріальної гіпертензії (АГ), гіпертрофії шлуночків і діастолічної дисфункції, котрі пов'язані з підвищеним ризиком несприятливих серцево-судинних подій [1, 2, 11].

Вегетативні порушення у дітей та підлітків з хронічною хворобою нирок.

Останнім часом у літературі накопичуються дані про роль у виникненні коморбідного ураження нирок і серця надмірної активності симпатичної нервової системи (СНС), особливо у дорослих пацієнтів з ХХН, але досліджень у педіатричній популяції недостатньо [12]. Недостатньо вивчені у дітей також механізми взаємодії гуморальних параметрів та їх вплив на таку важливу ендогенну систему, як ренінангіотензинальдостеронова система (РААС) [13]. У недавно проведеному дослідженні вегетативної нервової системи (ВНС) у дітей з ХХН отримані результати розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків у дітей, аналогічних отриманим

раніше у дорослих пацієнтів. Це доводить важливу роль дисфункції ВНС і надмірної активності СНС у розвитку АГ, пов'язаної з ХХН, до несприятливих серцево-судинних наслідків у дорослих і підкреслює походження порушень у дитинстві [12]. Комплексне знання гуморальних механізмів, що діють при РААС в педіатричній популяції може сприяти більш ефективній та раціональній фармакотерапії у дітей [13].

Враховуючи зв'язок між гіперактивністю СНС і дисфункцією ВНС з результируючим підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань і прогресування ХХН, важливою є стратегія управління дитячою ХХН через зниження надмірної активності СНС [12].

Існують добре встановлені патофізіологічні зв'язки між дитячою АГ і ХХН. Певні форми ХХН можуть привести до АГ, а та, в свою чергу, може привести до ХХН у дорослих [14].

Відповідно до попередніх досліджень, у дітей на ранніх стадіях ХХН підтверджено надзвичайно високу поширеність субклінічного перебігу серцево-судинних захворювань [7, 8]. При обстеженні дітей з ХХН I-III стадій нами зареєстровано підвищений АТ у 22,3% хворих, АГ - у 34,1% пацієнтів, максимально у пацієнтів з III стадією ХХН (58,8%) [15]. Іншими дослідниками виявлено, що 63% дітей з ХХН I-IV стадій мали відхилення показників АТ [8].

Згідно з епідеміологічними даними, у кожної другої дитини або підлітка ХХН перебігає з АГ [16]. У дітей і підлітків з термінальною стадією ниркової недостатності на АГ страждають від 48% до 79%, а від 20% - 70% мають неконтрольовану АГ [17, 18]. У нещодавно проведеному дослідженні показано, що діти з неконтрольованою АГ мають більш високий ризик прогресування ХХН в порівнянні з дітьми з нормальним АТ або контрольованою АГ [19].

В термінальній стадії захворювання нирок симпатична нервова активація знаходиться на дуже високому рівні, вище, ніж при есенціальній гіпертонії, і дорівнює або перевищує таку, що спостерігається при серцевій недостатності [20].

Вегетативні дисфункції у дітей та підлітків.

В основі патогенезу вегетативних дисфункцій (ВД) лежить порушення рівноваги між симпатичною і парасимпатичною системами, обумовлене дезінтеграцією вищих вегетативних центрів [21-24]. Структурно-функціональні зміни в області надсегментарних утворень призводять до формування генератора патологічно посиленого збудження, який сприяє хронізації вегетативних розладів, збереженню переважання активності одного з відділів ВНС (симпатичного або парасимпатичного) [21]. Якщо генератор збудження

локалізується переважно в задніх відділах гіпоталамуса, то у дітей фіксується симпатикотонія, якщо в передніх- ваготонія.

Принципово важливим є забезпечення вегетативною нервовою системою двох основних глобальних функцій: підтримки гомеостазу (постійності внутрішнього середовища організму) та вегетативного забезпечення діяльності (мобілізації функціональних систем організму у відповідь на дію зовнішніх чинників з метою адаптації до мінливих умов навколишнього середовища) [21, 22].

