

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им Х.М. Бербекова»
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БИЖЕВА Дана Валерьевна

**ОЦЕНКА УРОВНЯ N-ТЕРМИНАЛЬНОГО ПРОПЕПТИДА
НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И КАРДИОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ У
ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Мамбетова Анета Мухамедовна,

доктор медицинских наук

Нальчик, 2025г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Современные представления о роли NT-proBNP при ХБП и кардиоренальном синдроме (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Общие представления о натрийуретических пептидах.....	11
1.2. Эффекты и влияние натрийуретических пептидов, NT-proBNP на почки.....	14
1.3. NT-proBNP и сердечно-сосудистая система, кардиоренальный синдром	18
1.4. Актуальные концепции хронической болезни почек.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Методы исследования.....	31
2.2. Метод определения уровня NT-proBNP в сыворотке крови и нормативные показатели.....	36
2.3 Контрольная группа.....	39
2.4. Статистические методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1. Клинико-лабораторная характеристика детей с хронической болезнью почек	43
3.2 Оценка продукции NT-proBNP у детей с хронической болезнью почек.....	53
3.3 Оценка продукции ренина и альдостерона у детей с хронической болезнью почек.....	57
3.4 Оценка эхо-графических показателей у детей с хронической болезнью почек.....	62
3.5 Взаимосвязь NT-proBNP с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка у детей с хронической болезнью почек.....	64
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	71

ВЫВОДЫ.....	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	82

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медицинской и социальной проблемой [1,2,3,4]. Распространенность ХБП достигает 5-11% в общей популяции [5,6] в детском возрасте составляет в среднем 1:100 000 [7,8,9]. Врожденные пороки развития органов мочевой системы и наследственная патология чаще всего приводят к развитию ХБП у детей, их частота достигает 53,3 – 86% [10,11,12,13].

Имеющиеся литературные данные ясно показывают высокую частоту (72%) сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [14,15], включая пациентов детского возраста [16,17,33]. После появления таких понятий, как «кардиоренальный синдром» и «кардиоренальный континуум» стало актуальным раннее выявление кардиальных поражений при ХБП для оценки риска, разработки алгоритма и тактики ведения пациентов [18,19,20]. Важной и независимой причиной ускоренных изменений в сердечно-сосудистой системе является дисфункция почек [21,34]. Взаимосвязь между почечной дисфункцией и изменениями сердечно-сосудистой системы различна и основана на обратной связи, двунаправленном влиянии факторов риска, клинической предсказуемости окончательных исходов [22,23,24,25].

Длительная гиперактивация симпатико-адреналовой, эндотелиновой и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, как наиболее значимых звеньев нейрогормональной системы являются движущими факторами в развитии патологических изменений в сердечно-сосудистой системе и почках, каждая из которой в частности, и взаимодействуя друг с другом, занимают определенное место в патогенезе артериальной гипертензии, пролиферации клеток, ремоделировании сердца, сосудов, почек [26,27,28,29].

В последние годы появились новые данные о системе натрийуретических пептидов (NUP), которые противодействуют сосудосуживающим

нейрогуморальным системам, что имеет фундаментальное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [30,31,32].

Участие NUP в кардиоренальном континууме, в ранней диагностике и характеристике ХБП у детей не изучена.

NUP- Natriuretic Peptide представляют собой группу структурно и функционально связанных пептидов, секретируемых кардиомиоцитами [35,36]. Механическое растяжение и напряжение стенок предсердий и желудочков, ишемия и гипоксия миокарда являются мощными индукторами NUP [37,38,39]. Матриксные металлопротеиназы, система ренин-ангиотензин-альдостерон, а также воспалительные медиаторы, включая интерлейкины 1 и 6 и фактор некроза опухоли-альфа, эндотелин-1, играют роль в регуляции высвобождения NUP [40,41]. NUP как естественные антагонисты симпатико-адреналовой системы и РААС занимают важное место для обеспечения оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы и отвечают за рено- и кардиопротективный эффект [30,42,43].

Для оценки уровней NUP предпочтение отдаётся определению NT-proBNP из-за его высокой концентрации в кровотоке, обусловленной большой молекулярной массой, что облегчает его обнаружение на ранних стадиях миокардиальных и диастолических дисфункций. NT-proBNP стабилен, обладает большим периодом полураспада, нечувствителен к циркадным ритмам, что вызвано периодом его полувыведения 1–2ч, а также уровень в крови не зависит от проводимого лечения. Высокая стабильность в крови, отсутствие гормональной активности, низкая аналитическая (1,6%) и биологическая вариабельность (33%) NT-proBNP позволяют измерять его уровень с высокой точностью [44,45,46].

Уровень NT-proBNP отражает общую функцию сердечной мышцы, его концентрация в крови сопоставима со степенью нарушения функции сердца, позволяет более точно оценивать стадию и прогноз заболевания, также может использоваться для долгосрочного мониторинга заболевания [47,48,49].

В связи с вышеизложенным становится актуальным изучение уровня NT-proBNP и его взаимодействие с РААС у детей с ХБП для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Степень разработанности темы исследования

После появления понятия «кардиоренальный синдром» появилась потребность в раннем выявлении поражения сердца у больных с ХБП. Вместе с тем остаются нерешенные вопросы диагностики ранних стадий ХБП, имеется недостаток цельных представлений о механизмах взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек. Причиной для проведения данного научного исследования послужила оценка уровня NT-proBNP в диагностике и характеристике ХБП и кардиоренального синдрома у детей.

Цель исследования

Изучить уровень NT-proBNP при ХБП у детей на фоне врожденной и наследственной патологии в зависимости от стадии заболевания, наличия сердечно-сосудистых осложнений и оценить значимость данного показателя.

Задачи исследования

1. Изучить уровень NT-proBNP у детей с ХБП 1- 5 стадии в сравнении со здоровыми детьми.
2. Изучить уровни альдостерона и ренина у детей с ХБП 1-5 стадии, оценить их связь с уровнем NT-proBNP.
3. Оценить эхо-графические показатели изменения сердечно - сосудистой системы у детей с хронической болезнью почек в зависимости от стадии.
4. Оценить уровень NT-proBNP у детей с ХБП как ранний маркер кардиоренального синдрома.

Научная новизна исследования

Впервые изучен уровень NT-proBNP у детей с различными стадиями ХБП. Установлено, что для детей с ХБП характерно повышение уровня NT-proBNP. Продемонстрировано повышение NT-proBNP уже при ХБП 1 стадии, которое

достигает максимальных значений при ХБП 5 стадии. Выявлена достоверная связь между уровнем NT-proBNP и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Впервые оценена связь уровня NT-proBNP с уровнями ренина и альдостерона у детей с различными стадиями ХБП. Установлена взаимосвязь гомонов РААС с уровнем NT-proBNP на всех стадиях ХБП. Показано, что повышение продукции ренина и альдостерона предшествует гиперпродукции NT-proBNP. Выявлена достоверная связь между уровнем NT-proBNP и ренином на ранних стадиях, альдостероном на поздних.

Впервые проведенное исследование уровня NT-proBNP у детей с ХБП с наличием АГ и ГМЛЖ позволило установить, что NT-proBNP служит ранним маркером кардиоренального синдрома.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ранней диагностике ХБП и кардиоренального синдрома у детей важное место занимает определение уровня NT-proBNP при отсутствии или небольшом количестве клинических проявлений и симптомов заболевания. Уровень NT-proBNP играет роль в выявлении ранних стадий ХБП, сердечно-сосудистых осложнений, прогнозировании и обосновании ренопротективного лечения в детской нефрологической практике и зависит от стадии ХБП, наличия ГМЛЖ и АГ наряду с инструментальными методами диагностики.

Методология и методы исследования

Клиническое обследование проведено на базе ГБУЗ “Городской клинической больницы №1” г. Нальчика, ГБУЗ “Республиканской детской клинической больницы” г. Нальчика и ГБУЗ “Городской детской поликлиники №1” г. Нальчика. В исследование было включено 138 детей, из которых 30 составили контрольную группу, а 108 были дети с ХБП. Методика исследования предусматривала три этапа: вначале проводилось проспективное обследование детей с ХБП, затем осуществлялись лабораторно-инструментальные исследования, после чего следовала статистическая обработка и анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей с ХБП на всех ее стадиях, установлен достоверно более высокий уровень NT-proBNP в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Повышение NT-proBNP отмечено уже при ХБП С1 стадии и является ранним диагностическим признаком развития ХБП, его уровень отражает тяжесть ХБП, максимальные значения отмечены при ХБП С4-5стадии.

2. Повышение продукции гормонов РААС предшествует активации NT-proBNP. Выявлена достоверная связь между уровнем NT-proBNP и ренином на ранних стадиях, альдостероном на поздних ХБП.

3. АГ и ГМЛЖ выявлены у 49 % и 35,2 % детей с ХБП, максимально часто при терминальной стадии (100,0%). Уровень NT-proBNP достоверно зависит от наличия АГ и ГМЛЖ, отражает выраженность ГМЛЖ, определение его концентрации имеет значение в ранней диагностике кардиоренального синдрома.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов проведённого диссертационного исследования обеспечивается обширным объёмом проведённых наблюдений и применением актуальных диагностических методик, соответствующих установленным целям исследования. Положения, касающиеся защиты, научных инноваций, рекомендаций и выводов, основаны на фактических данных, представленных в таблицах и рисунках. Результаты полученные в ходе исследования обрабатывались математическими статистическими методами и интерпретировались современными методами обработки данных.

Внедрение результатов работы в практику

Исследование нашло практическое применение в клинической практике детского нефрологического центра ГБУЗ "Республиканский детский клинический многопрофильный центр" МЗ КБР, а также в образовательной деятельности кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют требованиям специальности 3.1.21. Педиатрия, включая ключевые аспекты, обозначенные в пунктах 1, 3 и 7 паспорта данной научной специальности.

Апробация диссертации

Научные результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, были представлены на широком спектре профессиональных мероприятий. Среди них - XVIII Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, проходивший с 22 по 24 октября 2019 года в Московском отеле «Космос»; IV Съезд нефрологов Юга России, состоявшийся 19-20 апреля 2019 года в Ростове-на-Дону; XXVII Российском национальном Конгрессе "Человек и лекарство" проведенный в 2020 году в г. Москва; Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в фундаментальной и клинической медицине» организованная в Нальчике 9-10 декабря 2020 года; на XX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием прошедший с 21 по 23 октября 2021 года также в отеле «Космос» в Москве; 52-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицины», посвященной 90-летию КБГУ 25 мая 2022 года в г. Нальчике; IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии» состоявшейся 7–10 сентября 2022 года в Сочи; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» с международным участием в Ростове-на-Дону 26 ноября 2022 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором были проведены курирование обследованных пациентов, интерпретация полученных результатов инструментальных и лабораторных исследований, определены цель, задачи, методы исследования, проведен анализ научных публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме исследования

в открытых источниках, написан литературный обзор. Автор лично составил дизайн исследования, провел клинические осмотры детей и разделение детей на группы по стадиям ХБП, оформил таблицы, рисунки, тексты автореферата и диссертации. Выводы и практические рекомендации вынесены автором после анализа конечных результатов исследования.

Публикации

Автором опубликовано 15 печатных работ по теме научной работы, 3 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование представлено на 109 страницах компьютерного текста набранных шрифтом Times New Roman 14 кегель. Структура работы включает в себя введение, обзор научной литературы, описание материалов и методов исследования, представление результатов, заключение, сформулированные выводы, практические рекомендации, а также список литературы. Диссертационное исследование включает в себя 29 таблиц и 10 рисунков. Библиографический список содержит 248 наименований, в том числе 78 работ отечественных авторов и 170 источников зарубежных ученых.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие представления о NUP

NUP представляют собой группу структурно и функционально сходных пептидов, вырабатываемых кардиомиоцитами в ответ на повышенную объемную нагрузку. Они играют важную роль в регулировании сосудистого тонуса и объема крови в организме [50,231]. В 1981 году в Онтарио (Канада) группа исследователей под руководством Adolfo J. de Bold выделила высокоактивный пептид, который получил название предсердный NUP (ANP) [51]. Впоследствии были обнаружены и исследованы другие гормоны этой группы, такие как BNP и CNP [52]. Kangava К. и его коллеги выявили в экстракте человеческих предсердий три различные формы натрийуретического фактора (α , β , γ), различающиеся молекулярной массой и химической структурой, из которых α -компонент обладал наибольшей активностью [53]. В 1988 году был выделен мозговой натрийуретический пептид (BNP) из мозга свиньи, который по свойствам оказался аналогичным ANP [52]. Исследования показали, что BNP вырабатывается не только в мозге, но и в кардиомиоцитах, имея аналогичные рецепторы, что и ANP [54].

Открытие CNP и уродилатина расширило понимание роли NUP, которые синтезируются не только в миокарде, но и в других тканях, таких как головной мозг, сосудистый эндотелий, почки и кости, выполняя местную регуляторную и/или аутокринную функцию [55,56]. CNP участвует в патогенезе различных заболеваний, влияя на регуляцию костей и сосудов, а его продукция усиливается под воздействием цитокинов и факторов роста. Уродилатин участвует в регуляции реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек [57,58]. Такие прессорные гормоны и биологически активные вещества как эндотелин, вазопрессин, норадреналин стимулируют высвобождение ANP из гипоталамических нейронов, что подтверждает их секрецию и в клетках головного мозга [59].

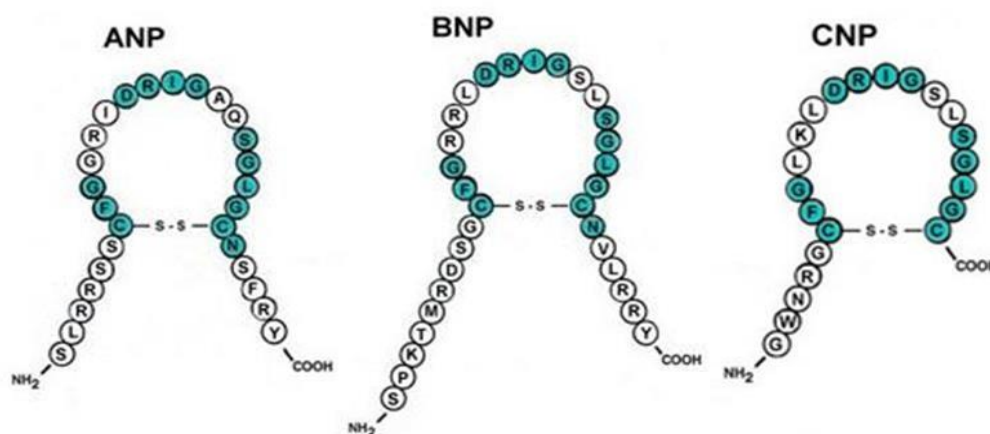


Рисунок 1. Структура натрийуретических пептидов: ANP, BNP, CNP.

Все NUP обладают структурой, содержащей 17 аминокислот и дисульфидный мостик, однако они различаются по длине и составу аминокислотных последовательностей, а также имеют отдельные гены [51,54].

Клиренс ANP и BNP происходит в основном через лизосомы и протеолиз, осуществляемый нейтральной эндопептидазой, содержащейся на поверхности различных клеток, включая кардиомиоциты и эндотелиальные клетки. ANP более чувствителен к действию этого фермента, чем BNP, однако в нормальных физиологических условиях оба вносят одинаковый вклад в биodeградацию NUP. Имеется прямая связь между увеличением плазменной концентрации NUP и возрастанием ферментативного протеолиза [54,56,223].

Удаление NUP через почки является незначительным, и корреляция между уровнем BNP в плазме и СКФ невысока [52,60]. Клиренс NT-proBNP в значительной мере определяется СКФ, поэтому его уровни уменьшаются у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых людей [60].

NUP взаимодействует с рецепторами в различных тканях, включая эндотелий сосудов, эндокард, мозг, гладкую мускулатуру, жировую и костную ткань, а также почки и надпочечники. Система рецепторов NUP содержит три подтипа – А, В и С [54,56,61]. Рецепторы подтипа С привязываются ко всем типам NUP, подтип А – к ANP и BNP, а подтип В – только к CNP. [61].

Индивидуальное изучение рецепторов NUP важно ввиду значительных различий в их структуре и функции. Рецепторы подтипов А и В вовлечены во внутриклеточные механизмы NUP, в то время как подтип С отвечает за их биodeградацию [62]. Рецепторы подтипа А обеспечивают действие NUP через циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который является универсальным внутриклеточным посредником [62,63].

BNP, через рецепторы подтипа А и другие специфические рецепторные популяции, регулирует уровень цГМФ. Распределение этих рецепторов в центральной нервной системе зависит от зон мозга, каждая из которых ответственна за определенные функции [64].

Рецепторы подтипа С, не влияющие напрямую на уровень цГМФ, связаны с G-белками и принимают участие в молекулярной деградации NUP, включая эндоцитоз и лизосомальное расщепление. Предполагается, что они могут влиять на клеточные функции, ингибируя аденилатциклазу через G-белковый механизм, влияя на систему циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [56,61,63].

Секреция NUP кардиомиоцитами стимулируется увеличением растяжимости определенных участков миокарда, что может быть следствием повышения давления в сердце или нарушениями систолической и диастолической функций левого желудочка. Также NUP может активироваться при ишемии миокарда, тахикардии и под действием гормонов. Они играют роль антагонистов ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, способствуя снижению АД и уменьшению преднагрузки и постнагрузки сердца, а также подавлению секреции ренина и альдостерона [63,65].

NUP также участвуют в регуляции липидного обмена благодаря своему антилиполитическому эффекту и способствуют биогенезу митохондрий в адипоцитах, увеличивая энергетические расходы. В исследовании Bordicchia M. и др. представлен механизм антилиполитического действия ANP [67,68,69,225]. Экспериментальные данные *in vitro* свидетельствуют о механизме, связанном с подавлением ANP активности PCSK9, фермента, ответственного за разрушение

рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLr). Исследование Bordicchia M. и его коллег демонстрирует, что ANP уменьшает выработку PCSK9 в адипоцитах человека, что приводит к уменьшению разрушения LDLr. Блокирование PCSK9 с помощью специализированных антител усиливает накопление LDLr и снижает уровень холестерина LDL в крови, представляя значительный прогресс в терапии гиперхолестеринемии [69,70,71]. Путём ингибирования индукции PCSK9, ANP может имитировать эффекты ингибиторов PCSK9, таких как эволокумаб и алирокумаб, хотя и в меньшей степени. В дальнейшем представляет интерес исследование уровней холестерина ЛПНП у пациентов, принимающих ARNi и имеющих повышенные уровни ANP в крови. [72,73,74].

1.2 Эффекты и влияние NUP, NT-proBNP на почки

В эффекты NUP входит регуляция клеточной пролиферации, ангиогенеза, апоптоза, фиброза и воспалительных процессов. Их антипролиферативные, антифиброзные и антигипертрофические действия, включая ключевые сигнальные пути, были достаточно подробно изучены как на уровне сердца, так и на сосудистом уровне [66,224].

У лиц с сердечной недостаточностью часто наблюдается нарушение функции почек, известное как кардиоренальный синдром. По данным исследования Okamoto R. et al. [47], BNP имеет значительное влияние на взаимодействие между сердцем и почками, выполняя важную защитную функцию в почках. Главным образом, это достигается благодаря подавлению РААС и симпатической нервной системы. BNP стимулирует диурез, натрийурез и вазодилатацию, тем самым предотвращая сердечную недостаточность и хроническую болезнь почек. Пациенты с острой сердечной недостаточностью и нарушениями функции почек имеют значительно повышенные уровни BNP и NT-proBNP по сравнению с теми, чья функция почек остаётся в норме [75,76].

NUP оказывают многостороннее воздействие на различные биологические и физиологические системы, включая ренальные функции, передачу нервных и эндокринных сигналов, энергетический обмен и сердечно-сосудистую активность,

играя ключевую роль в контроле артериального давления и поддержании гомеостаза сердца и сосудов. NUP, известные как антигипертензивные гормоны, выполняют ключевые функции, направленные на проявление натрийуретического и диуретического эффектов, а также сосудорасширяющего, антипролиферативного, противовоспалительного и антигипертрофического действий. Эти гормоны регулируют объем жидкости, артериальное давление, а также состояние почечной и сердечно-сосудистой систем. NUP с их родственными рецепторами играют ключевую роль в клеточных, биохимических и молекулярных механизмах, управляющих физиологией и патофизиологией артериального давления и сердечно-сосудистых явлений [77,226].