З одного боку, 25–80% всіх хронічних захворювань супроводжуються вегетативними розладами [23, 24]. З іншого боку, ВД, що виникла в дитячому чи підлітковому віці, стає несприятливим тлом і передвісником багатьох захворювань. Таким чином, майже немає патологічних станів, розвиток яких не був би пов'язаний із розладами ВНС.

ВД як самостійне захворювання діагностують здебільшого в дитячому віці [26]. Частота і поширеність ВД у дітей і підлітків значна – вона складає 50-75% випадків серед пацієнтів з неінфекційною патологією [27]. У дітей, у порівнянні з дорослими, при порушенні вегетативної регуляції виникають більш помітні вегетативні зміни, але у той же час, у них важче запідозрити небезпечну для життя органічну патологію [22].

Однією з особливостей розладів ВНС є поява перших ознак ВД вже в періоді новонародженості, а максимальних проявів -у підлітковому віці [24-26]. Говорячи про розвиток ВД у підлітків, необхідно пам'ятати про нейроендокринну перебудову, яка активно протікає в пубертаті. Тому нестійка вегетативна регуляція відзначається у 95% підлітків [23].

ВД розвивається в результаті комбінованого впливу декількох етіологічних факторів, серед яких виділяють дві основні групи: вроджені та набуті [28]. Причинами розладів вегетативної регуляції є спадкова схильність, патологія перинатального періоду, наслідки черепно-мозкових травм і нейроінфекцій, осередки хронічного запалення і соматичні захворювання, надмірні фізичні навантаження, емоційні порушення, несприятливі умови зовнішнього середовища та ін. [9,10, 23, 28].

СНС забезпечує адаптацію організму до умов зовнішнього середовища, підсилює ерготропні реакції за рахунок збільшення продукції стрес-реалізуючих гормонів і активації катаболічних процесів, в той час як парасимпатична -сприяє збереженню сталості внутрішнього середовища організму (гомеостазу), виконуючи в основному трофотропну функцію [22]. Взаємодію двох відділів ВНС під час розвитку ВД сформулював Неудахин Е.В. Згідно його гіпотези, у дебюті ВД, після дії причинного

фактору, відзначається компенсаторне підвищення активності симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС, що характеризує фазу напруженої адаптації. У подальшому, якщо подразник існує тривалий час (стан хронічного стресу), підвищується пристосувальна гормональних механізмів і відносно зменшується роль нервових механізмів (підвищення активності одного з відділів ВНС супроводжується компенсаторною односпрямованою, але недостатньою зміною іншого відділу). Це стадія відносної компенсації. Надалі, при збереженні підвищеної активності одного з відділів ВНС, замість односпрямованих змін іншого відділу, виникає його протилежна спрямованість (наприклад, замість компенсаторного підвищення активності, вона знижується), що на вегетативному рівні відображає фазу декомпенсації [22].

У багатьох дітей з ВД визначається збільшення вмісту в крові стрес-реалізуючих гормонів, що пов'язано з підвищенням активності гіпоталамо-гіпофізарної системи, яка мобілізує симпато-адреналову систему. При високій активності симпатоадреналової системи знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, в результаті чого стимулюється його утворення. Під впливом стрес-реалізуючих гормонів пригнічується використання глюкози, посилюється ліполіз, в організмі накопичуються вільні жирні кислоти, холестерин і т.д. [22].

ВД може відзначатися порушенням регуляції різних органів і систем, але частіше за все страждає серцево-судинна система [23, 24, 34]. Один з найпоширеніших станів-вегето-судинна дисфункція за гіпертензивним (гіперсимпатикотонічним) типом, яка спричиняє розвиток АГ. Згідно з епідеміологічними даними, в загальній популяції пацієнтів з АГ гіперсимпатикотонія спостерігається більш ніж у 50% [29].

Тобто, «витоки» підвищеного АТ знаходяться в дитячому й підлітковому віці. Таким чином, в даний час АГ у дітей та підлітків перейшла з групи патології, що зустрічається рідко, в розряд поширеної. АГ є найважливішою соціально-економічною і медичною проблемою, залишаючись головним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця і захворювань мозку, частка смертності від яких в структурі загальної смертності перевищує 50% [30]. Наявна АГ також призводить до ураження нирок, яке відзначають у кожного третього дорослого пацієнта із понад 10-річним анамнезом підвищеного АТ [14].

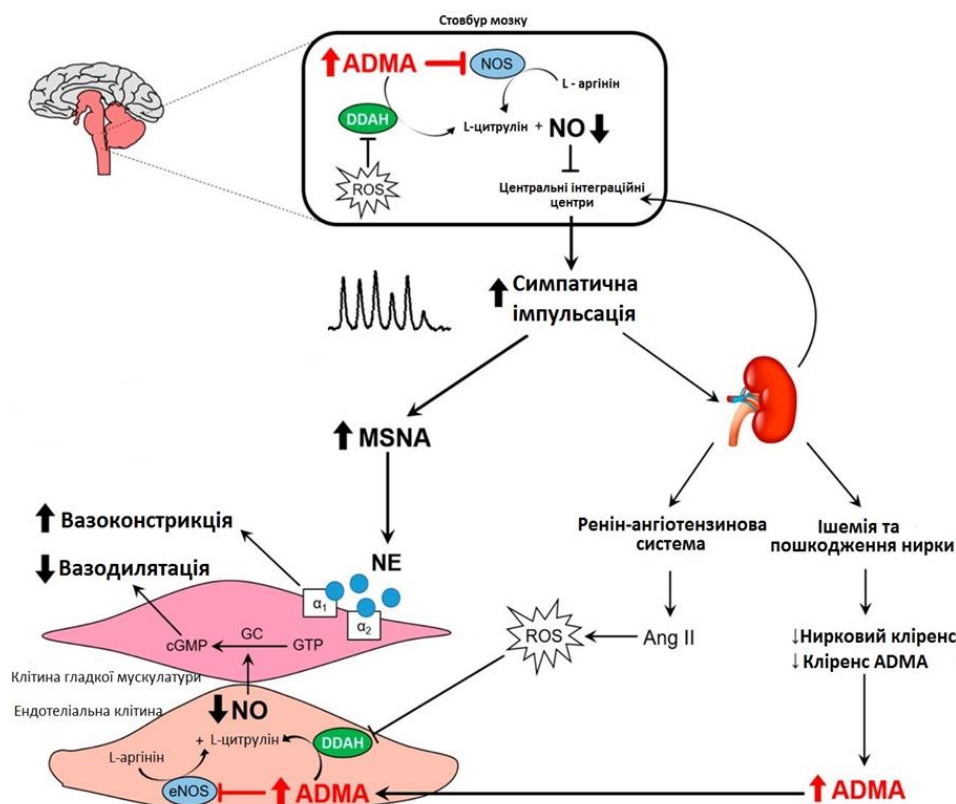
Серед дітей з нормальною масою тіла поширеність АГ складає близько 3,5% [31].

Патогенез гіперсимпатикотонії.

В даний час існують неспростовні докази важливості хронічної активації СНС як при есенціальній, так і при нирковій гіпертензії [32]. Безсумнівно, гіперсимпатикотонія є

першим універсальним кроком в розвитку серцево-судинного та кардіоренального континууму.

Механізм гіперсимпатикотонії складний і до кінця не вивчений. Є декілька шляхів формування гіперсимпатикотонії (рис.1).



<p>ADMA - асиметричний диметиларгінін Ang II – ангіотензин II DDANH-диметиларгінін диметиламіногідролаза GC – гуанілатциклаза GTP- гуанозин-5'-трифосфат cGMP- циклічний гуанозин монофосфат</p>	<p>NO – оксид азоту NOS- синтаза оксид азоту eNOS- ендотеліальна синтаза оксид азоту NE- норадреналін MSNA- активність симпатичного нерва ROS- активні форми кисню</p>
--	--

Рисунок 1. Патогенез гіперсимпатикотонії (згідно [33])

В першу чергу, слід відзначити активацію PAC. Остання збільшує секрецію в клітинах юктагломерулярного апарату (ЮГА) нирок реніну, який перетворює ангіотензиноген в ангіотензин I (слабкий вазоконстриктор), а той, в свою чергу, за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) перетворюється в ангіотензин (Ang) II. Ang II є потужним вазоконстриктором з безліччю периферичних і центральних впливів [33]. Він викликає пряму периферичну вазоконстрикцію, а також модулює периферичну СНС, потенціюючи вивільнення норадреналіну з симпатичних нервових закінчень. Крім перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, АПФ руйнує брадикінін, сполучаючи РААС і калікреїн-кінінову системи [9, 13].