NUP важны для стимуляции выведения натрия и воды, что способствует долгосрочному поддержанию водно-солевого баланса. ANP и BNP влияют на работу клубочков, канальцев и сосудистой системы почек как напрямую, через воздействие на гуанилатциклазу, цГМФ и связанные с ними протеинкиназы, так и косвенно, предотвращая влияние симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вазопрессина [78,79].

В почках ANP и BNP повышают кровоток, особенно при вазоконстрикции, хотя общий кровоток по организму может оставаться неизменным или уменьшаться из-за снижения системного артериального давления. СКФ увеличивается за счёт расширения афферентных артериол и сужения эфферентных, создавая больший градиент давления. Расслабление мезангиальных клеток увеличивает площадь фильтрации. Даже при низких дозах ANP и BNP, которые не влияют на СКФ, наблюдается диуретический эффект, указывающий на их воздействие на канальцы [47,80, 81].

В проксимальных канальцах ANP и BNP подавляют патологическую реабсорбцию воды и натрия, вызванную такими факторами как ангиотензин и норадреналин, особенно при сердечной недостаточности [79,81].

В толстом восходящем отделе петли Генле они уменьшают реабсорбцию натрия и хлора непосредственно и за счёт подавления вазопрессина. Воздействие на дистальные извитые каналцы пока не установлено [79].

Собираательные трубочки внутренних сегментов мозгового вещества почек служат преимущественной зоной эффектов ANP и BNP, обусловленных высокой концентрацией специфических рецепторов и подавлением обратного всасывания натрия [81,82]. Кроме того, данные пептиды ослабляют нормальную и стимулированную вазопрессином реабсорбцию натрия и воды в корковых частях коллекторных каналцев [83].

В терминальных отделах нефрона – коллекторных каналцах мозгового слоя – происходит последний этап реабсорбции натрия и воды. Этот процесс начинается с пассивного перемещения натрия из просвета каналца в клетки эпителия и последующим активным транспортом в межклеточное пространство за счет фермента Na⁺, K⁺-АТФазы. Натрий также может быть активно выведен в каналцевую жидкость [84].

ANP и BNP способны влиять на все вышеупомянутые процессы, закрывая натриевые каналы через рецепторы NPR-A, отменяя эффекты вазопрессина, зависящие от цАМФ, и стимулируя выделение натрия, а также угнетая работу натриевого насоса [85,86,87].

ANP повышает СКФ за счет прямого вазодилатирующего эффекта на афферентные артериолы, улучшая кровоснабжение почечных клубочков для ультрафильтрации, а также контролируют сужение афферентных артериол, вызванное норадреналином [88,89] которое может быть осуществлено через различные механизмы, включая ингибирование высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума, блокаду его поступления и усиление активного удаления кальция [90].

ANP также повышает коэффициент капиллярной ультрафильтрации, расслабляя мезангиальные клетки, что увеличивает площадь фильтрации клубочков. Пептид также снимает сокращение мезангиальных клеток, вызванное

ANG II, благодаря высокоаффинным рецепторам ANP, которые стимулируют синтез цГМФ [90,91].

Нет единого мнения относительно влияния ANP на эфферентную артериолу: Veldkamp и соавторы [89] не обнаружили изменений в диаметре этой артериолы после применения ANP, в то время как другие исследования сообщали о расширении афферентной артериолы и сужении эфферентной [91].

CNP, в отличие от ANP и BNP умеренно усиливает диурез и его эффективность в этом плане в десять раз ниже по сравнению с ANP. Возможно, у CNP отсутствует эффект на выведение натрия или даже присутствует задерживающее действие. CNP может регулировать проницаемость клубочков, влияя на состояние эндотелиоцитов и подоцитов, и предполагается, что он защищает почки от воспаления, подавляя клеточную пролиферацию и фиброз [79,92]. CNP также участвует в функциональной и структурной адаптации почек при развитии кардиоренального синдрома и сердечной недостаточности [93].

CNP присутствует в почках оказывая ренопротективные свойства, однако его изменение с возрастом остается неясным. В исследовании Sangaralingham и соавторов было установлено, что уровень CNP в моче и его соотношение с плазменным CNP могут служить новым биомаркером ранних структурных изменений в почках, особенно фиброза. Уровни CNP в плазме снижались с возрастом, тогда как экскреция CNP с мочой увеличивалась, что предшествовало значительному росту протеинурии и артериального давления. Иммунореактивность CNP возрастала в дистальных и проксимальных канальцах как у стареющих крыс, так и у пожилых людей. Таким образом, CNP в моче может помочь в выявлении доклинических структурных изменений до появления симптомов заболеваний, что позволит инициировать профилактические меры против прогрессирования ХБП, особенно среди пожилых пациентов [94].

Исследования китайских ученых, посвященные оценке прогностической значимости NT-proBNP у пациентов с острым почечным повреждением, проходящих ЗПТ после кардиохирургии, показали, что предоперационные уровни

NT-proBNP у не выживших пациентов были значительно выше. Уровни NT-proBNP до операции, в начале терапии и на первый день после неё, были независимо ассоциированы с 28-дневной смертностью, подтверждая, что NT-proBNP является независимым прогностическим маркером смертности у пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в заместительной терапии [95, 222].

Инфузия NUP в экспериментах предотвращала постишемическое снижение почечного кровотока, улучшала диурез и натрийурез, демонстрируя противовоспалительные свойства. NUP были наиболее эффективны на ранних стадиях ОПП, а также на установленных фазах, однако их эффективность была ограничена временем инфузии, а гипотония являлась основным побочным эффектом. В результате проведенных наблюдений были организованы предварительные клинические исследования, которые продемонстрировали увеличение диуреза, улучшение почечного кровообращения и сокращение необходимости в ЗПТ [96].

1.3 NT-proBNP и сердечно-сосудистая система, кардиоренальный синдром

Уровень NT-proBNP, который связан с функциональными нарушениями левого желудочка и объемной перегрузкой, определяемой методом биоимпеданса, может служить маркером сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с ХБП [48]. С ранних этапов ХБП регулярный мониторинг уровней NT-proBNP может сыграть важную роль в раннем выявлении пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и способствовать своевременному принятию профилактических мер [227,228].

NUP являются ключевыми индикаторами для диагностики сердечной недостаточности, оценки риска и контроля эффективности лечения хронической сердечной недостаточности [97,98,99,229]. Их определение включено в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов для обследования пациентов с ХСН [100,101,233].

В ходе обследования больных с дилатационной кардиомиопатией установлена прямая корреляция между концентрацией NT-proBNP и степенью сердечной недостаточности, размерами левого желудочка, а также обратная корреляция с его функциональностью [102,103]. У детей, страдающих этим заболеванием, уровни BNP и NT-proBNP являются важными маркерами, предсказывающими риск летального исхода, необходимость госпитализации и трансплантации сердца. При значениях BNP свыше 300 пг/мл и NT-proBNP свыше 1000 пг/мл риск осложнений значительно возрастает [104,105,106]. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией имеют средний уровень NT-proBNP в 909 пг/мл, в отличие от нормы в 40,7 пг/мл у здоровых, при этом отмечена связь между уровнем этого пептида и параметрами ультразвукового исследования сердца, включая толщину миокарда и размеры левого предсердия, а также с классификацией сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [76].

Исследование N. Nasser и коллег посвящено анализу детей, перенесших острый миокардит, с сохранением или восстановлением функций сердца. У пациентов с продолжающейся дисфункцией сердца обнаружены высокие средние уровни NT-proBNP, что указывает на возможность использования этого показателя для выявления остаточных эффектов миокардита и оценки риска прогрессирования кардиомиопатии [107].

В кардиохирургии показатель NT-proBNP применяется для диагностики и отражает различные аспекты сердечной деятельности: от размера шунта и степени легочной гипертензии до сократительной способности миокарда при врожденных пороках сердца [108, 109, 110]. Этот биомаркер также указывает на гипертрофию миокарда и дисфункцию сердца при обструктивных пороках и служит основным критерием для оценки сердечной недостаточности при сложных врожденных аномалиях как например, синдромом единого желудочка при котором возникают сложности при клинической и эхографической оценке миокардиальной дисфункции [111,112,]. В зависимости от формы тетрады Фалло, NT-proBNP может

указывать на миокардиальное поражение вследствие хронической артериальной гипоксемии [113].

До хирургического вмешательства у детей с врожденными пороками сердца уровень NT-proBNP служит прогностическим показателем послеоперационного периода и коррелирует с такими параметрами, как продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии, общее время госпитализации, продолжительность использования искусственного кровообращения и аортальной окклюзии, а также с дозировкой инотропной поддержки и длительностью искусственной вентиляции легких [114,217]. Определение уровня NT-proBNP после операций позволяет оценить эффективность лечения, анализировать остаточные состояния и возможные осложнения, а также оценить функцию трансплантированного сердца и риск его отторжения [103,115, 116].

Анализ NUP является ценным инструментом для его быстрого выявления, особенно в случаях, когда эхокардиография недоступна, как показано в исследованиях, связанных с персистирующим фетальным кровообращением у новорожденных. Этот тест также полезен для дифференциации других видов дыхательной недостаточности и для контроля эффективности лечения [117, 118].

Оценка гемодинамической значимости открытого артериального протока остается сложной задачей, так как эхографические характеристики и размеры не всегда точно соответствуют уровню шунтирования. Исследование, проведенное S. Buddhe и его коллегами, выявило, что уровень NT-proBNP выше 5900 пг/мл является индикатором гемодинамически значимого открытого артериального протока у недоношенных детей. Применение NT-proBNP позволяет оценить степень заболевания, контролировать терапию и определять необходимость хирургического вмешательства. Высокий уровень этого маркера коррелирует с повышенным риском летального исхода у данной категории пациентов [119, 120, 121, 122].

Важно также подчеркнуть роль NT-proBNP в диагностике системных заболеваний у детей, таких как болезнь Кавасаки, которая является ведущей

причиной приобретенной сердечно-сосудистой патологии у детей из-за осложнений, затрагивающих миокард и коронарные артерии. NT-proBNP помогает диагностировать острую стадию, особенно при неполной клинической картине или атипичном течении, что позволяет своевременно начать лечение и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений до 3–5% [123,124]. Также данный биомаркер используется для прогнозирования поражения коронарных артерий, мониторинга успешности терапии и выявления резистентных форм болезни Kawasaki. В исследовании К. Kaneko и соавторов был определен пороговый уровень NT-proBNP в 1000 пг/мл для выявления пациентов с риском развития стенозов и аневризм коронарных артерий [124, 125, 219].

Одним из основных осложнений ХБП является сердечно-сосудистая патология, которая влияет на прогноз и является главной причиной смертности среди взрослых и детей [126,127,208]. Уменьшение СКФ на 10 мл/мин/1,73 м² повышает риск кардиоваскулярной смертности на 7% [127,220,221]. Согласно отчету United States Renal Data System (USRDS), от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 20–25% детей на хроническом диализе или после трансплантации почки, тогда как в общей популяции детей этот показатель составляет менее 3%.

В педиатрии для диагностики сердечно-сосудистых нарушений используется показатель ГМЛЖ [127]. При СКФ у детей с ХБП учащается ремоделирование миокарда, приводящее к развитию ГМЛЖ [128]. У примерно трети детей с начальной стадией ХБП уже отмечается увеличение массы левого желудочка, а на 2–4 стадии болезни гипертрофия выявляется у 20–30% пациентов. К началу диализа гипертрофия левого желудочка фиксируется у 69–82% детей, достигая 40–75% во время диализа [127,129].

Пусковым моментом развития сердечно-сосудистой патологии служит повреждение эндотелия сосудов, активация оксидативного стресса и локальное воспаление, возникающее вследствие нарушения гомеостаза [130,209].

Основным риском развития ГМЛЖ при сохранной функции почек является АГ [131,211]. С уменьшением функции клубочковой фильтрации возрастает значимость анемии и нарушений фосфорно-кальциевого и липидного обменов в процессе ремоделирования миокарда [128,130]. Механический стресс, возникающий из-за давления или объема, запускает ряд реакций, включая локальную активацию РААС, адреналовой системы и воспалительных цитокинов, что ведет к ремоделированию миокарда [132,210]. Постепенное прогрессирование гипертрофии кардиомиоцитов вызывает уменьшение плотности капилляров, снижение перфузии миокарда, развитие фиброза в сердце, аритмий, а также формирование диастолической и систолической дисфункции [128,132].

Согласно исследованию Аксеновой М.Е. (2018), частота АГ увеличивалась с понижением расчетной СКФ и была выявлена практически у половины обследованных пациентов, а ГМЛЖ — в 11% случаев [18].

ANP и BNP подавляют активность всех компонентов РААС, ингибируя выработку ренина и ангиотензина-II, а также секрецию и действие альдостерона, влияя на органы-мишени, включая ЦНС, симпатические ганглии, сосуды, сердце и надпочечники [133,13,212]. Напротив, РААС, главным образом через ангиотензин-II, может ослабить действие ANP и BNP. Это противодействие основано на сходстве рецепторов ANP/BNP и ангиотензина-II в ключевых эффекторных органах. ANP и BNP преимущественно угнетают секрецию альдостерона в надпочечниках, как в базальных условиях, так и при стимуляции ангиотензином-II, калием и адренокортикотропным гормоном. Эти пептиды поступают в надпочечники с кровью, а также производятся в них [135].

1.4 Актуальные концепции хронической болезни почек

ХБП представляет собой состояние, объединяющее пациентов, у которых в течение трех и более месяцев наблюдаются признаки повреждения почечной ткани, согласно лабораторно-инструментальным данным и/или снижение фильтрационной функции почек. Концепция K/DOQI была разработана для

создания единого подхода к оценке прогрессирования стадии ХБП, а также для планирования профилактических мероприятий и предотвращения ЗПТ [136].

Термин "хроническая болезнь почек" в педиатрической практике впервые был предложен R.J. Hogg в 2003 году [137]. На сегодняшний день определение ХБП у детей и его стадийная классификация не отличаются от аналогичных у взрослых, и данный термин широко применяется в клинической практике и научных исследованиях.

ХБП занимает значительное место среди неинфекционных заболеваний, характеризуется высокой распространенностью и серьезными социально-экономическими последствиями. По оценкам, "стоимость" ХБП для бюджета России составляет 25% [138].

Достоверные данные о частоте ХБП у детей в мире отсутствуют, что усугубляется проблемой плохой диагностики данного состояния. Реальная частота ХБП в различных популяциях значительно превышает зарегистрированные 1% случаев и колеблется от 10 до 12% [139,203]. ХБП у новорожденных наблюдается приблизительно у одного из 10000 живорожденных, в то время как стадия, требующая заместительного лечения, встречается с частотой 7,1 случая на миллион детей соответствующего возраста. В России фиксируется 7,8 новых случаев начала ЗПТ на миллион детей в возрастной категории от 0 до 14 лет, а распространённость достигает 16,1 на миллион в этой же возрастной группе [140]. По информации Европейского общества педиатрической нефрологии и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ESPN/ERA-EDTA), в 2012 году в Европе было зарегистрировано 27,9 случаев ХБП на миллион детского населения [141,216]. Продолжительность жизни детей, получающих диализ, в среднем составляет около 18 лет, при этом риск смертности для этой группы находится на уровне в 30-150 раз выше, чем среди детской популяции в целом [142,240].

Мировая статистика показывает увеличение случаев терминальной стадии ХБП у детей [241]. В частности, как отмечают А.Н. Цыгин и соавторы (2017 г.), в

России ежегодно регистрируется от 1 до 3 новых случаев на миллион населения, тогда как в Европе этот показатель достигает 7-10 на миллион детей [242,243].

Статистика также показывает, что распространённость терминальной ХБП в возрастной группе 15-19 лет в два раза выше, чем среди детей 10-14 лет, и почти втрое выше, чем у детей в возрасте 0-5 лет. Согласно данным Японского национального реестра и реестра Австралии и Новой Зеландии (ANZDATA), ежегодная заболеваемость составляет 22 случая на миллион детского населения [143, 144].

Частота ЗПТ у детей в возрасте 20 лет составляет 9 случаев на 1 миллион на глобальном уровне, в то время как показатель распространенности достигает 65 случаев [142,145]. Более высокие показатели заболеваемости и распространенности отмечены в США, что может быть связано с более ранним началом ЗПТ при более высоких уровнях СКФ по сравнению с другими государствами [146]. В России в последние годы наблюдается рост числа пациентов, получающих ЗПТ; по состоянию на конец 2023 года общее число таких пациентов составило 71366 человек: 53874 на гемодиализе, 1922 на перитонеальном диализе и 15570 с пересаженной почкой [147, 148].

Оценка распространенности на ранних стадиях ХБП затруднена из-за различных темпов прогрессирования и перехода между стадиями; в общей популяции каждый десятый человек может столкнуться с признаками почечной дисфункции или умеренным/значительным снижением СКФ [146,147,214].

Таблица 1. Показатели повреждения почек, позволяющие предположить наличие ХБП

Маркер	Примечания
Альбинурия/протеинурия	Стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 30 мг/сут (30 мг альбумина/г креатинина)
Стойкие изменения в осадке мочи	Эритроцитурия (гематурия), цилиндрурия, лейкоцитурия (пиурия)
Изменения почек при визуализирующих методах исследования	Аномалии развития почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др.
Изменения состава крови и мочи	Изменения сывороточной и мочевой концентрации электролитов, нарушения КОС и др. (в том числе, характерные для «синдрома канальцевой дисфункции» (синдром Фанкони, почечные тубулярные ацидозы, синдромы Барттера и Гительмана, нефрогенный несахарный диабет и др.)
Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 кв.м	При отсутствии других маркеров повреждения почек
Патоморфологические изменения в ткани почек, выявленные при прижизненной нефробиопсии	Должны приниматься во внимание изменения, несомненно, указывающие на «хронизацию» процесса (склеротические изменения почек, изменения мембран и др.)

Ранние стадии ХБП у детей могут быть вызваны обструкцией мочевыводящих путей или везикоуретеральным рефлюксом, что часто сопровождается учащенными эпизодами инфекций мочевыводящих путей и сопровождаются АГ, протеинурией и согласно данным цветного доплеровского картирования - снижением функциональной почечной резервной способности, дефицитом паренхимы и нарушением кортикального кровотока. Прогрессирование ХБП у данной категории детей сопровождается теми же показателями, а также включает такие факторы, как пол (мужской), двусторонние врожденные аномалии мочевых путей, анемия и наличие атипичной флоры, вызывающей инфекцию мочевой системы [149,204,234].

К ХБП 1-2-й стадии могут приводить любые хронические заболевания, повреждающие паренхиму почек, при этом СКФ сохранна или немного снижена. К таким заболеваниям относятся хронический пиелонефрит, пороки развития, обструктивная нефропатия, хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, а также ранние стадии диабетической нефропатии. Правильное специфическое лечение на этих стадиях может полностью предотвратить развитие и прогрессирование почечной

недостаточности. При возникновении ХПН (стадии 3-5 ХБП) дальнейшее ее прогрессирование до тХПН неизбежно. Для выбора тактики лечения на стадиях 3-5 ХБП имеет меньшее значение первоначальная патология, главным является замедление прогрессирования ХПН, профилактика сердечно-сосудистых осложнений и обеспечение здорового физического развития ребенка [152].

Оценка альбуминурии (протеинурии) (KDIGO CKD Work Group – 2013) показывает, что экскреция белка с мочой является чувствительным маркером почечного повреждения для различных заболеваний почек на любой стадии. Увеличенная экскреция альбумина служит индикатором ХБП при диабете, гломерулярных заболеваниях и АГ [150,205,237].

Для оценки альбуминурии рекомендовано использование случайного образца мочи, для выявления и мониторинга протеинурии предпочтителен первый утренний образец, хотя допустим и случайный образец. Для скрининга протеинурии можно использовать альбуминовые полоски или соотношение альбумин/креатинин. Соотношение протеин/креатинин применим только при высоком соотношении альбумин/креатинин (>500 до 1000 мг/г) [150,205].

Таблица 2. Причины тХПН у детей по данным Российского регистра 2015 года [244]

Причина ХПН	Россия, n=296	Германия, n=104
Обструктивные уропатии	43	40
Гипоплазия\дисплазия почек	16	13
Хронический гломерулонефрит	15	5
Наследственные нефриты	6	3
ПИН\ интерстициальный нефрит	6	-
Поликистоз почек	6	3
Гемолитико-уремический синдром	3	4
Системные болезни	2	-
Нефронофтиз	-	15
Другие причины	3	14

Анализ нозологической структуры ХБП в детском возрасте, проведенный в ряде стран, выявил, что среди более чем 7000 пациентов моложе 21 года и по данным американских нефрологов NAPRTCS наиболее частыми причинами ХБП являются [152]:

- наследственные нефропатии - 10%;
- гломерулопатии - 14%;
- врожденные аномалии развития почек и мочевыводящей системы - 48%.