Дискусійною на сьогодні в патогенезі АГ у пацієнтів з ХХН є роль ренолазиниркової молекули, яка здійснює потужну нефро-і кардіопротекторну дію, не пов'язану з ферментативною активністю [9].

У дітей як із серцевою, так і з нирковою недостатністю виявлялися загалом більш високі концентрації AngI, AngII та Ang1–7, ніж у здорових [13].

З іншого боку, механізми, відмінні від РААС, також беруть участь у симпатичній гіперактивності при ХХН - цей ефект здійснюється за рахунок симпатичної імпульсації зі стовбура мозку [33].

Гіперактивність симпатичного відділу ВНС безпосередньо або опосередковано через активацію РААС збільшує синтез ендотеліну-1, потужного вазоконстриктора. Це, в свою чергу, знижує можливість розслаблення судинної стінки у відповідь на вазодилатуючі стимули і служить причиною системної зміни мікроциркуляції та порушення перфузії як одного з ключових неіммунних механізмів прогресування ХХН [34]. Крім того, в судинному ендотелії виявлена власна РАС, яка підтримує вазоконстрикцію [34].

Гіперсимпатикотонія та ендотеліальна дисфункція.

Гіперсимпатикотонія взаємопов'язана зі зниженням продукції оксиду азоту (NO), як однієї з патогенетичних ланок ендотеліальної дисфункції у хворих на ХХН [34, 35]. Зниження біодоступності NO вважається основним несприятливим наслідком вільнорадикальних реакцій при оксидативному стресі у пацієнтів з ХХН [35]. Всі ці фактори сприяють розвитку вазомоторної форми **ендотеліальної дисфункції** (ЕД) у пацієнтів з **ХХН**. Тобто, ЕД проявляється послабленням або відсутністю вазодилатуючої реакції ендотелію та вазоконстрикцією.

Наступним фактором формування ЕД при ХХН є зниження здатності ендотелію судин синтезувати і вивільняти NO [36-38]. NO, утворюючись з умовно незамінної амінокислоти L-аргініну за участю NO-синтази (NOS), має особливе значення в клінічній патофізіології нирок. Є дані про синтез NO в ендотеліальних і гладком'язових клітинах ниркових судин, мезангіальних і епітеліальних каналцевих клітинах, завдяки чому він відіграє важливу роль в регуляції ниркового кровотоку, екскреторної функції нирок, тубулогломерулярного балансу. Ці ефекти частково здійснюються шляхом взаємодії NO з РААС та іншими біорегуляторами функцій нирок.

Одним з механізмів дефіциту NO є обмеження доступності L-аргініну внаслідок зниження його синтезу в нирках або порушення транспорту в клітину, порушення ниркової тубулярної регенерації аргініну, утилізація аргініну аргіназою [37]. Низький

рівень сироваткового аргініну та його диметиллових похідних можуть сприяти розвитку та/або прогресуванню ХХН у дітей [39]. Крім того, накопичення кінцевих продуктів глікозування при прогресуванні ХХН знижує доступ NO до його мішеней [36]. Наявність запального процесу в нирках на тлі оксидантного стресу спричиняє інактивацію NO активними формами кисню (reactive oxygen species - ROS), що не тільки призводить до втрати вазодилаторних, антиагрегаційних, антиадгезивних ефектів NO, але і створює умови для реалізації цитотоксичних властивостей NO і подальшого пошкодження ниркової тканини [40]. Таким чином, NO, активно взаємодіючи з іншими медіаторами запалення, приймає активну участь в спрямованості запального процесу в нирковій тканині. Спостерігається кореляція між рівнем загальної продукції NO та концентрацією в плазмі крові АДМА – ендогенного інгібітору NO-синтази, який запобігає перетворенню аргініну в цитрулін, тобто порушує синтез NO [38, 41]. Такі зміни відбуваються вже на ранніх стадіях ХХН у дітей [42]. Структурні зміни, які порушують нормальний кровоток в нирці, приводять до ішемічних змін, аналогічних тим, які відбуваються при вазоконстрикції судин всередині паренхіми за рахунок збільшення вмісту ангіотензину II, ендотеліну-1 або зменшення вмісту NO [43].

З літературних даних відомо, що у ЕД дітей з ХХН спостерігається, починаючи з I стадії розвитку захворювання, у пацієнтів реєструється збільшення вмісту потужного вазоконстриктора ендотеліну-1, що супроводжується зниженням концентрації NO і зниженням відношення NO/ендотелін-1 [34]. Взаємовідносини біомаркерів з множинними ЕД вказують на те, що у пацієнтів з ХХН присутні декілька порушень функції ендотелію [41].

Альдостерон як важливий елемент і посередник ефектів РААС

Наступним компонентом РААС є стероїдний гормон альдостерон, який є регулятором реабсорбції натрію в нирках і, відповідно, регулятором обсягу екстрацелюлярної рідини й метаболізму калію [13, 45]. Активація РААС стимулює посилену секрецію альдостерону клубочковою зоною кори надниркових залоз. В цілому, секреція його в організмі контролюється РАС разом з іонами калію, передсердним натрійуретичним гормоном, адренкортикотропним гормоном і дофаміном. Альдостерон проявляє свою специфічну дію через мінералокортикоїдні рецептори, які експресуються в клітинах епітелію, що здійснюють транспорт натрію (епітеліальні клітини дистального відділу нефрона, дистального відділу товстого кишечника, прямої кишки, слинних і потових залоз)[13, 45].

Діючи на мінералокортикоїдні рецептори епітеліальних клітин дистальних ниркових каналців, альдостерон сприяє затримці іонів натрію в обмін на виведення іонів калію і магнію, що викликає затримку рідини і електролітний дисбаланс. Розвивається об'ємзалежна гіпертонія, об'ємне перевантаження серця, гіпокаліємія і гіпомагніємія [13, 45].

Це пояснює патофізіологічну роль ангіотензину II і альдостерону в розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань.

Окрім класичних, виявлені ефекти альдостерону на неепітеліальні клітини різних органів, включаючи серце і судини. Отримано докази дії альдостерону на процес ремоделювання і посилення формування колагену в органах і тканинах, вплив на ендотеліальну функцію, сприяння прогресуванню як ниркових, так і кардіоваскулярних уражень [45].

Підвищена ниркова аферентна імпульсація.

Нирки значно інервуються як нирковими аферентними сенсорними, так і еферентними симпатичними нервами і зв'язуються з ЦНС через сенсорні аферентні нерви [20, 46]. Підвищена ниркова аферентна імпульсація безпосередньо впливає на симпатичну імпульсацію в нирки через еферентні нерви, котрі мають вирішальне значення для синтезу норадреналіну, ключового ефектора СНС [46].

Дані досліджень, проведених як на тваринах, так і на людях, показують, що нервові сигнали, що йдуть від нирок, грають роль в посиленні симпатичного імпульсу при ХХН [33, 45]. В даний час представляється очевидним, що ниркові симпатичні нерви відіграють ключову роль в патогенезі експериментальної і есенціальній гіпертонії завдяки впливу на вивільнення реніну, швидкість клубочкової фільтрації і реабсорбцію натрію в ниркових каналцях [32]. У експериментальних дослідженнях показано, що пошкодження нирок без зниження ниркової функції також призводить до посилення симпатичної імпульсації. Крім того, такі ліганди, як сечовина і аденозин, які підвищені при ХХН, можуть стимулювати ниркові нерви, що також сприяє збільшенню симпатичної активації СНС [33].

Наслідки гіперсимпатикотонії.

Тривала активація СНС призводить до чотирьох груп наслідків [46]:

1. Гемодинамічні ефекти проявляються підвищенням частоти серцевих скорочень і вазоконстрикцією. В міокарді гемодинамічні наслідки активації СНС супроводжуються підвищенням потреби в кисні і зниженням коронарного резерву, у нирках симпатична стимуляція в кінцевому підсумку реалізується в вигляді затримки натрію і води.

2. Метаболічні ефекти полягають в формуванні інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, в розвитку порушень ліпідного обміну.

3. Трофічні ефекти полягають в індукції і подальшій стимуляції серцево-судинного ремоделювання, а також ендотеліальної дисфункції.