Похожие результаты были получены в исследованиях, проведенных в Европе, где отмечена более высокая частота врожденных аномалий мочевых путей (58-59%), наследственных нефропатий (15-19%), гломерулопатии (5-7 %) [153,154]. В то же время, по данным из Индии и Латинской Америки, наиболее распространенной причиной ХБП у детей является хронический гломерулонефрит (до 60% случаев) [155,156,157].

Социальная значимость лечения пациентов с ХБП заключается в высоких материальных затратах и необходимости развития специализированных центров для обеспечения ЗПТ. Высокотехнологичные методы лечения, безусловно, спасают жизни тысяч пациентов, однако, к сожалению, они не всегда обеспечивают должное качество жизни и возможность трудовой деятельности. В современном мире технологии, применяемые для ЗПТ постоянно развиваются. Это позволяет корректировать анемию и фосфорно-кальциевый обмен у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Также разработаны новые эффективные схемы иммуносупрессии для пациентов перенесших трансплантацию почек. Пациенты с ХБП стали редко умирать от уремии, продолжительность их жизни, а также ее качество значительно возросли. В современном мире пациенты, проходящие различные виды ЗПТ, возвращаются к активной трудовой деятельности и становятся полноценными членами общества. Однако их смертность остаётся выше средней по населению, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений. Расходы на различные формы ЗПТ в здравоохранении составляют значительную долю всех затрат и продолжают увеличиваться. Поэтому крайне важно

своевременно диагностировать ХБП, обеспечивать полноценное наблюдение и адекватную терапию для замедления потери почечной функции и предотвращения развития терминальной стадии ХПН, а также необходимости в ЗПТ [138,158,159].

Ключевым аспектом, определяющим подходы к ведению пациентов с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, является признание ХБП независимым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Пациенты с ХБП должны получать полное лечение сердечно-сосудистой патологии в соответствии с национальными и международными рекомендациями, так как они находятся в группе повышенного риска. У таких пациентов необходимо оценивать функциональное состояние почек, рассчитывая СКФ и уровень альбуминурии, что позволит выявлять почечную дисфункцию на ранних стадиях, оптимизировать лечение и улучшать прогноз [18, 27, 160, 236].

Современные исследования демонстрируют высокую частоту сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП, в том числе и в детской популяции до развития почечной недостаточности. Кардиоваскулярные заболевания у пациентов с ХБП связывают с ранним возникновением различных факторов риска, включая те, что имеют нефрогенную природу. Эти факторы зависят от типа почечного заболевания, стадии нарушения функции почек и особенностей применяемого лечения [18,161,235].

Наследственные заболевания почек играют значительную роль в развитии ХБП у детей. Согласно данным регистра NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), в 20–30% случаев ХБП у детей причиной являются генетические патологии (цистиноз, оксалоз, наследственный нефрит), а также интерстициальный нефрит. Наследственные заболевания почек не имеют специфических клинических проявлений и плохо поддаются лечению, что приводит к тому, что около 30% госпитализированных детей с ХПН имеют в основе наследственную патологию. Эти заболевания связаны с множеством генов, и молекулярно-генетический анализ играет ключевую роль в их диагностике и пренатальной оценке [162,163].

В 1998 году E. Yerkes и H. Nishimura ввели термин САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidneys and urinary tract) для обозначения совокупности врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей [164]. Этот термин стал широко использоваться благодаря возможностям ультразвуковой диагностики на ранних этапах беременности. Об этом же сочетании врожденных аномалий упоминали А.Я. Пытель и С.Д. Голигорский еще в 1965 году [165,166].

Примерно 30% всех аномалий развития ОМС и до 50% случаев обнаружения пальпируемой абдоминальной опухоли у новорожденных приходится на САКУТ-синдром [167,168]. Частота САКУТ- синдрома составляет 1 случай на 500 новорожденных [169]. В семьях с наличием аномалий органов мочевой системы наблюдается повышенная частота САКУТ-синдрома. В настоящее время известно более 500 синдромов, которые могут проявляться САКУТ-синдромом [170,171].

Исследования, проведенные Saiawat P и его коллегами, нацелены на выявление генетических аномалий, приводящих к развитию САКУТ-синдрома. Анализ пациентов в антенатальный и постнатальный периоды показал, что патология может возникать не только из-за мутаций одного гена, но и вследствие комбинации мутаций нескольких генов. Было проведено сравнение мутаций генов FRAS1 и FREM2 у пациентов с САКУТ-синдромом и у здоровых людей без врожденных почечных патологий [172]. Существуют научные данные, подтверждающие влияние мутаций FRAS1/FREM на состояние базальных мембран на ранних этапах эмбрионального развития и их связь с САКУТ-синдромом [173].

Для диагностики САКУТ-синдрома применяются различные методы исследования, включая ультразвуковое обследование ОМС, ультразвуковое обследование с доплерографией сосудов почек, микционная цистография, цистоскопия, экскреторная урография, уродинамические исследования, статическая ренофросцинтиграфия, компьютерная и магнитно-резонансная томография. Чаще всего достаточно одного исследования для выявления синдрома, однако часто требуется комбинирование различных методов исследования.

При рассмотрении этиологии ХБП у детей и взрослых выявлены существенные различия [174,175]. У детей и подростков среди причин развития и прогрессирования ХБП преобладают врожденные и наследственные заболевания [175,176,177].

Многочисленные научные работы указывают, что САКУТ-синдром является основной причиной развития ХБП у детей [176,177,178].

Исследования российских авторов показывают, что наиболее частой причиной ХБП являются врожденные и наследственные заболевания почек, среди которых САКУТ-синдром занимает 42,5% [179]. В основе этиологии ХБП у детей и подростков лежат врожденные и наследственные патологии, составляющие 75% от общего числа причин. При этом у 56,5% из них с прогрессирующими формами ХБП обнаруживается САКУТ-синдром. У 4 из 8 детей с ХБП, имеющих редкие наследственные синдромы, выявлен САКУТ-синдром [180].

Исследование Е.В. Сафиной и ее соавторов показало, что хроническое прогрессирующее течение нефропатий значительно чаще наблюдается при наличии САКУТ-синдрома. Мочевой синдром у детей с САКУТ-синдромом сохраняется даже после купирования острого воспаления, проявляясь в виде микропротеинурии и микрогематурии на этапе "мнимой" ремиссии, что свидетельствует о прогрессировании патологического процесса и ведет к снижению функции почек и развитию ХБП [181].

Заключение по главе

При анализе литературы выявлено, что в мире есть достаточно много научных работ посвященных изучению уровня NUP при острой и хронической сердечной недостаточности, в том числе в детской популяции, четко выработана тактика ведения пациентов с ХСН и наличие в клинических рекомендациях определения уровня NT-proBNP. Однако остается менее изученным уровень NT-proBNP и его действие при ХБП, в том числе и у детей. Актуальным остается профилактика прогрессирования и замедления стадий ХБП у детей, что является важной социальной и экономической задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования

Клиническое обследование проведено с 2015 по 2021 г.г. в детском нефрологическом отделении “Городской клинической больницы №1”, ГБУЗ “Республиканской детской клинической больницы” г. Нальчика и ГБУЗ “Городской детской поликлиники №1” г. Нальчика и не противоречило законодательству Российской Федерации. Обследование проведено после осведомления родителей или законных представителей об участии и получения информированного письменного добровольного согласия. Часть детей обследована в отделении урологии РДКБ имени Н.И. Пирогова г.Москва, отделении урологии и нефрологии НМИЦ ЗД г. Москва, отделении урологии ДГКБ № 9 имени Г.Н. Сперанского г.Москва, ДГКБ имени Святого Владимира г.Москва, Детской городской клинической больнице имени Н.Ф. Филатова.

Критерии включения в исследование:

- возраст детей от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- наличие ХБП развившейся на фоне врожденных пороков развития ОМС и наследственной патологии почек;
- дети с хроническими соматическими заболеваниями в фазе стойкой ремиссии;
- подписанное информированное согласие родителя или законного представителя пациента на его участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст младше 3 или старше 17 лет 11 месяцев 29 дней;
- дети с ожирением;
- дети с органической патологией и генетическими синдромами, не связанными с почечной патологией.
- дети с психическими расстройствами органического характера;

- дети с хроническими соматическими заболеваниями в фазе обострения.
- отказ родителя или законного представителя пациента от участия в исследовании;

Исследования включали три последовательных этапа: проспективное обследование детей с ХБП; лабораторно-инструментальное исследование и интерпретация полученных результатов с помощью статистической обработки.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, жалоб, данные осмотра детей.

Для достижения поставленных целей было проведено комплексное клинико-лабораторное и нефро-урологическое исследование: клинический и биохимический анализы крови и мочи для всех детей; бактериологическое исследование мочи по показаниям; УЗИ органов мочевой системы и брюшной полости для всех детей; экскреторную урографию и восходящую микционную цистоуретрографию для детей с ВПР ОМС; эхокардиографию, электрокардиографию и суточное мониторирование артериального давления для всех детей; радионуклидные исследования с DMSA по показаниям; морфологическое исследование операционного материала (стенозированных пиелоуретерального сегмента и дистального отдела мочеточника) с использованием световой микроскопии и окраски гематоксилином и эозином для детей с ВПР ОМС; биопсию почки по показаниям; фиброэзофагогастродуоденоскопию для всех детей.

Все пациенты дважды в год проходили осмотр у специалистов: окулиста, стоматолога, оториноларинголога, уролога и гинеколога (для девочек). Биопсия почки была проведена в 12 случаях у пациентов с приобретёнными заболеваниями (в отделениях нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, НМИЦ ЗД РАМН и ДГКБ имени св. Владимира, г. Москва). Молекулярно-генетические исследования были выполнены в 15 случаях в

поликлиническом отделении «Центральная клиническая больница Российской академии наук», ООО «Генотек», ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Радионуклидные исследования выполнены у 68 детей в отделе радиационной медицины Российского научного центра рентгенорадиологии, в отделении радиоизотопной диагностики ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, г. Москва, отделении радиоизотопной диагностики Ставропольского краевого клинического онкологического диспансера.

Определение концентрации N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови проведено электрохемилюминесцентным иммуноанализом “ECLIA”, оборудование Cobas e601 Roshe, Германия реагентом 04842464190 Roshe, Германия, ООО “ДиаЛаб Плюс”.

Оценка продукции ренина и альдостерона проводилась иммуноферментным методом на основании определения уровня этих гормонов в плазме в положении лежа. Ренин определен методом иммуноферментного анализа для количественного измерения *in vitro* активного ренина в сыворотке человека и плазме с EDTA в ООО “ДиаЛаб Плюс”. Альдостерон определен методом иммуноферментного анализа с использованием конкурентного связывания (ELISA) в ООО “ДиаЛаб Плюс”. Согласно методическим рекомендациям, нормальные значения концентрации ренина составляют 2,8 - 39,9 мкМЕд/мл, а альдостерона — 10,0–160 пг/мл при заборе крови в положении лежа. Уровни ренина и альдостерона были сопоставлены с возрастными колебаниями гормонов, выявлено соответствие возрастным критериям нормы [183].

Стадию ХБП определяли на основании расчетной скорости СКФ, которая рассчитывалась по формуле Шварца ($СКФ = 0,413 \times \text{рост (см)} / \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}$). Для пересчета креатинина в мг/дл применялась формула: $\text{мкмоль/л} = \text{мг/дл} \times 88,4$ [184].

Эхокардиография проведена на ультразвуковом аппарате экспертного класса Logiq S7 Expert в режиме цветного и непрерывно-волнового доплеровского

картирования. Анализировались показатели: масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка по площади поверхности тела, индекс массы миокарда левого желудочка, индексированный по росту, возведённому в степень 2,7 (по формуле G. de Simone: ИММЛЖ = ММЛЖ/рост^{2,7} (г/м^{2,7}) [238]). Вычисление массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в граммах проводилось по формуле R. Devereux (1977):

$$\text{ММЛЖ} = (0,8 \times (1,04 \times [\text{КДР} + \text{МЖП} + 3\text{СЛЖ}]^3 - \text{КДР}^3)) + 0,6$$
, где МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, см; 3СЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/\text{Н}$, $\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ}/\text{S}$, где Н – рост, м; S – площадь поверхности тела, м². ГМЛЖ диагностирована при ИММЛЖ равном или превышающем 95-й перцентиль кривой распределения индекса для соответствующего возраста и пола (численные значения которого соответствовали $\geq 45 \text{ г/м}^{2,7}$ у мальчиков, $\geq 40 \text{ г/м}^{2,7}$ у девочек, согласно возрастной таблице Khoury P.R.) [239]. Обследованные группы детей отличались по возрасту и что бы устранить влияние неоднородности групп толщину МЖП, толщину 3СЛЖ оценивали в относительных величинах.

СМАД проведено на аппарате BP Lab 2.0. a20Win. Измерение проводилось в течение 18-24 часов при условии свободной активности пациента и с обязательным включением периода ночного сна. АД измерялось 1 раз в 30 минут в дневное время и 1 раз в 45 минут в ночное время. При анализе оценивали средние значения АД, индексы времени, суточный индекс АД. Значения АД выше 95-го перцентиля, с учётом роста, пола и возраста, считались гипертензией.

Дети с АГ и ГМЛЖ согласно клиническим рекомендациям – Хроническая болезнь почек (у детей) получали Эналаприл 0,08 мг/кг/сут (в 1 прием) или Амлодипин 0,06 мг/кг/сут (в 1 прием).

Дизайн исследования с группами детей и проведенными исследованиями представлен на рис.2.

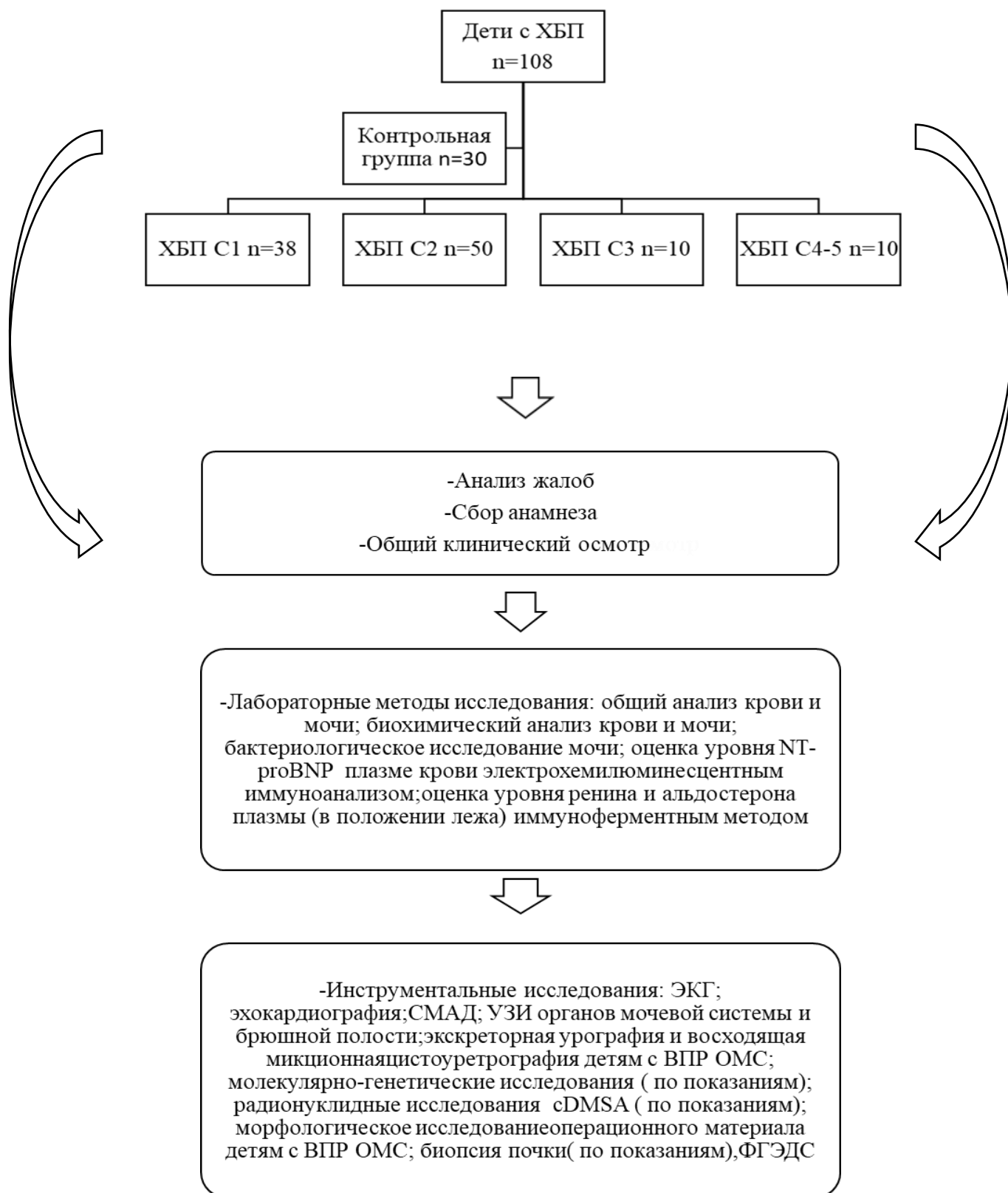


Рисунок 2. Дизайн исследования

2.2. Метод определения уровня NT-proBNP в сыворотке крови и нормативные показатели

NT-proBNP определен электрохемилюминесцентным иммуноанализом (ЭХЛА), оборудование COBAS E601 Roshe, Германия реагентом 04842464190 Roshe, Германия.

Аналитическая система COBAS E 601 является модульным оборудованием, предназначенным для оптимизации процессов в лабораториях и усиления взаимодействия между лабораторными и медицинскими учреждениями. Она позволяет индивидуально подходить к выполнению обширного спектра биохимических и иммунохимических анализов в лабораториях среднего и высокого уровня загрузки.

Система предоставляет возможность комбинировать биохимические и иммунохимические модули для создания унифицированных рабочих пространств для анализа сыворотки или специализированных систем.

ЭХЛА используется для точного определения гормонов, маркеров онкологических заболеваний, кардиологических маркеров, показателей остеопороза и анемии, а также для выявления инфекционных болезней и других патологий.

Основные характеристики анализатора COBAS E 601 включают:

- Расширенные возможности для проведения исследований;
- Объединение свыше 220 тестов и приложений на одной платформе, включая более 120 тестов по клинической химии и свыше 100 иммунохимических тестов;
- Постоянный доступ к 85 реактивным каналам;
- Простота использования и возможность объединения более 95% рутинных лабораторных работ по биохимии и иммунохимии в рамках одной системы;
- Удобные реагентные кассеты с унифицированным дизайном, обеспечивающие согласованные результаты на всех анализаторах линейки cobas;

- Высокая стабильность реагентов после вскрытия, что позволяет эффективно использовать их даже для редких анализов;
- Надежность и высококачественные результаты, стандартизированные для всех анализаторов cobas;
- Технология электрохемилюминесценции, обеспечивающая высокую чувствительность и широкий диапазон измерений;
- Слежение за качеством результатов в соответствии со стандартами, с минимальными отклонениями между сериями.

Подготовка пациента. Для проведения лабораторного исследования на содержание NT-proBNP в крови специальная подготовка не требуется. Место предполагаемого прокола предварительно обрабатывалось.

Время взятия биологического материала. Забор крови можно проводить в любое время. Рекомендуется взятие крови не ранее чем через 4 часа после последнего приема пищи.

Количество крови и тип проб. Для проведения исследования использовалось 5 мл крови. Для исследования BNP в плазме крови использовалась пробирка с антикоагулянтом (ЭДТА). Иммунотест для *in vitro* предназначен для количественного определения N-концевого про-натрийуретического пептида В-типа в сыворотке и плазме крови человека на оборудовании COBAS E601 Roche, Германия. Принцип метода «сэндвича».

Сбор сыворотки производился с использованием стандартных пробирок для образцов. Плазма, обработанная Li-, NH₄ -гепарином.

Пробы, содержащие осадок, центрифугировались перед выполнением исследований.

Перемешивание микрочастиц перед использованием происходило автоматически. Необходимые для проведения теста параметры считывались со штрих-кода реагента. Для анализатора COBAS E601 Roche использовался раствор PreClean M.

Перед началом работы компоненты тест-системы доставали из холодильника (температура в холодильнике (2...8) °C). К началу анализа реактивы из планшета согревались до комнатной температуры. Затем устанавливались на диск реагентов на борт анализатора, нельзя допускать образование пены. Система автоматически регулирует температуру реагентов и открывание/закрывание флаконов.

По окончании работ рабочее место очищалось, протиралось влажной губкой. Посуду после окончания анализа мыли, отработанные материалы удаляли после обработки.

Каждая упаковка реагентов Elecsys содержит этикетки со штрих-кодом с информацией, специфичной для калибровки определенной серии реагентов. Предварительно полученная референсная калибровочная кривая адаптируется для анализатора с помощью набора калибраторов CalSet.

Анализатор автоматически вычисляет концентрацию аналита в каждой пробе, выражая её в пмоль/л или пг/мл. Коэффициенты пересчета составляют: 1 пмоль/л = 8,47 пг/мл и 1 пг/мл = 0,118 пмоль/л. Диапазон концентраций от 5 до 35000 пг/мл (или от 0,6 до 4130 пмоль/л) определен на основе нижнего предела обнаружения и максимального значения эталонной калибровочной кривой. Значения, которые не достигают предела обнаружения, обозначаются как менее 5 пг/мл (менее 0,6 пмоль/л), а превышающие максимальный предел – как более 35000 пг/мл (более 4130 пмоль/л) или до 70000 пг/мл (8277 пмоль/л) для разведенных образцов. Нижний предел обнаружения, равный 5 пг/мл, представляет собой минимально измеряемый уровень, различимый от нулевого показателя.

Примечание: если ожидается высокая концентрация NT-proBNP, можно дальнейшее разбавление с использованием разбавителя Diluent Universal. Рекомендуется разведение в соотношении 1:2. После разведения на анализаторе программное обеспечение автоматически учитывает разведение в процессе вычисления концентрации образца. При разведении 1:10 максимальное отклонение от теоретического значения может составлять 25 %.

На данный момент не существует единого мнения об уровнях NT-proBNP, которые могут свидетельствовать о наличии или отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и о степени их развития. Производители тест-наборов для определения NT-proBNP используют разные референтные значения, а в методиках применяются антитела к различным эпитопам молекулы NT-proBNP. Это приводит к отсутствию стандартизации методов. Согласно методическим рекомендациям данной компании, нормой считается концентрация NT-proBNP менее 62,0 пг/мл. Уровень NT-proBNP соотнесён с возрастными изменениями гормонов [182], а сравнительный анализ проводился на основе верхних границ значений, полученных в контрольной группе (табл. 7).

2.3 Контрольная группа

Контрольная группа была сформирована в ходе амбулаторного медицинского осмотра и состояла из 30 здоровых детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, включая 13 девочек и 17 мальчиков.

Таблица 3. Половозрастная характеристика контрольной группы

Число детей	Возрастная группа						Пол			
	3-7 лет		7-11 лет		Старше 11 лет		м		ж	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
30	7	23,33	13	43,33	10	33,33	17	56,7	13	43,3

В процессе изучения антенатального периода развития в контрольной группе было установлено, что осложнения беременности и родов наблюдались у 6,6% детей. Наследственная предрасположенность к заболеваниям почек была зафиксирована в 6,6% случаев (таблица 4).

Таблица 4. Частота антенатальных факторов риска у контрольной группы детей

Осложнения беременности и патология матери	Контрольная группа- 30	
	п	%
Ранний токсикоз	2	6,6
Угроза прерывания	2	6,6
Железодефицитная анемия	1	3,3
Артериальная гипертензия	0	0,0

ОРВИ в I триместре	2	6,6
Урогенитальные инфекции	0	0,0
Обострение хронического пиелонефрита	1	3,3
Заболевание почек у матери	2	6,6
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	0	0,0
Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, гастрит, холецистит)	1	3,3
Атопические заболевания	0	0,0
Выкидыши	1	3,3
Аборты	0	0,0
Врождённые пороки развития ОМС в семье	1	3,3

Период новорожденности и грудного возраста протекал без осложнений. Оценка физического и нервно-психического развития была удовлетворительной. Все дети получили прививки в соответствии с национальным прививочным календарем. Переносимые заболевания включали респираторно-вирусные инфекции, возникавшие 1-2 раза в год.

Дошкольный и школьный период развития группы детей также протекал благополучно.

Клинических симптомов, свидетельствующих о патологии со стороны органов и систем не обнаружено.

Таблица 5. Характеристика биохимических показателей крови контрольной группы детей

Показатель	M(SD)	Min	Max
Мочевина крови, ммоль/л	3,85(2,4)	2,1	5,6
Креатинин крови, мкмоль/л	48,5(4,3)	34	63
Мочевая кислота, мкмоль/л	200(52,7)	120	280
Общий белок, г/л	69(1,5)	60	78
Альбумин крови, г/л	44(4,2)	38	50
Глюкоза крови, ммоль/л	4,6(2,1)	3,4	5,8
Холестерин, ммоль/л	4,75(1,3)	3,7	5,8
Калий, ммоль\л	4,0(0,1)	3,6	4,4
Натрий, ммоль\л	139,5(2,05)	137	142
Фосфор, ммоль\л	1,13(0,7)	0,89	1,37
Кальций, ммоль\л	2,55(0,5)	2,4	2,7
Билирубин, мкмоль\л	9,1(5,1)	4,0	14,2

АЛТ Ед\л	18,4(9,1)	3,8	33
АСТ Ед\л	18,8(11,3)	4,2	33,4
Железо, мкмоль\л	19(9,7)	11,5	26,4

Из таблицы 5 видно, что отклонений средних значений биохимических показателей крови не выявлено и они соответствуют нормативным показателям.

Определен уровень активности РААС методом ИФА в положении лежа и уровень NT-proBNP в крови методом ЭХА.

Таблица 6. Концентрация ренина и альдостерона у детей контрольной группы

Показатели	Нормативные показатели	M(SD)	Min	Max
Ренин (мкМЕд/мл)	2,8 - 39,9 (горизонтальное положение)	23,46(2,1)	7,9	37,4
Альдостерон (пг/мл)	10-160 (горизонтальное положение)	72,26(4,05)	49,3	95,6

Таблица 7. Верхние, нижние границы и медиана NT-proBNP в группе контроля

Показатели	NT-proBNP, пг/мл
Медиана	35,1
Верхняя граница	61,8
Нижняя граница	8,5

По данным таблицы 6 активации компонентов РААС не отмечено, концентрация ренина и альдостерона в контрольной группе соответствует нормативным показателям. Средний уровень NT-proBNP составил $35,1 \pm 9,3$ пг/мл, что соответствует физиологической норме.

2.4. Статистические методы исследования

Статистический анализ и обработка данных проводились при помощи стандартного программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 12.

Для параметрических количественных данных вычислялись среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для данных, не подчиняющихся нормальному распределению, определялись медиана 25-й и 75-й квартили ($Me[25Q-75Q]$).

Для сравнения между группами количественных параметрических данных применялся t-критерий Стьюдента, а для данных с ненормальным распределением – критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r).

При анализе таблиц сопряженности, содержащих сведения о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска, использовался критерий χ^2 Пирсона.

Диапазон изменения коэффициента находится в интервале от 0 до 1, где 0 соответствует случаю независимости признаков в таблице, а увеличение коэффициента показывает увеличение степени связи, так же в работе использовался нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико- лабораторная характеристика детей с ХБП

Обследованы 138 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней (таблица 8). В основную исследуемую группу вошли 108 детей с диагнозом ХБП на фоне ВПР ОМС и наследственной патологии (мальчиков – 54,6%, девочек – 45,4%). В контрольную группу вошли 30 клинически здоровых детей (мальчиков – 56,7%, девочек – 43,3%).

Таблица 8. Группы обследованных детей

Группы	Хроническая болезнь почек				Контрольная группа
n	I	II	III	IV	Здоровые дети
Количество детей	38	50	10	10	30
Всего	108				30
	138				

После обследования и определения стадии ХБП согласно клиническим рекомендациям, обследованные дети были распределены на 4 группы соответственно стадиям ХБП. Выделены следующие группы: группа I – дети с ХБП С1 стадии; группа II– дети с ХБП С2 стадии; группа III – дети с ХБП С3 стадии; группа IV – дети с ХБП С 4-5 стадии (ввиду малочисленности детей больные с ХБП С 4 и С5 объединены в одну группу). Группа I – 31 ребенок ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 8 детей, обструктивные уropатии -23), 6 детей с наследственным нефритом (мутация гена COL4A3, COL4A4, COL4A5, 1 ребенок с А-ГУС. Группа II – 41 ребенок с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек -12 детей, аномалии положения-1, обструктивные уropатии - 28), 2 ребенка с первичной тубулопатией (гипофосфатемический рахит), 1 ребенок с наследственным нефритом (мутация

гена COL4A3, COL4A4, COL4A5), 5 детей с АДПП, 1 ребенок с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS1). Группа III – 7 детей с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 3 детей, обструктивные уropатии - 4), 1 ребенок с АДПП, 1 ребенок с А-ГУС, 1 ребенок с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS1). Группа IV – 6 детей с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 2 детей, обструктивные уropатии -4), 2 ребенка с цистинозом (синдром де Тони-Дебре- Фанкони), 2 детей с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS2).

Результаты анализа различных этиологических факторов, явившихся причиной развития ХБП у обследованных детей представлены в таблице 9.

Таблица 9. Причины развития ХБП

Причина ХБП	Абсолютное число (n=108)	% от общего количества
Врожденные пороки развития органов мочевой системы	85	78,8
Наследственный нефрит с мутацией гена COL4A3, COL4A4, COL4A5	7	6,6
Аутосомно- доминантная поликистозная болезнь почек	6	5,6
Атипичный гемолитико-уремический синдром	2	1,8
Первичная тубулопатия (гипофосфатемический рахит)	2	1,8
Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS1)	2	1,8
Цистиноз (синдром де Тони-Дебре- Фанкони)	2	1,8
Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS2)	2	1,8

Согласно проведенному анализу, среди различных этиологических факторов явившихся причиной развития ХБП ведущее место занимает САКУТ-синдром —

78,8%, наследственная патология -21,2% (таблица 9). Нами было установлено, основной причиной развития ХПН явился САКУТ-синдром, что согласуется с данными российского регистра больных ХПН детей в 2006 – 2010 гг. [247], и соответствует выводам отечественных исследователей таких, как И.Э. Кутырло и Н.Д. Савенкова (2017 год), которые отметили данный синдром как ведущую причину в 42,5% случаев ХПН у детей [248].

Этиологические причины в зависимости от стадии ХБП представлены в таблице 10.

Таблица 10. Причины ХБП в зависимости от стадии

Стадия ХБП	Число детей с ХБП	Причина ХБП	Абсолютное число (n)	% от общего количества
ХБП С1	38	Врожденные пороки развития ОМС	31	81,6
		Наследственный нефрит с мутацией гена COL4A3, COL4A4, COL4A5	6	15,8
		Атипичный гемолитико-уремический синдром	1	2,6
ХБП С2	50	Врожденные пороки развития ОМС	41	82
		Первичная тубулопатия (гипофосфатемический рахит)	2	4
		Наследственный нефрит с мутацией гена COL4A3, COL4A4, COL4A5	1	2
		Аутосомно- доминантная поликистозная болезнь почек	5	10
		Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS1)	1	2
ХПБ С3	10	Врожденные пороки развития ОМС	7	70
		Аутосомно- доминантная поликистозная болезнь почек	1	10
		Атипичный гемолитико-уремический синдром	1	10
		Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS1)	1	10
ХБП С4-5	10	Врожденные пороки развития ОМС	6	60
		Цистиноз (синдром де Тони-Дебре-Фанкони)	2	20
		Врожденный нефротический синдром (мутация гена NPHS2)	2	20

Как видно из таблицы 10, структура причин ХБП меняется при прогрессировании заболевания, на начальных стадиях ХБП наследственная патология составляет лишь 18,4%, на поздних диагностируется в 2,2 чаще (40%).

Таблица 11. Клиническая характеристика детей соответственно выделенным группам

Больные с ХБП	Число детей (n)		Пол				Средний возраст, годы	С ГМЛЖ		С АГ		С ПИН	
			м		ж								
	п	%	п	%	п	%		п	%	п	%	п	%
ХБП С1	38	35,2	19	32,2	19	38,7	10,5±0,5	8	21	11	29	23	60,5
ХБП С2	50	46,4	29	49,1	21	42,9	10,6±0,6	12	24	22	44	29	58,0
ХБП С3	10	9,2	6	10,2	4	8,2	10,9±0,8	8	80	10	100	5	50,0
ХБП С 4-5	10	9,2	5	8,5	5	10,2	10,2±1,5	10	100	10	100	2	20,0
Всего	108		59	54,6	49	45,4	10,5±0,8	38	35,2	53	49	59	55,0

Примечание: ГМЛЖ-гипертрофия миокарда левого желудочка. АГ-артериальная гипертензия. ПИН –пиелонефрит.

Среди обследованных детей с ХБП незначительно преобладают мальчики (1,2:1) (таблица 11), это соответствует данным литературы о том, что одним из факторов риска формирования ХБП у детей является мужской пол [142,145,240]. В исследовании не было выявлено статистически значимых различий в распределении пола среди детей с ХБП, а средний возраст участников составил 10,5±0,8 лет. Однофакторный дисперсионный анализ также не обнаружил значимых возрастных различий между группами (p=0,35).

АГ диагностирована в 49 % случаев у 53 детей, ГМЛЖ у 38 детей в 35,2% случаев (таблица 11). При прогрессировании ХБП отмечено нарастание частоты сердечно-сосудистых осложнений, что не противоречит данным литературы [185,186]. На ранних стадиях ХБП пиелонефрит диагностирован в 2 -3 раза чаще, что объясняется преобладанием в структуре причин ХБП ВПР ОМС (таблица 11).

Таблица 12. Характеристика детей с ХБП соответственно возрастной группе

Стадия ХБП	Число детей	Возрастная группа					
		3-7 лет		7-11 лет		Старше 11 лет	
		п	%	п	%	п	%
С1	38	10	26,3	19	50	9	23,7
С2	50	6	12	22	44	22	44
С3	10	2	20	2	20	6	60
С4-5	10	1	10	3	30	6	60

Как видно из таблицы 12, при ХБП С1 и С2 стадии преобладают дети в возрастной группе от 7 до 11 лет, при ХБП С3 и С4-5 стадии дети старше 11 лет, что подтверждает изложенное в таблице 13.

Таблица 13. Возраст выявления ХБП

Стадия ХБП	Число детей	Возрастная группа					
		3-7 лет		7-11 лет		Старше 11 лет	
		п	%	п	%	п	%
С1	38	21	55,2	15	39,5	2	5,3
С2	50	7	14	21	42	22	44
С3	10	2	20	3	30	5	50
С4-5	10	1	10	3	30	6	60

Более раннее проявление ХБП на С1 стадии у 55,2% детей в возрасте от 3 до 7 лет может быть связано с улучшением скрининга врождённых аномалий мочевой системы. В случае запоздалых стадий ХБП (С4-5) у 60% детей наблюдалось увеличение возраста при выявлении ХБП, что связано по нашим данным со своевременным лечением, профилактикой развития и прогрессирования ХБП и его осложнений. Поздняя диагностика заболевания в ряде случаев была связана с неблагоприятным социальным анамнезом семей детей с ХБП, невыполнением рекомендаций, так же 5 детей с ХБП на фоне ПМР в связи с длительным периодом отсутствия жалоб вовремя не были обследованы.

Для более полной клинической характеристики детей с ХБП на фоне врожденной и наследственной патологии в ходе исследования были также проанализированы семейный анамнез и соматическое состояние матерей до и во время беременности, а также воздействие неблагоприятных факторов на детей с начальными и прогрессирующими формами ХБП (таблицы 14 и 15).

Таблица 14. Частота антенатальных факторов риска у детей с ХБП вследствие врожденной и наследственной патологии

Осложнения беременности и патология матери	38-ХБПС1		50-ХБПС2		10-ХБП С3		10-ХБП С4-5	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Ранний токсикоз	9	23,7	13	26	3	30	4	40
Угроза прерывания	10	26,3	18	36	5	50	4	40
Железодефицитная анемия	4	10,5	6	12	3	30	3	30
Артериальная гипертензия	0	0,0	0	0,0	4	40	2	20
ОРВИ в I триместре	7	18,4	8	16	4	40	3	30
Урогенитальные инфекции	1	2,6	3	6	1	10	0	0,0
Обострение хронического пиелонефрита	2	5,2	13	26	3	30	2	20
Заболевание почек у матери	17	44,7	27	54	8	80	3	30
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	0	0,0	2	4	0	0,0	1	10
Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, гастрит, холецистит)	6	15,8	10	20	3	30	3	30
Атопические заболевания	5	13,2	4	8	2	20	3	30
Выкидыши	3	7,9	3	6	1	10	1	10
Аборты	2	5,2	5	10	0	0,0	0	0,0
Врождённые пороки развития ОМС в семье	5	13,2	10	20	1	10	3	30

Взаимосвязь антенатальных факторов риска с развитием ХБП у детей в виде корреляций представлена в таблице 15.

Таблица 15. Корреляция стадий ХБП с антенатальными факторами

	38-ХБПС1	50-ХБП С2	10-ХБП С3	10-ХБП С 4-5
--	----------	-----------	-----------	--------------

Осложнения беременности и патология матери	r	p	r	p	r	p	r	p
Ранний токсикоз	0,05	0,65	0,09	0,46	0,28	0,02	0,29	0,01
Угроза прерывания	0,09	0,39	0,45	<0,05	0,07	0,57	0,6	<0,05
Железодефицитная анемия	0,31	0,4	0,15	0,17	0,27	0,04	0,14	0,21
Артериальная гипертензия	0,17	0,13	0,34	0,5	0,06	0,37	0,7	<0,05
ОРВИ в I триместре	0,78	<0,05	0,09	0,32	0,45	<0,05	0,17	0,14
Урогенитальные инфекции	0,07	0,63	0,09	0,34	0,28	0,11	0,25	0,01
Обострение хронического пиелонефрита	0,27	0,11	0,48	<0,05	0,63	<0,05	0,14	0,21
Заболевание почек у матери	0,63	<0,05	0,7	<0,05	0,58	<0,05	0,7	<0,05
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	0,21	0,65	0,32	0,17	0,23	0,02	0,09	0,99
Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь, гастрит, холецистит)	0,05	0,98	0,04	0,73	0,16	0,18	0,04	0,71
Атопические заболевания	0,5	<0,05	0,03	0,77	0,01	0,92	0,21	0,14
Выкидыши	0,05	0,33	0,13	0,21	0,63	<0,05	0,58	<0,05
Аборты	0,05	0,65	0,09	0,46	0,28	0,02	0,29	0,01
Врождённые пороки развития ОМС в семье	0,17	0,13	0,6	<0,05	0,6	<0,05	0,8	<0,05

Наличие генетических факторов подтверждается присутствием ВПР ОМС у других членов семьи (13,2%-20,0%) и положительными корреляциями при ХБП С2 стадии ($r=0,6$; $p<0,05$), С3 стадии($r=0,6$; $p<0,05$), С4-5 стадии($r=0,8$; $p<0,05$). Выявленная высокая распространённость нефрологических заболеваний среди матерей (45,5%-54,0%) подчёркивает значимость генетической предрасположенности и подтверждает роль иммунологических механизмов взаимодействия между организмами матери и плода на этапе органогенеза. Выявлены корреляции при ХБПС1 стадии ($r=0,63$; $p<0,05$), С2 стадии ($r=0,7$; $p<0,05$), С3 стадии($r=0,58$; $p<0,05$), С4-5 стадии($r=0,7$; $p<0,05$). При анализе здоровья матерей до беременности выявлена повышенная частота выкидышей в предыдущих беременностях (13,0-14,0%) (ХБП С3 стадии ($r=0,63$; $p<0,05$), С4-5 стадии($r=0,58$; $p<0,05$)), аутоиммунных и атопических заболеваний (13-15,0%) (ХБПС1 стадии ($r=0,5$; $p<0,05$)), что указывает на нарушения иммунно-

эндокринного статуса матери. Однозначно, инфекционный фактор является значительным риском для развития различных пороков. ОРВИ в 1-м триместре перенесли 20% матерей (ХБП С1 стадии ($\gamma=0,78$; $p<0,05$), ХБПС3 стадии ($\gamma=0,45$; $p<0,05$), обострение хронического пиелонефрита выявлено у 43,1% матерей(ХБП С2 стадии ($\gamma=0,48$; $p<0,05$), ХБП С3 стадии ($\gamma=0,63$; $p<0,05$)). Наши результаты согласуются с выводами М.С. Игнатовой и Ю.Е. Вельтищева (1989 год), которые зафиксировали наличие нефропатий у 35% детей и патологии беременности у 23% матерей, что говорит о влиянии иммунной реактивности матери на риск развития почечной патологии у потомства [187]. Мы считаем важным мнение авторов о влиянии иммунологической реактивности матери на формирование почечной патологии у ребенка.