4. Зміни коагуляції включають підвищення гематокриту, активацію тромбоцитів, прокоагуляційну дію.

Висновки.

1. Взаємодія симпатичної нервової системи й реніангіотензинової системи при формуванні порушень з боку серцево-судинної системи та нирок є складовою адаптаційно-приспосовувального процесу організму.
2. Активація реніангіотензинової системи є універсальним патогенетичним фактором, який неодмінно супроводжує розвиток вегетативних дисфункцій та хронічної хвороби нирок у дітей і підлітків.
3. Спільні механізми розвитку кардіо-ренальних порушень визначають односпрямований підхід до діагностики та лікування.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Література

1. Raina R., Nair N., Chakraborty R., Nemer L., Dasgupta R., Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res.* 2020;11(2):76–88. doi:10.14740/cr955.
2. Иванов Д.Д., Курята А.В., Гармиш И.П. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск. *Почки.* 2018;7(2):81-90. doi: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127393.
3. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J.E.A., et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(16):e840–e878. doi:10.1161/CIR.0000000000000664.
4. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(5):382–390. doi:10.1053/j.ackd.2018.08.004.
5. Olowu W.A. Epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and management of childhood cardiorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2012;1(1):16–24. doi:10.5527/wjn.v1.i1.16

6. Tian J., Niu L., An X. Cardiovascular risks in chronic kidney disease pediatric patients. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):4615–4619. doi:10.3892/etm.2017.5117.
7. Mitsnefes M.M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23:578–585. doi: 10.1681/ASN.2011111115.
8. Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C., Tain Y.L. The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5301. doi:10.3390/ijms20215301.
9. Skrzypczyk P., Okarska-Napierała M., Stelmaszczyk-Emmel A., Górska E., Pańczyk-Tomaszewska M. Renalase in children with chronic kidney disease. *Biomarkers.* 2019;24(7):638–644. doi:10.1080/1354750X.2019.1642957
10. Wilson A.C., Schneider M.F., Cox C, et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6:2759–2765. doi: 10.2215/CJN.03010311.
11. Vidi SR. Role of hypertension in progression of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(2):247-251. doi: 10.1097/MOP.0000000000000595.
12. Barletta G.M., 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(6):1059–1065. doi:10.1007/s00467-013-2737-8.
13. Suessenbach F. K., Burckhardt B. B. Levels of angiotensin peptides in healthy and cardiovascular/renal-diseased paediatric population—an investigative review. *Heart Failure Reviews.* 2019; 24:709–723. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09797-y>.
14. Іванов Д.Д. Нефрологія «під мікроскопом»: міждисциплінарні аспекти. Нирки і артеріальна гіпертензія. Український медичний часопис.- 2019.- Т.1 – VII/VIII.-№ 4 (132).
15. Вакуленко Л.І. Добовий профіль артеріального тиску в дітей із хронічним пієлонефритом та хронічною хворобою нирок I-III стадії. *Почки.* 2019; 8(3): 56-62.
16. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:1-72. e20171904.
17. Wühl E., Schaefer F. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Lurbe E., Wühl E. (eds) *Hypertension in Children and Adolescents.* 2019. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Springer, Cham pp 239-255.
18. Halbach S., Flynn J. Treatment of hypertension in children with chronic kidney disease. *Curr Hypertension Rep.* 2015;17(1):503.