Проведен анализ частоты сопутствующих заболеваний у детей с ХБП. Для исключения их влияния на уровень NT-проBNP дети были обследованы в фазе стойкой ремиссии (таблица 16).

Таблица 16. Частота выявления сопутствующих заболеваний у детей с ХБП, n=108(%)

Сопутствующие заболевания	n	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта:	76	70,3
Гастроэзофагеальный рефлюкс	11	10,2
Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	3	2,8
Хронический гастроудоденит	17	15,7
Хронический гастрит	11	10,2
Хронический холецистит	13	12
Хронический запор	21	19,4
Заболевания Лор- органов:	44	41
Хронический тонзиллит	28	26
Хронический аденоидит	16	14
Заболевания сердечно-сосудистой системы:	25	23,2
Дисплазия сердца	22	20,4
Нарушение ритма сердца	3	2,8
Аллергические заболевания:	40	37
Поллиноз	23	21,3
Атопический дерматит	17	15,7
Заболевания органов зрения:	54	50

Миопия	25	23,2
Астигматизм	17	15,7
Частичная атрофия зрительного нерва	1	0,9
Ангиопатия сетчатки	11	10,2

У детей с ХБП лидирующее место среди сопутствующих заболеваний занимают такие заболевания как: хронический тонзиллит 26%, миопия разной степени тяжести -23,2%, полиноз - 21,3% и дисплазия сердца - 20,4 %. Во втором ряду среди наиболее часто встречаемых сопутствующих заболеваний: хронический запор - 19,4%, хронический гастродуоденит - 15,7 %, астигматизм - 15,7 %, атопический дерматит - 15,75%, хронический аденоидит - 14%.

В ходе исследования были получены данные, характеризующие средние значения показателей лабораторного обследования детей с ХБП (таблица 17).

Таблица 17. Биохимические показатели крови у детей с различными стадиями ХБП по сравнению с контрольной группой

Показатель	M(SD)	Min	Max	Достоверность различий, p
Мочевина крови, ммоль/л	12,65(4,3)	2,3	23	p<0,001
Креатинин крови, мкмоль/л	489(105)	38	940	p<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	333(102,7)	126	540	p<0,001
Общий белок, г/л	64(4,7)	47	81	p<0,001
Альбумин крови, г/л	37,2(3,2)	21	53	p<0,001
Глюкоза крови, ммоль/л	4,3(1,1)	2,8	5,8	p>0,05
Холестерин, ммоль/л	3,95(1,0)	2,2	5,7	p<0,001
Калий, ммоль\л	4,75(2,1)	3,7	5,8	p<0,001
Натрий, ммоль\л	140(11,05)	129	151	p<0,001
Фосфор, ммоль\л	1,82(0,6)	0,78	2,86	p<0,001
Кальций, ммоль\л	2,41(0,3)	2,02	2,8	p<0,001
Билирубин, мкмоль\л	11,55(6,3)	3,8	19,3	p>0,05
АЛТ Ед\л	21,15(11,1)	4,3	38	p>0,05
АСТ Ед\л	21,35(11,3)	5,2	37,5	p>0,05
Железо, мкмоль\л	24,65(10,8)	3,5	45,8	p<0,001

Существенных изменений таких лабораторных параметров крови как глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ у детей с ХБП не выявлено, сравнение с контрольной группой статистически не значимо ($p > 0,05$). Уровни креатинина, мочевины, мочевой кислоты, фосфора, натрия и калия в крови увеличивались по мере нарастания стадии ХБП и максимальные концентрации были выявлены на терминальных стадиях ХБП, различия показателей статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Гиперкалиемия связана снижением СКФ по мере прогрессирования ХБП, уменьшением диуреза и метаболическим ацидозом. При изучении уровня железа у детей с ХБП выявлено статистически значимое различие по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У детей с нефротическим синдромом отмечено снижение общего белка и альбумина, а также увеличение концентрации холестерина, причем различия с контрольной группой статистически значимы ($p < 0,001$).

Альбуминурия рассматривается как маркер ухудшения функции почек и предсказатель неблагоприятных исходов заболевания. Обнаружение неселективной протеинурии свидетельствует о серьезных повреждениях почечных структур и способствует прогрессированию нефросклероза. Значение определения уровня альбуминурии велико, поскольку в условиях сохраненной СКФ и отсутствии других проявлений ХБП анализ мочи на альбумин является одним из ранних признаков, позволяющих заподозрить наличие субклинического течения ХБП [188,206].

Таблица 18. Характеристика альбуминурии соответственно стадии ХБП

Стадия ХБП	Альбуминурия мг\сут	Достоверность различий, p
	M(SD)	
ХБП С1	11,64(7,61)	$p < 0,001$
ХБП С2	17,05(10,51)	$p < 0,001$
ХБП С3	30,45(8,57)	$p < 0,001$
ХБП С4-5	45,1(12,67)	$p < 0,001$

Отмечено, что по мере прогрессирования ХБП альбуминурия нарастала и максимальные данные выявлены при ХБП С4-5 стадии, было установлено статистически значимое по сравнению с контрольной группой различие ($p < 0,001$). Выявлена положительная корреляция между NT-proBNP и альбуминурией при ХБП С3 стадии ($r = 0,86$; $p < 0,05$) и ХБП С4-5 стадии ($r = 0,7$; $p < 0,05$) (таблица 20).

В исследовании была представлена полная клиническая характеристика детей на разных стадиях ХБП.

3.2 Оценка продукции NT-proBNP у детей с ХБП

Выявлено, что NT-proBNP, играющий важную роль в поддержании функционирования сердечно-сосудистой системы, обладает кардио- и ренопротективным эффектом, снижая артериальное давление, венозный возврат к сердцу и стимулируя фильтрацию почек. Помимо этого, он снижает активность воспалительных и пролиферативных процессов [30,48,53,231]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для определения роли NT-proBNP в диагностике и оценке ХБП у детей.

По данным литературы сывороточные уровни NT-proBNP могут быть повышены при уровне СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ [188].

Для решения основной задачи нашей работы всем пациентам было проведено исследование содержания уровня NT-proBNP в плазме крови методом ЭХЛА.

Повышение уровня NT-proBNP выявлено в 68,5% случаев у 74 детей с различными стадиями ХБП. При прогрессировании ХБП отмечено нарастание уровня NT-proBNP с 52,6% у детей с ХБП начальной стадией, до 90% у детей с ХБП С4-5 стадии (рисунок 3).

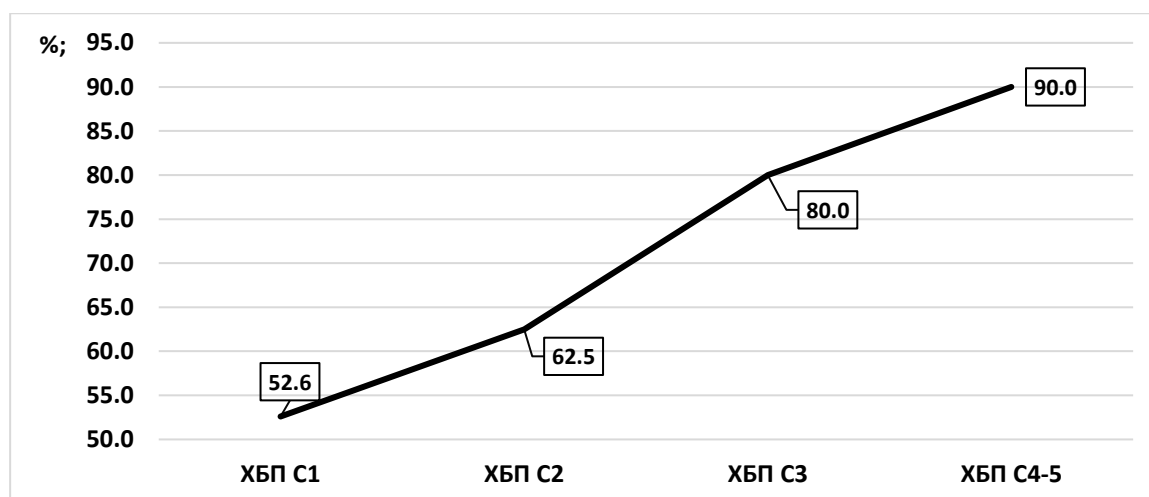


Рисунок 3. Частота гиперпродукции NT-proBNP соответственно стадиям ХБП

Согласно полученным данным, при всех стадиях ХБП концентрация NT-proBNP достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$). Между больными с начальными стадиями ХБП и ХБП С4-5 стадиями выявлены достоверные различия в степени гиперпродукции ($p < 0,0001$) (таблица 19).

Таблица 19. Концентрация NT-proBNP в плазме соответственно стадиям ХБП

Группы и число детей	(NT-proBNP) пг/мл		
	пг/мл.	Достоверность различий (p)	
		С контрольной группой	Между группами
ХБП С1 -I (n=38)	109,5±13,1	<0,001	P I-II >0,05 pI-III, <0,0001
ХБП С2- II (n=50)	111,9±12,3	<0,001	pII-III, <0,0001 P II-IV<0,0001
ХБП С3-III (n= 10)	286,3±84,14	<0,0001	pIII, <0,0001 P II-III <0,0001
ХБП С4-5- IV(n= 10)	2839,09±807,61	<0,0001	P I-IV<0,0001, P III-IV<0,0001
Контрольная (n=30)	37,3±9,3		
Нормативные показатели	<62,0		

Максимальные концентрации NT-proBNP, многократно превышающие показатели при ХБП С1 и С2 стадии, наблюдались у детей с ХБП 4-5 стадии ($p < 0,0001$). Степень повышения уровня NT-proBNP коррелирует со степенью тяжести ХБП (рисунок 4).

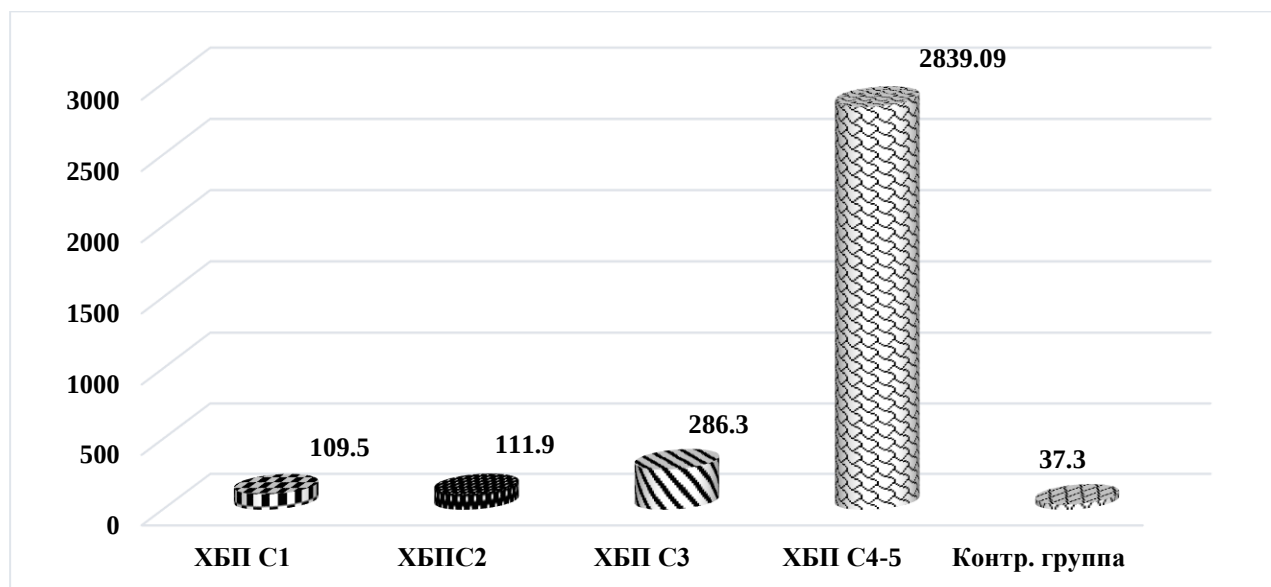


Рисунок 4. Уровень NT-proBNP при ХБП различной степени тяжести (пг\мл)

На данном рисунке показано, что увеличение стадии ХБП сопровождалось статистически значимым повышением уровня NT-proBNP, что подтверждает данные таблицы 19 ($p < 0,0001$).

Данные, полученные при проведении корреляционного анализа NT-proBNP и клинических показателей при у детей с ХБП представлены в таблице 20.

Таблица 20. Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и клинических показателей при ХБП

Признак	ХБП С1		ХБП С2		ХБП С3		ХБП С4-5	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Возраст выявления ХБП	0,04	0,79	0,18	0,14	0,6	<0,05	0,6	<0,05
СКФ, мл\мин	0,58	<0,05	0,25	0,02	0,6	<0,05	0,08	0,40
Альбуминурия, мг\л	0,10	0,49	0,07	0,55	0,86	<0,05	0,7	<0,05

САД, мм рт ст	0,59	0,07	0,08	0,45	0,02	0,86	0,17	0,35
ДАД, мм рт ст	0,05	0,89	0,34	0,40	0,46	0,25	0,04	0,70
Калий, ммоль/л	0,28	0,02	0,29	0,01	0,15	0,32	0,07	0,54
Натрий, ммоль/л	0,02	0,68	0,03	0,33	0,06	0,65	0,15	0,54
Креатинин, мкмоль/л	0,05	0,64	0,08	0,46	0,13	0,25	0,17	0,13
Ренин, мкМЕд\мл	0,6	<0,05	0,45	0,65	0,08	0,17	0,09	0,21
Альдостерон, пг/мл	0,32	0,14	0,29	0,65	0,8	<0,05	0,06	0,17
КДР, мм	0,02	0,87	0,17	0,15	0,20	0,07	0,14	0,21
ФВ, %	0,04	0,33	0,5	<0,05	0,01	0,45	0,09	0,23
ММЛЖ, гр	0,67	0,07	0,02	0,44	0,04	0,71	0,29	0,01
ИММЛЖ (г/м ² ,7)	0,28	0,02	0,29	0,09	0,02	0,86	0,06	0,61
Толщина МЖП	0,01	0,91	0,10	0,39	0,08	0,50	0,25	0,02
Толщина ЗСЛЖ	0,07	0,55	0,59	0,01	0,20	0,06	0,04	0,66

Согласно проведенному анализу, выявлена средней силы положительная корреляция между уровнями NT-proBNP и СКФ выявлена ($r=0,58$; $p<0,05$) при ХБП С1 стадии, и у детей с ХБП 3 стадии ($r=0,6$; $p<0,05$), что указывает на зависимость СКФ от уровня NT-proBNP. Выявленная корреляция, по нашему мнению, представляет собой ключевую характеристику ХБП и может быть использована для оценки её тяжести. Согласно литературным данным, NT-proBNP способствует увеличению СКФ как за счет своего прямого вазодилатирующего воздействия на афферентные артериолы, так и за счет снижения влияния норадреналина [189,190]. Установлена положительная корреляция между NT-proBNP и альбуминурией при ХБП С3 стадии ($r=0,86$; $p<0,05$) и ХБП С4-5 стадии ($r=0,7$; $p<0,05$), указывает на их взаимосвязь с прогрессированием заболевания. Таким образом, чем позднее обнаруживается ХБП, тем хуже прогноз и выше уровень NT-proBNP, что подтверждает положительную корреляцию между возрастом выявления ХБП и NT-proBNP при ХБП С3 стадии и ХБП С4-5 стадии ($r=0,6$; $p<0,05$).

Проведённое нами исследование подтвердило, что уровень NT-proBNP у детей с ХБП коррелирует со стадией болезни и её тяжестью. Увеличение уровня NT-proBNP может быть зафиксировано уже на начальных стадиях ХБП более чем в половине случаев и служит одним из основных факторов для ранней диагностики

прогрессирования почечной дисфункции. Максимальное повышение концентрации NT-proBNP наблюдается у пациентов с терминальными стадиями ХБП. Уровень NT-proBNP отражает тяжесть заболевания, а его увеличение является ранним диагностическим и прогностическим признаком.

3.3 Оценка продукции ренина и альдостерона у детей с ХБП

Основными элементами, способствующими прогрессированию патологии в кардиоренальной системе, являются долгосрочное повышение активности различных компонентов нейроэндокринной системы, в частности симпатoadреналовой системы, эндотелинов и РААС. Активация NUP связана с повышением активности РААС, вследствие гипоперфузии почечной ткани и уменьшения почечного кровотока, развитии ишемии и гипоксии миокарда [29,30,191,192].

Нами проведено изучение активности уровня РААС у обследованных групп детей с ХБП для дальнейшего определения взаимосвязи с уровнем NT-proBNP.

Гиперпродукция одного или обоих гормонов выявлена в 69,4 % случаев у 75 детей с ХБП. Гиперпродукция ренина отмечена в 44,4% случаев у 48 детей с ХБП, альдостерона в 41,6% случаев у 45 детей с ХБП.

При рассмотрении уровня ренина по стадиям ХБП, отмечено его повышение при ХБП С1 стадии в 50% случаев, при ХБП С2 стадии в 52 % случаев, при ХБП С3 стадии в 30% случаев, при ХБП С4-5 стадии гиперпродукции ренина не выявлено. Гиперпродукция альдостерона возрастала в зависимости от тяжести ХБП и составила 29 % при ХБП С1 стадии, 40 % при ХБП С2 стадии, 60 % при ХБП С3 стадии и 80 % при ХБП С-5 стадии. Описанные результаты представлены на рисунке 5.

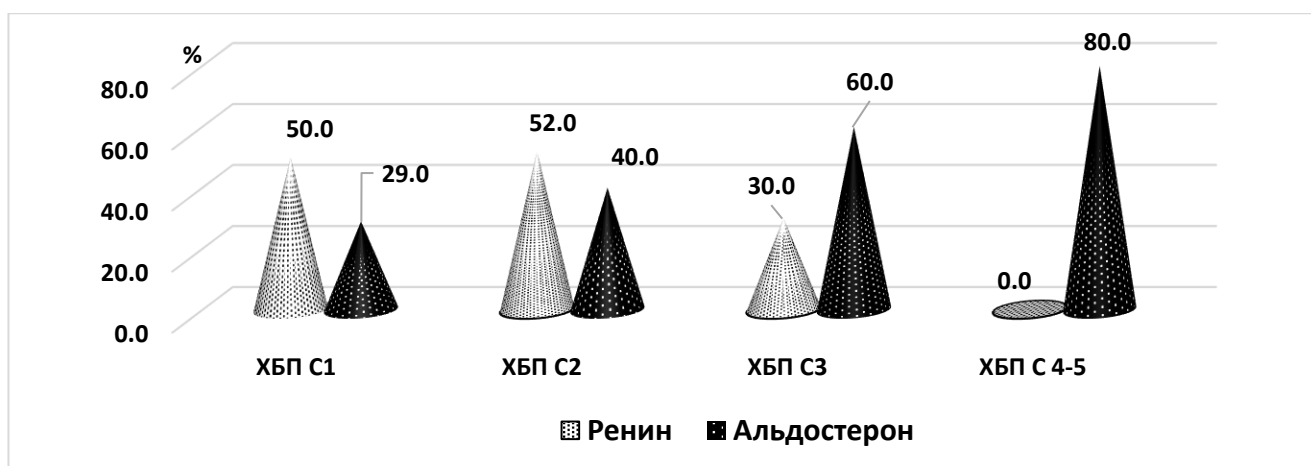


Рисунок 5. Частота гиперпродукции ренина и альдостерона у детей в зависимости от стадии ХБП

На рисунке 6 представлен уровень ренина у детей с ХБП различной степени тяжести.

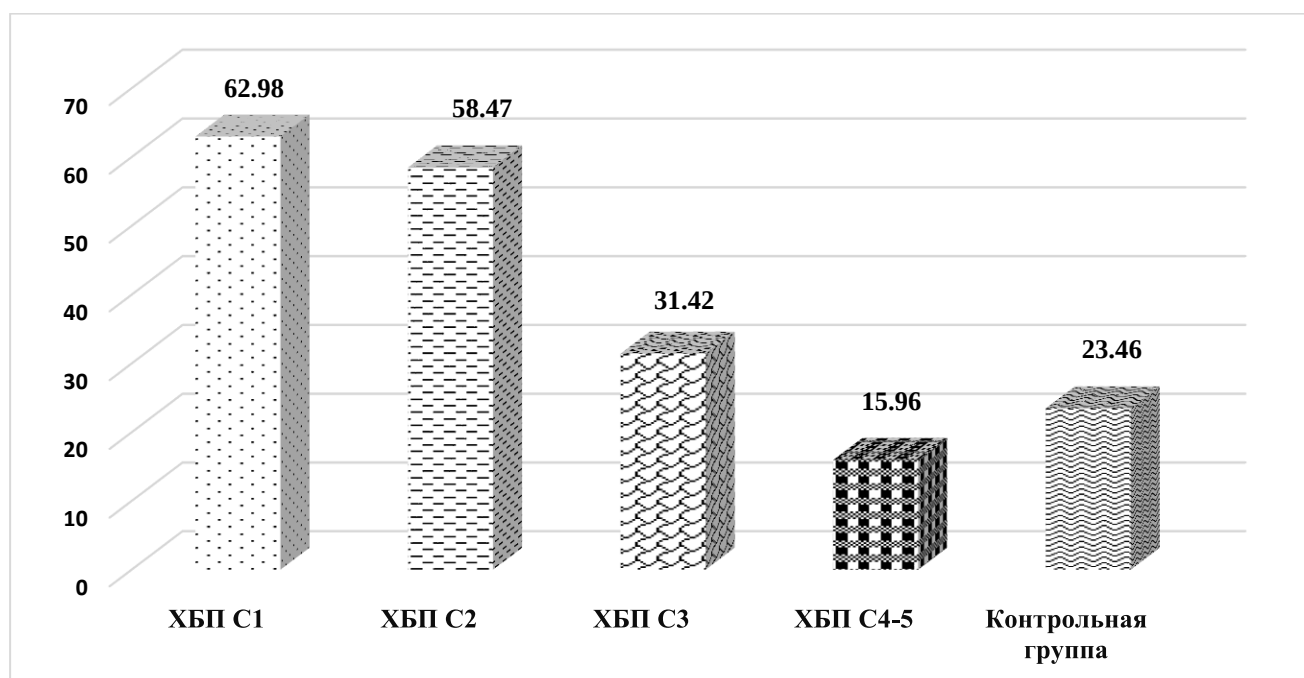


Рисунок 6. Уровень ренина в зависимости от стадии ХБП (мкМЕд\мл)

Повышение концентрации ренина в крови у пациентов с ХБП указывает на ренальную ишемию, которая, будучи элементом общего нарушения микроциркуляции, вызывает кислородное голодание тканей и оксидативный стресс. Главным фактором, провоцирующим активизацию нейрогуморальных механизмов почек, является снижение его кровотока [191,192]. В начале формирования ХБП гиперпродукция ренина является частью компенсаторного

механизма, сохраняющего высокое гломерулярное давление и обеспечивающего адекватную СКФ, однако по мере прогрессирования ХБП усиливаются процессы склероза в паренхиме почек и снижается выработка ренина [15,18,47].

Альдостерон, один из главных гормонов, регулирующих баланс воды и солей в организме, способствует усиленному всасыванию натрия и выведению калия в почечных канальцах как проксимальной, так и дистальной частях [191,192]. Уровень альдостерона в зависимости от стадии ХБП представлен на рисунке 7.

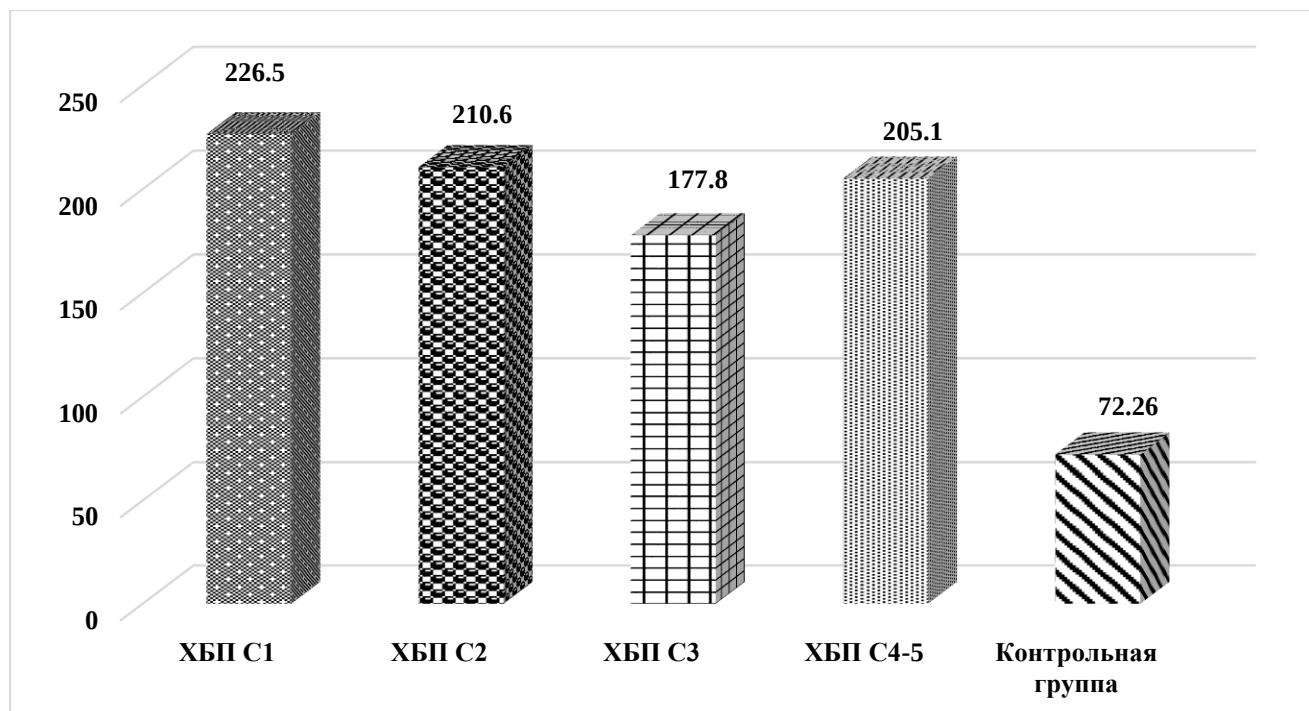


Рисунок 7. Уровень альдостерона в зависимости от стадии ХБП (пг\мл).

В нашем исследовании мы получили данные о нарастании продукции альдостерона по мере возрастания стадии ХБП, что согласуется с представлениями о существенной роли альдостерона в прогрессировании повреждения почечной ткани [29,192].

Нами было проведено сопоставление концентрации уровня ренина и альдостерона у детей с различными стадиями ХБП с контрольной группой и показано различие данных показателей между группами и с группой контроля (таблица 21).

Таблица 21. Концентрация ренина и альдостерона соответственно стадиям ХБП

	Ренин	Альдостерон
--	-------	-------------

Группы и число детей	мкМЕд\мл	Достоверность различий (p)		Пг\мл	Достоверность различий (p)	
		С контрольной группой	Между группами		С контрольной группой	Между группами
ХБП С1-I (n=38)	62,98±9,74	p<0,05	p _{I-IV} <0,01	226,56±38,9	p<0,05	-
ХБП С2-II (n=50)	58,47±7,9	p<0,05	p _{II-IV} <0,01	210,6±22,85	p<0,05	-
ХБП С3-III (n= 10)	31,42±4,68		p _{III-IV} <0,01	177,8±17,4	p<0,05	-
ХБП С4-5-IV(n= 10)	15,96±2,22		p _{I-IV} <0,01, p _{II-IV} <0,01, p _{III-IV} <0,01	205,2±22,9	p<0,05	-
Контрольная (n=30)	23,46±2,1			72,26±4,05		
Нормативные показатели	2,8 - 39,9 (горизонтальное положение)			10-160 (горизонтальное положение)		

Таким образом, при ХБП С1 и ХБП С2 стадиях уровень ренина достоверно выше, нежели в контрольной группе (p<0,05). При ХБП С3 и ХБП С4-5 стадии концентрация ренина у детей не отличается от группы контроля. Достоверные различия выявлены по уровню ренина при ХБП С1 и С4-5, ХБП С2 и С4-5, ХБП С3 и С4-5 стадиях (p<0,01). При всех стадиях ХБП уровень альдостерона достоверно выше чем в контрольной группе (p<0,05). Достоверных различий по уровню альдостерона у детей по стадиям ХБП не выявлено (таблица 21).

Для более тщательного изучения взаимосвязи между ренином и альдостероном у детей с ХБП был выполнен корреляционный анализ с клиническими показателями и представлен в таблицах 22 и 23.

Таблица 22. Результаты корреляционного анализа (Pearson) ренина и клинических показателей при ХБП

Признак	ХБП С1		ХБП С2		ХБП С3		ХБП С4-5	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст выявления ХБП	0,09	0,22	0,28	0,09	0,07	0,44	0,24	0,02
СКФ, мл\мин	0,03	0,47	0,18	0,46	0,6	<0,05	0,07	0,72

Альбуминурия, мг\л	0,19	0,05	0,17	0,01	0,14	0,09	0,03	0,71
САД, мм рт ст	0,5	<0,05	0,09	0,18	0,04	0,44	0,15	0,41
ДАД, мм рт ст	0,11	0,35	0,11	0,31	0,09	0,94	0,29	0,16
Калий, ммоль/л	0,20	0,36	0,14	0,33	0,10	0,33	-0,8	<0,05
Натрий, ммоль/л	0,12	0,17	0,26	0,02	0,17	0,03	0,05	0,89
Креатинин, мкмоль/л	0,5	<0,05	0,03	0,44	0,07	0,79	0,19	0,14
NT-proBNP, пг/мл	0,6	<0,05	0,21	0,05	0,01	0,14	0,31	0,39
Альдостерон, пг/мл	0,5	<0,05	0,21	0,16	0,7	<0,05	0,08	0,60
КДР, мм	0,07	0,53	0,16	0,22	0,21	0,42	0,25	0,06
ФВ, %	0,13	0,44	0,04	0,94	0,07	0,19	0,50	0,05
ММЛЖ, гр	0,16	0,18	0,27	0,05	0,09	0,72	0,09	0,95
ИММЛЖ(г/м ^2,7)	0,02	0,44	0,02	0,77	0,13	0,28	0,07	0,79
Толщина МЖП	0,4	<0,05	0,33	0,57	0,6	<0,01	0,15	0,70
Толщина ЗСЛЖ	0,4	<0,05	0,03	0,13	0,6	<0,01	0,21	0,76

Таблица 23.

Результаты корреляционного анализа (Pearson) альдостерона и клинических показателей при ХБП

Признак	ХБП С1		ХБП С2		ХБП С3		ХБП С4-5	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Возраст выявления ХБП	0,07	0,34	0,01	0,54	0,04	0,36	0,07	0,47
СКФ, мл\мин	0,09	0,79	0,09	0,39	0,18	0,02	0,33	0,43
Альбинурия, мг\л	0,06	0,98	0,03	0,78	0,19	0,01	0,13	0,24
САД, мм рт ст	0,05	0,89	0,07	0,99	0,09	0,49	0,16	0,13
ДАД, мм рт ст	0,13	0,78	0,03	0,58	0,21	0,04	0,20	0,09
Калий, ммоль/л	0,25	0,65	0,05	0,45	0,15	0,19	0,05	0,74
Натрий, ммоль/л	0,14	0,41	0,74	0,21	0,27	0,06	0,04	0,73
Креатинин, мкмоль/л	0,07	0,91	0,04	0,71	0,15	0,19	0,44	0,25
NT-proBNP, пг/мл	0,09	0,24	0,05	0,44	0,24	0,27	0,34	0,42
Ренин, мкМЕ\мл	0,5	<0,05	0,01	0,32	0,7	<0,05	0,07	0,89
КДР, мм	0,07	0,95	0,23	0,17	0,03	0,15	0,05	0,72
ФВ, %	0,12	0,31	0,22	0,05	0,32	0,03	0,02	0,47
ММЛЖ, гр	0,21	0,15	0,6	p<0,01	0,11	0,05	0,03	0,89
ИММЛЖ(г/м ^2,7)	0,18	0,06	0,09	0,15	0,22	0,07	0,01	0,57
Толщина МЖП	0,11	0,09	0,4	<0,05	0,19	0,04	0,02	0,41
Толщина ЗСЛЖ	0,04	0,18	0,4	<0,05	0,16	0,21	0,02	0,41

Анализ выявил положительную корреляцию между уровнем NT-proBNP и ренином ($r = 0,5$; $p < 0,05$) у детей на начальных этапах ХБП, что подтверждает связь между этими показателями и указывает на стимулирующее воздействие РААС.

На стадии ХБП С1 выявлена положительная корреляция между ренином и альдостероном, а также ренином и систолическим артериальным давлением ($r = 0,6$; $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии ангиотензина II и альдостерона на стимуляцию роста фибробластов, гладких мышечных клеток и развитие интерстициального фиброза в почках, а также артериальной гипертензии.

Таким образом, исследования уровней ренина и альдостерона у детей с разными стадиями ХБП показали повышенную продукцию одного или обоих гормонов РААС у большинства пациентов. На ранних стадиях ХБП (С1 и С2) наблюдается увеличение секреции ренина, в то время как на всех стадиях болезни фиксируется повышенное выделение альдостерона. Была подтверждена значимая связь между уровнями NT-proBNP и ренина на ранних этапах и альдостерона на поздних стадиях ХБП.

3.4 Оценка эхо-графических показателей у детей ХБП

Согласно научным трудам, NT-proBNP значим для диагностики сердечной недостаточности и оценки риска её развития [47,193]. Гиперпродукция NT-proBNP содействует ослаблению общей и почечной вазоконстрикции, снижению объема внеклеточной жидкости и натрия, что способствует уменьшению нагрузки на сердце, предотвращает ремоделирование сосудов и миокарда, замедляет склеротические процессы в сердечно-сосудистой системе и почках, оказывает антиишемическое действие и улучшает эндотелиальную функцию. Новые исследования указывают, что почечная дисфункция связана с повышенным риском развития кардиоваскулярных заболеваний и осложнений [212,213,227].

Всем детям для оценки функции сердца с различными стадиями ХБП проведена эхокардиография. В работе проанализированы сердечные параметры используемые для определения наличия ГМЛЖ: ФВ, толщина МЖП, толщина ЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ по площади поверхности тела, ИММЛЖ, индексированный по росту, возведённому в степень 2,7.

Показатели, характеризующие степень гипертрофии миокарда (ФВ левого желудочка, толщина МЖП, толщина ЗСЛЖ, значения ММЛЖ, в том числе и

индексированные показатели), имели общую тенденцию при сравнении групп в зависимости от стадии ХБП (таблица 24). Их значения при ХБП С3 и ХБП С4-5 стадиях были достоверно выше ($p < 0,05$) чем при ранних стадиях ХБП (ХБП С1 и ХБП С2 стадиях).

Таблица 24. Средние показатели эхокардиографии у детей исследуемых групп в зависимости от стадии ХБП

Показатель	ХБП С1 п=38	ХБП С2 п=50	ХБП С3 п=10	ХБП С4-5 п=10
ФВ %	69,88±0,58	68,96±0,65 ⁵	68±1,94	63,1±2,14 ⁴
МЖП	0,37 ³	0,4 ^{1,5}	0,49 ²	0,5 ⁴
ЗСЛЖ	0,38 ³	0,42 ^{1,5}	0,48 ²	0,51 ⁴
ММЛЖ(г)	71,82±5,05 ³	88,33±4,19 ^{1,5}	134,48±12,65 ²	136,84±9,42 ⁴
ИММЛЖ по росту (г/м ^{^2,7})	32,35±1,47 ³	34,96±1,69 ⁵	53,59±7,22 ²	60,62±4,15 ⁴
ИММЛЖ по площади поверхности тела(г/м ^{^2})	65,42±2,88 ³	73,23±3,52 ⁵	112,04±9,99 ²	134,55±6,41 ⁴

Примечание: 1- достоверные различия между ХБП С1 и ХБП С2 стадиях $p < 0,05$; 2- достоверные различия между ХБП С2 и ХБП С3 стадиях $p < 0,05$; 3- достоверные различия между ХБП С1 и ХБП С3 стадиях $p < 0,05$; 4- достоверные различия между ХБП С1 и ХБП С4-5 стадиях $p < 0,05$; 5- достоверные различия между группами ХБП С2 и ХБП С4-5 стадиях $p < 0,05$; ФВ- фракция выброса. МЖП-толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка. ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка. ИММЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка.

По данным таблицы 24 видно, что ММЛЖ и ИММЛЖ увеличивались соответственно тяжести и стадии ХБП и достигали максимальных значений при ХБП С4-5 стадии. Выявлены достоверные различия ММЛЖ при ХБП С1 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С2 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С2 и ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С2 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$). Для ИММЛЖ по росту (г/м^{^2,7}), ИММЛЖ по площади поверхности тела (г/м^{^2}) выявлены достоверные различия между ХБП С2 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С2 и

ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$). Достоверные различия толщины МЖП и ЗСЛЖ выявлены между ХБП С1 и ХБП С2 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С2 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С3 стадиях ($p < 0,05$), ХБП С1 и ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$); ХБП С2 и ХБП С4-5 стадиях ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по фракции выброса в зависимости от стадии ХБП выявлено не было.

Положительная корреляция средней силы отмечена у детей с ХБП С2 стадии между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,5; p < 0,05$) (таблица 20). При ХБП С3 стадии между ренином и толщиной МЖП, толщиной ЗСЛЖ установлена положительная корреляция ($r = 0,6; p < 0,01$) (таблица 22). При ХБП С2 стадии между альдостероном и массой миокарда левого желудочка диагностирована положительная корреляция ($r = 0,6; p < 0,01$) (таблица 23).

Выявленные корреляции, на наш взгляд, являются важнейшей характеристикой кардиоренального континуума при ХБП, демонстрируют участие ренина и альдостерона в формировании кардиоренального синдрома, указывают на кардиопротективные эффекты NT-proBNP. Полученные нами данные показывают, что структурные изменения сердца появляются уже на начальных стадиях ХБП и существенно меняются при прогрессировании стадий ХБП.

3.5 Взаимосвязь NT-proBNP с РААС, АГ и ГМЛЖ у детей с ХБП

NT-proBNP играет значительную роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы за счет кардио- и ренопротективного воздействия, снижения АД и венозного возврата в сердце, увеличения СКФ, подавления реабсорбции натрия и стимуляции натрийуреза и диуреза. NT-proBNP также ингибирует воспалительные и пролиферативные процессы в эндотелии и миокарде, уменьшает влияние симпатической нервной системы на сердце и сосуды, подавляет активность цитокинов, РААС, матриксных металлопротеиназ и факторов роста [47,48].

Активизация NT-proBNP происходит в условиях сниженного кровоснабжения органов и уменьшения почечного кровотока, что приводит к

возрастанию активности местных и/или циркулирующих нейроэндокринных систем, преимущественно РААС [42,47].

Гиперпродукция NT-proBNP была диагностирована у 68,5% пациентов, в то время как увеличение продукции ренина и/или альдостерона было отмечено у 69,4%. Взаимосвязь между частотой гиперпродукции NT-proBNP и активацией РААС, частотой АГ и ГМЛЖ в зависимости от стадии ХБП была представлена на рисунке 8.

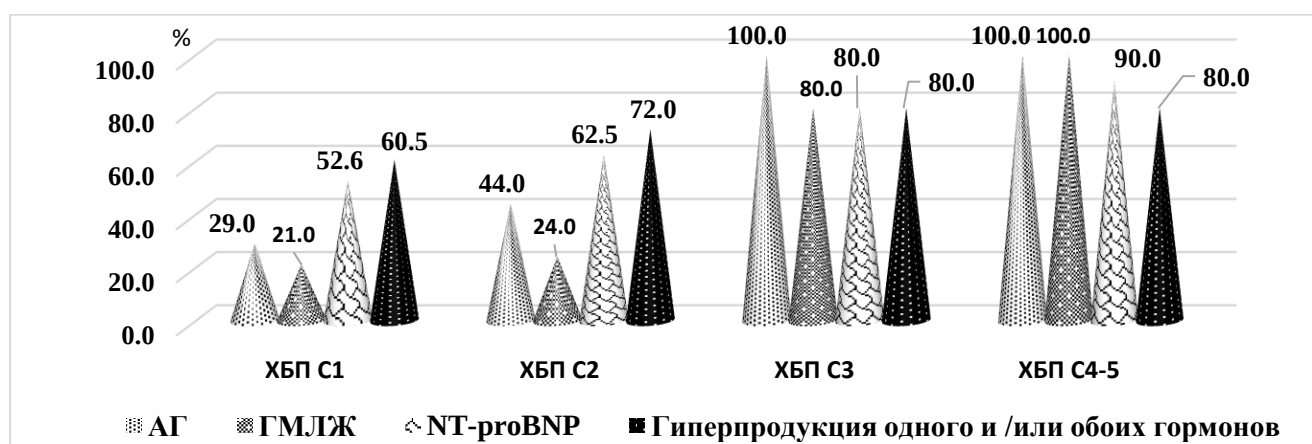


Рисунок 8. Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС, АГ, ГМЛЖ соответственно группам

Как следует из рисунка 8, при прогрессировании ХБП, манифестации АГ, формировании ГМЛЖ прогрессивно нарастает активность РААС и происходит увеличение концентрации NT-proBNP.