19. Kamath N, Iyengar A, George N, Luyckx VA. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. *Kidney Int Rep.* 2019;4(10):1472-1477.
20. Becker B.K., Zhang D., Soliman R., Pollock D.M. Autonomic nerves and circadian control of renal function. *Auton Neurosci.* 2019; 217:58–65. doi:10.1016/j.autneu.2019.01.003
21. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Руководство для врачей. М: МИА; 2010. 637с.
22. Неудахин Е.В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей. *РМЖ.* 2018;2(II):107-112.
23. Чутко Л.С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е.А., Корнишина Т.Л. Вегето-сосудистая дистония у детей и подростков. Клинико-психофизиологические проявления и терапия (обзор). *Практика педиатра.* 2019; 3:17-21.
24. Майданник В. Г. Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність [та ін.]. Київ: Логос, 2017. 300 с. : табл., іл. Бібліогр.: 300 с.
25. Борисова Т.П., Абатуров А.Е. Клинические проявления и коррекция вегетативном дисфункции у детей и подростков. *Здоровье ребенка.* 2018;13(6):588-594. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143165.
26. Міхєєва Т.М., Нечитайло Д.Ю., Понюк В.В., Фоміна Т.П. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастроуденальною патологією. *Запорозький медичинський журнал.* 2018. Том 20, № 5(110).-С.651-654. DOI:10.14739/2310-1
27. Беляева Л.М., Колупаева Е.А., Король С.М., Микульчик Н.В. Синдром вегетативной дисфункции у детей: мифы и реальность. *Медицинские новости.* 2013.-№5.-с.5-15.
28. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Пшеничникова И.И. Современные рекомендации по лечению и диагностике вегетативной дистонии у детей и подростков. *Медицинский совет.* 2016;16:116-123.
29. Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф., Зыкова А. А. Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертензии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции. *Кардиология.* 2018;58(3):63-72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.3.10100>.
30. Агапитов Л.И., Черепнина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии. *Рос вестн перинатол и педиатр.* 2019; 64:(4): 114–127. DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–114–127.

31. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454. doi:10.1161/CIR.0000000000000366.
32. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1058-66. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs041>.
33. Kaur J., Young E.B., Fadel J.P. Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(8):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms18081682>.
34. Макарова ТП, Мельникова ЮС. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Рос. Вестн. Перинатол. и педиатр.* 2018;63(2):48-52
35. Carlstrom M., Montenegro M.F. Therapeutic value of stimulating the nitrate-nitrite-nitric oxide pathway to attenuate oxidative stress and restore nitric oxide bioavailability in cardiorenal disease. *J Intern Med.* 2019;285(1):2–18. doi:10.1111/joim.12818.
36. Протопопов А.А., Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Шевченко О.В. Гипергомоцистеинемия как предиктор прогрессирования хронического пиелонефрита. *Клиническая нефрология.* 2013;6:33-36.
37. Martens C.R., Kirkman D.L., Edwards D.G. The Vascular Endothelium in Chronic Kidney Disease: A Novel Target for Aerobic Exercis. *Exerc Sport Sci Rev.* 2016;44(1):12-9. doi: 10.1249/JES.0000000000000065.
38. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R., Krishna G.S., Rao P.V., Sivakumar V. Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J Nephrol.* 2015;25(5):287-91. doi: 10.4103/0971-4065.147376.
39. Chen J, Hamm LL, Mohler ER, et al. Interrelationship of Multiple Endothelial Dysfunction Biomarkers with Chronic Kidney Disease. *PLoS ONE.* 2015; 10 (7): e0132047.
40. Drozd D, Łątka M, Drozd T, Sztefko K, Kwinta P. Thrombomodulin as a New Marker of Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease in Children. *Oxid Med Cell Longev.* 2018:1619293.
41. Brooks ER, Haymond S, Rademaker A, et al. Contribution of symmetric dimethylarginine to GFR decline in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(4):697-704.
42. Chien S.J., Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H., Tain Y.L. Homocysteine and Arginine-to-Asymmetric Dimethylarginine Ratio Associated With Blood Pressure Abnormalities in Children With Early Chronic Kidney Disease. *Circ J.* 2015;79(9):2031-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0412.

43. Иноземцева Н.Д., Захарова Н.Б., Россоловский А.Н. Значение молекулярных маркеров в изучении эндотелиальной дисфункции у больных МКБ (обзор литературы). Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015; 6:902-905.
44. Noh M.R., Jang H.S., Kim J., Padanilam B.J. Renal Sympathetic Nerve-Derived Signaling in Acute and Chronic Kidney Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(5), pii: E1647. doi: 10.3390/ijms21051647.
45. Sata Y., Head G.A., Denton K., May C.N., Schlaich M.P. Role of the Sympathetic Nervous System and Its Modulation in Renal Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:82. doi:10.3389/fmed.2018.00082
46. Конради А.О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензиновой системой. Роль в повышении артериального давления. Артериальная гипертензия. 2012. Том 18, № 6 С.-577-583.