Ренин занимает ключевое место в РААС, действуя как вазоконстриктор, и вызывает удержание натрия и воды, что происходит непосредственно или опосредованно через альдостерон [22,23, 43,191,215].

У пациентов, страдающих АГ и ГМЛЖ наблюдается отрицательная корреляция между уровнем NT-proBNP и содержанием натрия в крови ($r = -0,6$; $p < 0,05$).

При ХБП С1 стадии зафиксирована положительная корреляция NT-proBNP и ренина ($r = 0,6$; $p < 0,05$), тогда как при ХБП С3 стадии положительная корреляция установлена между NT-proBNP и альдостероном ($r = 0,8$; $p < 0,05$). Эти данные

позволяют предположить, что увеличение уровня NT-proBNP в некоторой степени компенсирует активацию синтеза ренина и альдостерона, противодействуя сужению сосудов и задержке натрия в организме. Следовательно, повышение NT-proBNP можно рассматривать как важный защитный механизм в развитии АГ, ГМЛЖ и прогрессировании ХБП.

Стоит отметить, что у 75,5% детей с АГ (40 пациентов) отмечена гиперпродукция NT-proBNP, и в 70,0% этих случаев (у 37 детей) зафиксировано увеличение уровня одного или обоих гормонов РААС. А при ГМЛЖ в 81,6% случаев (у 31 ребенка) обнаружена гиперпродукция NT-proBNP, причем у 29 детей (76,3%) выявлено повышение уровня ренина и/или альдостерона (рисунок 9).

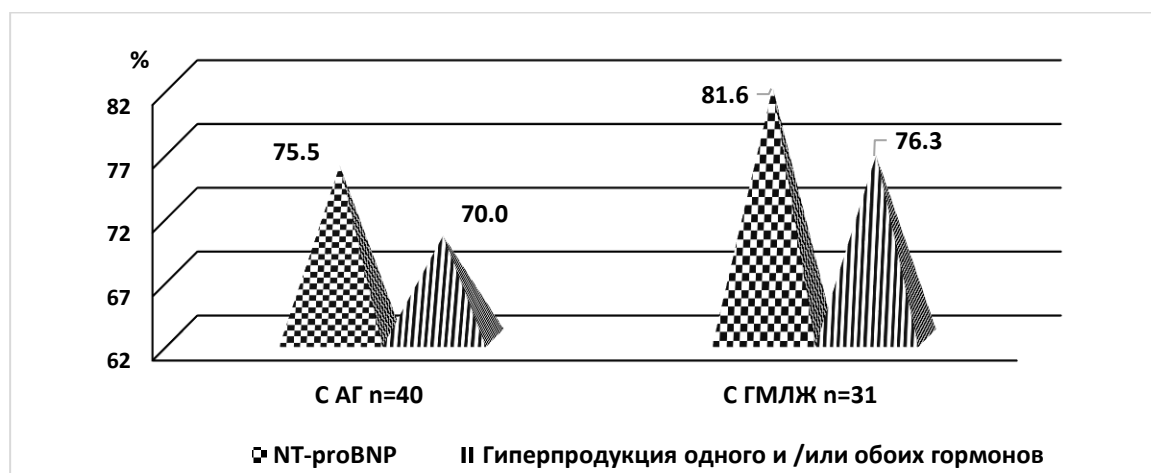


Рисунок 9. Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС с АГ и ГМЛЖ соответственно группам

Вместе с тем у 28 детей без АГ в 51% случаев выявлено повышение уровня NT-proBNP, у 15 из них (53,6%) гиперпродукция одного или обоих гормонов. У 37 детей без ГМЛЖ повышение NT-proBNP отмечено у 52,8% больных, у 20 из них (54,0%) гиперпродукция одного или обоих гормонов (рисунок 10).

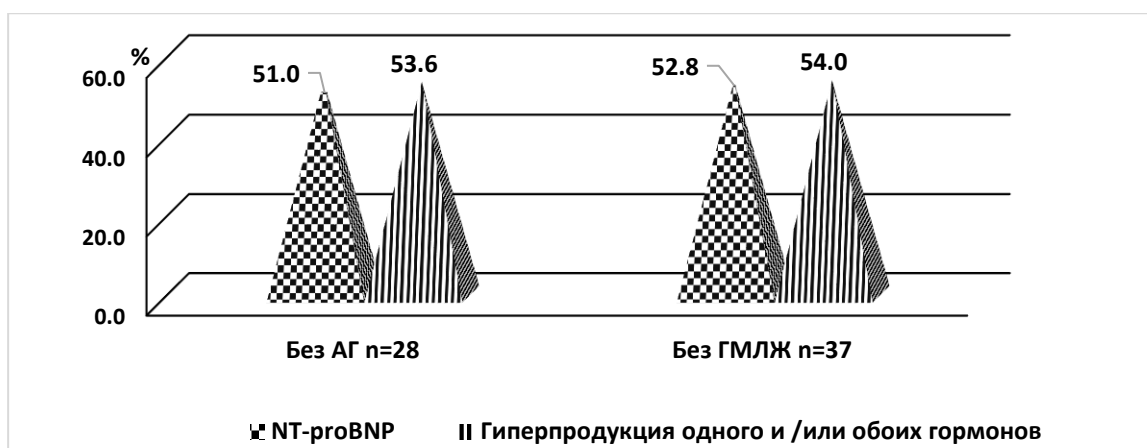


Рисунок 10. Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС без АГ и без ГМЛЖ соответственно группам

Результаты нашего исследования требуют пристального внимания и объясняются долговременным сохранением механизмов регулирования артериального давления на системном уровне, синтезом простагландинов, активацией кининовой системы и гиперпродукцией NT-proBNP, а также его защитными свойствами.

Согласно данным литературы, увеличение уровня NT-proBNP может быть зафиксировано в крови до появления клинико-инструментальных признаков сердечной недостаточности [197, 198, 199]. Нами получены данные, что в 51% случаев без АГ и 52,8 % случаев без ГМЛЖ уже имеется повышение уровня NT-proBNP (рисунок 10).

Таким образом нами получены важные данные о ключевой роли NT-proBNP в кардиоренальном континууме и его кардиопротективных действиях. Корреляционный анализ подтвердил защитные функции NT-proBNP. У больных с АГ средней силы положительная корреляция отмечена между уровнями NT-proBNP и ренина ($r=0,5$; $p<0,05$).

Для анализа взаимосвязи между NT-proBNP, ренином и альдостероном в развитии АГ и ГМЛЖ у пациентов с ХБП были исследованы концентрации этих компонентов. Обнаружено, что у пациентов с указанными признаками ренин присутствует в значительно более высоких концентрациях-таблицы 25 и 26.

Таблица 25. Концентрация NT-proBNP, ренина и альдостерона у детей с наличием и отсутствием АГ

Показатели	АГ		Контрольная группа (n=30)
	Наличие (n=53)	Отсутствие (n=55)	
Ренин (мкМЕд/мл)	48,7±6,5*	46,1±8,1	23,46±2,1
Альдостерон (пг/мл)	217,1±17,8*	207,3±30,0	72,26±4,05
NT-proBNP (пг/мл)	758,2±241,3 * ¹⁾	108,8± 12,9	35,1±9,3

Примечание: достоверность различий: с данными контрольной группы *p<0,05, между больными с наличием и отсутствием АГ ¹⁾ p<0,05.

Таблица 26. Концентрация NT-proBNP, ренина и альдостерона у детей с наличием и отсутствием ГМЛЖ

Показатели	ГМЛЖ		Контрольная группа (n=30)
	Наличие (n=38)	Отсутствие (n=70)	
Ренин (мкМЕд/мл)	44,3±1,1*	40,5±0,3	23,46±2,1
Альдостерон (пг/мл)	211,8±15*	205,3±25	72,26±4,05
NT-proBNP (пг/мл)	1247±287,7 * ¹⁾	107,86± 11,5	35,1±9,3

Примечание: достоверность различий: с данными контрольной группы *p<0,05, между больными с наличием и отсутствием ГМЛЖ ¹⁾ p<0,05.

Максимальные концентрации NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдались у детей с АГ и ГМЛЖ. Между больными с наличием и отсутствием признака выявлены достоверные различия в степени гиперпродукции (p<0,05).

Таблица 27. Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и клинических показателей при ХБП с наличием АГ

Признак	r	p
Возраст выявления ХБП	0,4	<0,005
СКФ, мл\мин	-0,6	<0,005
Альбуминурия, мг\л	0,6	<0,005
САД, мм рт ст	0,4	<0,005
ДАД, мм рт ст	0,3	<0,005
Калий, ммоль/л	0,04	0,74
Натрий, ммоль/л	0,31	0,88
Креатинин, мкмоль/л	0,5	<0,005
Ренин, мкМЕд\мл	0,5	<0,005

Альдостерон, пг/мл	0,23	0,35
КДР, мм	0,17	0,91
ФВ, %	0,06	0,44
ММЛЖ, гр	0,4	<0,005
ИММЛЖ(г/м ^2,7)	0,6	<0,005
Толщина МЖП	0,3	<0,005
Толщина ЗСЛЖ	0,4	<0,005

Корреляционный анализ подтвердил зависимость между уровнем NT-proBNP и наличием системной АГ. Так у больных с АГ средней силы положительная корреляция отмечена между уровнями NT-proBNP и ренина ($r=0,5$; $p<0,05$), что подтверждает сложные механизмы регуляции АД и участие в ней NUP.

Таблица 28. Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и клинических показателей при ХБП с наличием ГМЛЖ

Признак	г	р
Возраст выявления ХБП	0,5	<0,005
СКФ, мл\мин	-0,7	<0,005
Альбуминурия, мг\л	0,6	<0,005
САД, мм рт ст	0,4	<0,005
ДАД, мм рт ст	0,4	<0,005
Калий, ммоль/л	0,3	<0,005
Натрий, ммоль/л	0,3	<0,005
Креатинин, мкмоль/л	0,6	<0,005
Ренин, мкМЕд\мл	0,5	<0,005
Альдостерон, пг/мл	0,03	0,44
КДР, мм	0,19	0,21
ФВ, %	-0,3	<0,005
ММЛЖ, гр	0,6	<0,005
ИММЛЖ(г/м ^2,7)	0,5	<0,005
Толщина МЖП	0,44	0,37
Толщина ЗСЛЖ	0,76	0,91

Участие гормонов РААС и NT-proBNP в формировании АГ и ГМЛЖ доказывает и логит-регрессивный анализ, проведенный в таблице 29.

Таблица 29. Нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием оценки влияния NT-proBNP, ренина и альдостерона на вероятность наличия АГ и ГМЛЖ

Показатель и уравнения регрессии	Constant a B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	p
АГ						
NT-proBNP	12,44	-14,8 / 0,22	0,0 / 1,3	0,0 / 126	68	<0,01
ренина	-79,4	26,4 / 0,38	0,0 / 1,41	0,01 / 44,5	55	<0,05
альдостерон	44,3	12,6 / 0,08	2,4 / 0,94	4,22 / 320	49	<0,05
ренина и /или альдостерон	23,1	1,88 / 0,004	0,54 / 0,88	267 / 0,01	64	<0,01
ГМЛЖ						
NT-proBNP	52,9	-12,8 / -0,18	0,0 / 1,4	0,0 / 184	66	<0,05
ренин	40,0	-44,2 / 0,16	0,0 / 1,12	0,0 / 0,17	36	<0,05
альдостерон	43,12	0,55 / 0,01	2,12 / 0,52	23,9 / 0,44	22	<0,05
ренина и/или альдостерон	-14,6	6,8 / -1,4	1,4 / 0,19	315 / 0,6	49	>0,05

Как видно из таблицы 29, на наличие АГ и в формировании ГМЛЖ оказывают влияние уровни NT-proBNP и компонентов РААС.

Согласно проведенному исследованию выявлено, что повышенный уровень NT-proBNP фиксируется раньше, чем становятся очевидными клинико-инструментальные проявления дисфункции сердца, что имеет важное значение для выявления ранних признаков сердечно-сосудистых осложнений, оценки прогноза и разработки нефропротективной терапии у детей. Исследование позволило сформулировать выводы и разработать практические рекомендации.

Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая болезнь почек-является медицинской и социально значимой проблемой в современном мире. Актуальность исследования обусловлена широким распространением почечных заболеваний среди населения, серьезным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, высокой смертностью и необходимостью применения затратных методов лечения, таких как ЗПТ [245].

Важной и самостоятельной причиной ускоренного появления изменений кардиоваскулярной системы и формирования кардиоренального синдрома является снижение функции почек, что способствует актуальности раннего выявления кардиальных изменений при ХБП для оценки риска, выработки алгоритма и тактики ведения пациентов [22,23].

В поддержании нормального функционирования и представления сердечно-сосудистой системы в целом, обеспечивая кардио- и ренопротективный эффект, отражая миокардиальный стресс вне зависимости от причины является уровень NUP [47,48,49]. Взаимосвязь NUP с функциональным состоянием почек в детской популяции представляет значимый интерес.

Целью нашего исследования было изучение уровня NT-proBNP у детей с ХБП, вызванной врожденной и наследственной патологией, в зависимости от стадии заболевания и наличия сердечно-сосудистых осложнений, а также оценка значимости этого показателя.

В рамках нашего исследования был проведен анализ уровня NT-proBNP, учитывая его свойства: высокая концентрация в крови из-за большого молекулярного веса, что облегчает его обнаружение на ранних этапах нарушения функции миокарда и диастолической дисфункции; стабильность и длительный период полувыведения, а также нечувствительность к циркадным ритмам благодаря времени полувыведения от 1 до 2 часов [44,45,46].

В проспективное исследование были включены 108 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней с различными стадиями ХБП на фоне врожденной и наследственной патологии. В соответствии с клиническими рекомендациями по

ХБП у детей, все участники были разделены на группы, соответствующие стадиям заболевания [246].

Согласно данным нашего исследования основной причиной развития ХБП у обследованных групп детей явились ВПР ОМС -78,8%, наследственная патология составила 21,2%. Нами показано, что структура причин ХБП меняется при прогрессировании заболевания, на ранних стадиях ХБП наследственная патология составляет лишь 18,4%, на поздних диагностируется в 2,2 чаще (40%).

При анализе полового состава выявлено преобладание мальчиков (1,2:1) (табл.11), средний возраст пациентов составил $10,5 \pm 0,8$.

Для выявления наличия АГ и ГМЛЖ всем детям проведено СМАД и ЭХО КГ. АГ диагностирована в 49 % случаев у 53 детей, ГМЛЖ у 38 детей в 35,2% случаев. Имелась тенденция нарастания частоты сердечно-сосудистых осложнений (АГ и ГМЛЖ) по мере прогрессирования стадий ХБП.

Для детей с начальными и прогрессирующими стадиями ХБП были проанализированы семейный анамнез, соматическое состояние матери до беременности и неблагоприятные факторы, воздействующие во время беременности. Высокий процент заболеваемости почек у матерей (45,5% - 54,0%) подтверждает значимость наследственного фактора и указывает на возможное существование иммунологических механизмов взаимодействия между организмами матери и плода в процессе органогенеза.

Проведенный анализ частоты сопутствующих заболеваний у детей с ХБП показал, что ведущее место занимает патология верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Пациенты обследованы в фазе стойкой ремиссии, для частоты исследования исключения влияния на уровень NT-proBNP.

Доказанным высокочувствительным маркером прогностически неблагоприятных изменений в почках является микроальбуминурия. Нами показано, что по мере прогрессирования ХБП альбуминурия нарастала и максимальные данные выявлены при ХБП С4-5 стадии. Выявлена положительная

корреляция между NT-proBNP и альбуминурией при ХБП С3 стадии ($r=0,86$; $p<0,05$).

У всех обследуемых групп детей для решения поставленных задач определен уровень NT-proBNP в плазме крови. Повышенная продукция NT-proBNP выявлена нами в 68,5% у 74 больных. Отмечено нарастание уровня NT-proBNP при прогрессировании ХБП с 52,6% у детей с ХБП начальной стадией, до 90% у детей с ХБП С4-5 стадии. Концентрация NT-proBNP при всех стадиях ХБП оказалась выше в сравнении с группой контроля (таблица 19). Достоверные различия в степени гиперпродукции выявлены между больными с начальными и терминальными стадиями ХБП ($p<0,0001$).

Максимальные концентрации NT-proBNP, значительно превышающие показатели при ХБП С1 и С2 стадии, наблюдались у детей с ХБП 4-5 стадии. Степень повышения уровня NT-proBNP коррелировала со степенью тяжести ХБП (рисунок 4). Между уровнями NT-proBNP и СКФ выявлена средней силы положительная корреляция ($r=0,58$; $p<0,05$) при ХБП С1 стадии и у детей с ХБП 3 стадии ($r=0,6$; $p<0,05$), что указывает на зависимость СКФ от уровня NT-proBNP и может быть использована для оценки тяжести ХБП.

Значимым компонентом, принимающим участие в формировании вторичных осложнений и их прогрессировании при ХБП является РААС. В нашем исследовании показано, что стимуляция продукции ренина и/или альдостерона имеется у 69,4% больных с ХБП. Гиперпродукция ренина отмечена в 44,4% случаев у 48 детей, альдостерона в 41,6% случаев у 45 детей с ХБП.

Выявлено, что при ХБП С1 и ХБП С2 стадиях уровень ренина достоверно выше, нежели в контрольной группе ($p<0,05$) (таблица 21). На начальных этапах формирования ХБП гиперпродукция ренина является частью компенсаторного механизма, поддерживающего высокое гломерулярное давление и обеспечивающего адекватную СКФ, тогда как NT-proBNP подавляя активность РААС играет важную роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы, обеспечивая кардио-, васкуло- и ренопротекцию,

[200]. При всех стадиях ХБП у обследуемых групп детей уровень альдостерона оказался достоверно выше чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (таблица 21). Нарастание продукции альдостерона по мере возрастания стадии ХБП, согласуется с представлениями о существенной роли альдостерона в прогрессировании повреждения почечной ткани [29,192]. Выявлена достоверная связь между уровнем NT-proBNP и ренином на ранних стадиях, альдостероном на поздних стадиях ХБП ($p < 0,05$).

В литературе имеется множество данных подтверждающих, что повышенный уровень NT-proBNP в плазме крови фиксируется раньше, чем появляются клинко-инструментальные признаки сердечной дисфункции. Определение уровня NT-proBNP становится более чувствительным, чем эхокардиографическое исследование и практически незаменимо для диагностики ранних проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы [35,41,43,45]. Повышенная секреция NT-proBNP препятствует изменению строения сосудов и миокарда, уменьшает процессы склероза в сердечно-сосудистой системе и почках, оказывает антиишемическое действие и улучшает эндотелиальную функцию [213].

Для характеристики кардиоренального континуума при ХБП у обследуемых групп детей была проведена ЭХО КГ и оценка основных показателей сердечной функции. Показатели, характеризующие степень гипертрофии миокарда (фракция выброса левого желудочка, толщина МЖП, толщина ЗСЛЖ, значения ММЛЖ, в том числе и индексированные показатели), имели общую тенденцию при сравнении групп в зависимости от стадии ХБП (таблица 24). Их значения при ХБП С3 и ХБП С4-5 стадиях были достоверно выше ($p < 0,05$) чем при ранних стадиях ХБП (ХБП С1 и ХБП С2 стадиях). Положительная корреляция средней силы отмечена у детей с ХБП С2 стадии между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка ($r=0,5$; $p < 0,05$) (таблица 20). При ХБП С3 стадии между ренином и толщиной МЖП, толщиной ЗСЛЖ установлена положительная корреляция ($r = 0,6$; $p < 0,01$) (таблица 22). При ХБП С2 стадии между альдостероном и массой миокарда левого желудочка диагностирована

положительная корреляция ($r=0,6$; $p<0,01$) (таблица 23). Выявленные корреляции подтверждают участие ренина и альдостерона в формировании кардиоренального синдрома и указывают на кардиопротективные эффекты NT-proBNP.

Повышение активности локальных и/или циркулирующих нейрогуморальных систем, прежде всего РААС, приводит к активации NT-proBNP [42,47]. Для исследования связи ренина и альдостерона с развитием АГ у больных с ХБП изучены их концентрации и установлено, что у пациентов с АГ, регистрируются более высокие концентрации гормонов, что согласуется с представлениями большинства исследователей об их участии в механизмах формирования АГ. Гиперпродукция NT-proBNP диагностирована у 68,5% больных, а стимуляция продукции ренина и/или альдостерона установлена у 69,4%. Отмечено, что при прогрессировании ХБП, манифестации АГ прогрессивно нарастает активность РААС и происходит увеличение концентрации NT-proBNP. В нашем исследовании у пациентов с АГ NT-proBNP выявлен достоверно в более высокой концентрации.

Выявленные положительные корреляции NT-proBNP и ренина ($r= 0,6$; $p<0,05$) при ХБП С1 стадии и при ХБП С3 стадии между NT-proBNP и альдостероном ($r= 0,8$; $p<0,05$) позволяют предполагать, что увеличение выработки NT-proBNP частично компенсирует увеличение выработки ренина и альдостерона, препятствуя вазоконстрикции и задержки натрия и является важным протекторным механизмом формирования АГ, ГМЛЖ и прогрессирования стадии ХБП. При ХБП С1 стадии между ренином и альдостероном, ренином и систолическим АД диагностирована положительная корреляция ($r =0,6$; $p<0,05$), что показывает участие ангиотензина II и альдостерона в стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток, фибробластов, развитии клеточного фиброза в почках и формированию АГ.

Нами выявлено, что у 75,5% детей с наличием АГ (40 пациентов) отмечена гиперпродукция NT-proBNP, из них в 70,0% случаев (37 детей) диагностировано повышение уровня одного или обоих гормонов РААС. У детей с наличием ГМЛЖ

в 81,6% случаев (31 ребенок) отмечена гиперпродукция NT-proBNP, из них у 29 детей (76,3%) установлено повышение уровня ренина и/или альдостерона (рисунок 7).

Вместе с тем получены данные, что у 28 детей без АГ в 51% случаев выявлено повышение уровня NT-proBNP, у 15 из них (53,6%) гиперпродукция одного или обоих гормонов. У 37 детей без ГМЛЖ повышение NT-proBNP отмечено у 52,8% больных, у 20 из них (54,0%) гиперпродукция одного или обоих гормонов (рисунок 8). Повышение уровня NT-proBNP у детей без АГ и без ГМЛЖ можно объяснить продолжительной сохранностью механизмов регуляции АД на системном уровне, активацией кининовой системы и синтеза простагландинов и его протективными действиями.

Для установления связи между NT-proBNP, ренином и альдостероном с развитием АГ и ГМЛЖ у пациентов с ХБП была проведена оценка концентрации этих гормонов. Результаты показали, что максимальные уровни NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдаются у детей с АГ и ГМЛЖ, при этом между группами с наличием и отсутствием данных признаков установлены статистически значимые различия в степени гиперпродукции ($p < 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил зависимость между уровнем NT-proBNP и наличием системной АГ. Так у больных с АГ средней силы положительная корреляция отмечена между уровнями NT-proBNP и ренина ($r = 0,5$; $p < 0,05$), что подтверждает сложные механизмы регуляции АД и участие в ней NT-proBNP.

Результаты исследования показывают, что повышенный уровень NT-proBNP отмечается раньше, чем заметны клинико-инструментальные признаки миокардиальной дисфункции. Этот показатель имеет важное значение для ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, для оценки прогноза и обоснования ренопротективной терапии при ХБП у детей.

Исследование показало, что измерение уровня NT-proBNP у детей на ранних стадиях ХБП может служить инструментом для замедления прогрессирования заболевания и ухудшения состояния.

ВЫВОДЫ

1. Повышенная продукция NT-proBNP выявлена в 68,5% у 74 детей с хронической болезнью почек. Отмечено нарастание уровня NT-proBNP при прогрессировании ХПБ с 52,6% у детей с ХБП начальной стадией, до 90% у детей с ХБП С4-5 стадии. На всех этапах ХБП у детей концентрация NT-proBNP значительно превышает показатели здоровых сверстников ($p < 0,001$). Достоверные различия в степени гиперпродукции выявлены между больными с начальными и терминальными стадиями ХБП ($p < 0,0001$). Уже на начальной стадии ХБП С1 отмечается увеличение NT-proBNP, что является ранним маркером наличия заболевания, и его уровень коррелирует с тяжестью ХБП, достигая максимума на стадиях С4-5.

2. Повышение уровней гормонов системы ренин-ангиотензин-альдостерон предшествует активации NT-proBNP. При изучении уровня ренина и альдостерона выявило, что стимуляция продукции ренина и/или альдостерона имеется у 69,4% детей с ХБП. Гиперпродукция ренина отмечена в 44,4% случаев у 48 детей, альдостерона в 41,6% случаев у 45 детей с ХБП. Выявлено, что при ХБП С1 и ХБП С2 стадиях уровень ренина достоверно выше, нежели в контрольной группе ($p < 0,05$). При всех стадиях ХБП у обследуемых групп детей уровень альдостерона оказался достоверно выше чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Выявлена достоверная связь между уровнем NT-proBNP и ренином на ранних стадиях, альдостероном на поздних стадиях ХБП ($p < 0,05$).

3. Для изучения структурно-функциональных изменений миокарда при ХБП у обследуемых групп детей была проведена оценка показателей, характеризующих гипертрофию миокарда левого желудочка. Значения ММЛЖ, ИММЛЖ при ХБП С3 и ХБП С4-5 стадиях были достоверно выше ($p < 0,05$) чем при ранних стадиях ХБП (ХБП С1 и ХБП С2 стадиях). Положительные корреляции выявлены у детей с ХБП С2 стадии между концентрацией NT-proBNP и фракцией выброса левого желудочка ($r = 0,5$; $p < 0,05$), при ХБП С3 стадии между ренином и толщиной МЖП и ЗСЛЖ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), при ХБП С2 стадии между альдостероном и массой

миокарда левого желудочка ($r=0,6$; $p<0,01$). Структурные изменения сердца появляются уже на начальных стадиях ХБП и существенно меняются при прогрессировании стадий ХБП. Выявлены достоверные различия показателей: ММЛЖ, ИММЛЖ, толщины МЖП и ЗСЛЖ у детей между начальными поздними стадиями ХБП ($p<0,01$).

4. Концентрация NT-proBNP зависит от наличия АГ и ГМЛЖ, а его измерение значимо для раннего выявления кардиоренального синдрома. У 75,5% детей с АГ отмечена гиперпродукция NT-proBNP, и в 70,0% этих случаев увеличение уровня одного или обоих гормонов РААС. При ГМЛЖ в 81,6% случаев обнаружена гиперпродукция NT-proBNP, причем у 76,3% выявлено повышение уровня ренина и/или альдостерона. В 51% случаев у детей без АГ выявлено повышение уровня NT-proBNP, у 53,6% из них гиперпродукция одного или обоих гормонов. У 52,8% детей без ГМЛЖ повышен NT-proBNP и у 54% из них гиперпродукция одного или обоих гормонов. Максимальные уровни NT-proBNP, ренина и альдостерона наблюдаются у детей с АГ и ГМЛЖ, при этом между группами с наличием и отсутствием данных признаков установлены статистически значимые различия в степени гиперпродукции ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для уточнения стадии ХБП у детей рекомендуется проведение анализов на NT-proBNP, ренин и альдостерон в крови, что способствует более точной диагностике.

2. Комбинирование измерений концентрации NT-proBNP с ЭХО-КГ является обоснованным для оценки риска развития кардиоренального синдрома на ранних этапах ХБП и прогнозирования дальнейшего течения болезни.

3. Высокие уровни NT-proBNP, ренина и альдостерона у больных с ХБП могут служить обоснованием ренопротективной терапии у детей с ХБП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ- артериальная гипертензия
АД- артериальное давление
АДПП-аутосомно-доминантный поликистоз почек
ВПР ОМС- врожденные пороки развития органов мочевой системы
ГМЛЖ- гипертрофия миокарда левого желудочка
ЖКТ- желудочно-кишечный тракт
ЗПТ- заместительная почечная терапия
ЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка
ИММЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка
ИМС- инфекция мочевой системы
ИФА- иммуноферментный анализ
КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
МЖП - толщина межжелудочковой перегородки
ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка
ОАП- открытый артериальный проток
ОМС- органы мочевой системы
ОПП- острое повреждение почек
РААС- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СКФ- скорость клубочковой фильтрации
СМАД- суточное мониторирование артериального давления
тХПН- терминальная хроническая почечная недостаточность
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФВ- фракция выброса
ХБП- хроническая болезнь почек
ХПН- хроническая почечная недостаточность
ХСН- хроническая сердечная недостаточность
цАМФ- циклический аденозинмонофосфат
цГМФ-циклический гуанозинмонофосфат

ЭДТА- этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭХЛА- электрохемилюминесцентный анализ
ANP- предсердный натрийуретический пептид
BNP- мозговой натрийуретический пептид
CAKUT - congenital anomalies kidney and urinary tract
CNP- C-тип натрийуретического пептида
DNP- D-тип натрийуретического пептида
DMSA- димеркаптосукциновая кислота
NAPRTCS -North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
NUP- натрийуретические пептиды
NT- proBNP- N- терминальный пропептид натрийуретического гормона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хроническая болезнь почек (ХБП)/Клинические рекомендации//- 2023.- С.12-22.
2. Е.М. Шилов/ Нефрология. Клинические рекомендации // под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской – Москва- ГЭОТАР-Медиа.-2016. – С.816.
3. Levey A.S. et al. / Nomenclature for kidney function and disease: report of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference// Kidney International. -2020.-97.-P.1117–1129.
4. Norbert H Lameire, Adeera Levin, John A Kellum , Michael Cheung , Michel Jadoul , Wolfgang C Winkelmayer , Paul E Stevens ; Conference Participants/ Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference// Practice Guideline Kidney Int- 2021.-100(3).-P.516-526.
5. Csaba P. Kovesdy/ Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022// Kidney International Supplements-2022. -12.- P. 7–11.
6. Deidra C. Crews, Aminu K. Bello and Gamal Saadi /For the World Kidney Day Steering Committee Burden, access, and disparities in kidney disease// Nephrology (Saint-Petersburg)- 2019.-23 (2).- P.9-17 (In Rus.).
7. С.В. Байко /Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика // Нефрология и диализ- 2020.- 22(1).-С.53-70.
8. С.А. Чеснокова, А.А.Вялкова / Предикторы и ранняя диагностика хронической болезни почек у детей//Практическая медицина- 2022.-Т. 20-№ 5.-С. 61-67.
9. А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова, С.В. Плотникова/ Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей// Нефрология- 2019.- 23 (приложение 1): 135.
- 10.А.А. Вялкова, И.В. Зорин, С.А. Чеснокова, С.В. Плотникова/ Хроническая болезнь почек у детей// Нефрология- 2019.- Том 23.- №5.- С. 29–46.

11. Д.В. Печуров, В.А. Полканова, Е.Н. Воронина, Г.Ю. Порецкова/ Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей: проблемы и решения// Практическая медицина- 2022.- Т. 20.- № 1.-С. 14-20.
12. Murugaparthi V, Gupta IR. / A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT)// Clin J Am Soc Nephrol. -2020.-15(5).- P.723-731.
13. Е.В. Сафина, В.Л. Зеленцова, О.И. Мышинская, Ю.В. Милорадова/ Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ-синдромом у детей раннего возраста// Российский педиатрический журнал- 2020.- 1 (3).-С. 24–32.
14. М.М. Батюшин/ Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии- 2020.-16(6).- С.938-947.
15. И.Г. Никитин [и др.] /Хроническая болезнь почек: учебное пособие // М.: РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – 2019.-С. 136.
16. М.А. Даминова/ Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования// Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9.- вып. 2 - С.36-41.
17. И.А. Каримджанов, Г.Х. Исканова, Н.А.Исраилова/ Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии//Нефрология. -2019.- 23 (5).-С. 47–55.
18. М.Е. Аксенова/ Механизмы развития кардиоваскулярной патологии при хронических болезнях почек// Практическая медицина.- 2018.-Том 16.- № 8.- С. 21-26.
19. А.О. Иванов, А.Н. Шишкин/ Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.- 2018.- Т. 13.- Вып. 3.- С. 224–236.

- 20.Е.М. Шилов, О.Н. Сигитова/ Хроническая болезнь почек в практике врачей первичного звена/ Терапия. -2023.- 9(3).-С. 106–112.
- 21.А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров, В.А.Серов, А.А.Самошилова/Современная концепция — почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек)//Архивъ внутренней медицины.- 2021.- 11(2).-С. 94-97.
- 22.Е.В. Резник, И.Г. Никитин/ Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть i): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы)// Архивъ внутренней медицины.- 2019.- 9(1).- С.5-22.
23. Е.В. Резник, И.Г. Никитин/ Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы)// Архивъ внутренней медицины.- 2019.- 9(1).- С.93-106.
- 24.К.С. Нежданов, Л.Ю. Милованова, Л.А. Стрижаков, Т.Н. Краснова/ Кардиоренальные синдромы: история и современность// Терапевтический архив.- 2023.-95(6).-С.521–525.
- 25.А.А. Зарудский, А.А.Терехина, Ю.С. Сергеева, А.А.Габдракипова /Хроническая болезнь почек и ее роль в первичной оценке сердечно-сосудистого риска // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4.
- 26.А.М. Есаян/ Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии// Медицинский совет. -2017.- №12.- С.18-25.
27. А.В.Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов [и др.] /Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации// Нефрология.- 2012.- 16: 1.-С. 89-115.

- 28.Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова / Влияние сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса// Клиническая медицина.- 2017.- 95 (12).- С. 1070–1076.
- 29.В.Н. Титов/ Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма//Клинико-лабораторная диагностика.- 2015.- 2.- С.4-13.
- 30.Philip Ching Yat Wong, Jun Guo, Aidong Zhang /The renal and cardiovascular effects of natriuretic peptides// Adv Physiol Educ.- 2017.-41(2).- P.179-185.
31. О.М. Елисеев / Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний // Терапевтический архив. — 2003. — Т. 75- №9. — С. 40–45.
- 32.А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков /Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии// Нефрология. – 2005.- Том 9.- №3.- С. 7-15.
- 33.С.В. Байко, А.В. Сукало/ Состояние и перспективы заместительной почечной терапии у детей в Республике Беларусь // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2018.- 63:(2).- С.34-41.
- 34.А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров / Почечный континуум: проблемы классификации// Ульяновский медико-биологический журнал № 1.-2023.-С.43-49.
- 35.Mueller C et.al / Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations// Eur J Heart Fail.- 2019.-21(6).-P.715-731.
- 36.Jonas Palm MD et.al/ Predicting Major Adverse Cardiovascular Events in Children With Age-Adjusted NT-proBNP// Journal of the American College of Cardiology.- Volume 78.-November 2021.- P. 1890-1900.
- 37.Emily Lam, Victoria Higgins, Liyong Zhang, Man Khun Chan, Mary Kathryn Bohn, Karin Trajcevski, Peter Liu, Khosrow Adeli, Paul C Nathan / Normative Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal pro-B-Type

- Natriuretic Peptide in Children and Adolescents: A Study from the CALIPER Cohort// J Appl Lab Med.- 2021 Mar.-6(2).-P.344-353.
- 38.Mary Kathryn Bohn, Shannon Steele, Alexandra Hall, Jasmin Poonia, Benjamin Jung, Khosrow Adeli/ Cardiac Biomarkers in Pediatrics: An Undervalued Resource// Clin Chem.- 2021 Jul. 6-67(7).-P.947-958.
 - 39.Eriguchi M. et al./ Routinely measured cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictors of mortality in haemodialysis patients// ESC Heart Fail.-2022. -Apr-9(2).-P.1138–1151.
 - 40.Gruden G, Landi A, Bruno G./ Natriuretic peptides, heart, and adipose tissue: new findings and future developments for diabetes research// Diabetes Care.- 2014.- 37(11).- P.2899-2920.
 - 41.Matsuo A, Nagai-Okatani C, Nishigori M, Kangawa K, Minamino N./ Natriuretic peptides in human heart: novel insight into their molecular forms, functions, and diagnostic use// Peptides.- 2019.-111.-P.3-17.
 - 42.Yuksel Cavusoglu et al./ Natriuretic peptides in clinical practice// Anatol J Cardiol.-2019.-21.- P. 1-40.
 - 43.Shravya Vinnakota, Horng H Chen/ The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases// Journal of the Endocrine Society.-2020.- Volume 4.- P.6-14.
 44. Е.В. Саперова, И.В. Вахлова / Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике// Патология кровообращения и кардиохирургия.- 2017.-21(1).-С.117-127.
 - 45.Mary Kathryn Bohn, Khosrow Adelia/ Comprehensive Pediatric Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin I and NT-proBNP in the CALIPER Cohort// J Appl Lab Med-2023 May.- 4-8(3).-P.443-456.
 - 46.G. M. Oremek, K. Passek, F. Holzgreve, V. von der Eltz, J. Dröge Die Biomarker BNP und NT-proBNP Zbl Arbeitsmed.-2023.-73.-P.89–95.

- 47.Ryuji Okamoto, Yusuf Ali, Ryotaro Hashizume, Noboru Suzuki, and Masaaki Itol.
/BNP as a Major Player in the Heart-Kidney Connection// Int J Mol Sci.- 2019.-
20 (14).-P. 3581.
- 48.Speranza Rubattu, Massimo Volpe/ Natriuretic Peptides in the Cardiovascular
System: Multifaceted Roles in Physiology, Pathology and Therapeutics// Int J Mol
Sci.-2019 Aug.- 20(16).-P.3991.
- 49.Hulya Nalcacioglu et al./ Is N-terminal pro-brain natriuretic peptide a reliable
marker for body fluid status in children with chronic kidney disease? // Arch Med
Sci. -2020.- 16 (4).-P.802–810.
- 50.Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. /Natriuretic peptides, their receptors, and
cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions// Endocr Rev.-
2006.-27(1).-P.47-72.
- 51.De Bold A., Borenstein H., Veress A., Sonnenberg H. /A rapid and potent
natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats //
Life Sci. — 1981. — Vol. 28 — P. 89–94.
- 52.Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H./ A new natriuretic peptide in
porcine brain // Nature. — 1988. — №332. — P. 78–81.
- 53.Kangawa K, Fukuda A, Kubota I. et al./ Human atrial natriuretic polypeptides
(HANP): purification, structure synthesis and biological activity// J. Hypertens
Suppl.-1984.- 2 (3).-P.321—323.
- 54.Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H./ Molecular biology and biochemistry of the
natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors // J. Hypertens.- 1992.-
10 (10).-P. 1111 — 1114.
- 55.Hall C. /Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP // Eur. J. Heart
Failure.- 2004.- 6 (3).-P.257—260.
- 56.Maack T. /The Broad homeostatic role of natriuretic peptides// Arq. Bras.
Endocrinol. Metab.-2006.- 50 (2).-P. 198—207.
- 57.Ogawa Y, Itoh H., Nakao K./ Molecular biology and biochemistry of natriuretic
peptide family// Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.-1995.- 22 (1).-P. 49-53.

58. Levin E, Gardner D, Samson W. /Natriuretic peptides// N. Engl. J. Med.- 1998.- 339 (5).-P.- 321—328.
59. De Sutter J., De Bacquer D., Cuypers S., Delanghe J., De Buyzere M., Kornitzer M., De Backer G. /Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide concentration predicts coronary events in men at work: a report from the BELSTRESS study// Eur Heart J.- 2005.-26(24).- P.2644-2649.
60. Talwar S., Squire I., Downie P., Davies J., Ng L., Baxter G./ Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population// Eur Heart J. -1999.-20(4).- P.1736-1744.
61. Vanderheyden M, Bartunek J., Goethals M./ Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects// Eur. J. Heart Failure.- 2004.-6 (3).-P. 261—268.
62. Koller K., Goeddel D./ Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors// Circulation.- 1992.- 86 (4). –P. 1081 — 1088.
63. Kone B. C. /Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases// Cardiovasc. Res. -2001.- 51 (3). -P. 429—441.
64. Goy M, Oliver P., Purdy K. et al. /Evidence for a novel natriuretic peptide receptor that prefers brain natriuretic peptide over atrial natriuretic peptide//Biochem. J. - 2001.- 358 (Pt. 2). –P. 379—387.
65. Н.В. Нагорная, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова / Клиническое значение натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной недостаточностью// Здоровье ребенка.- 2011.- 2(29).-С.115-120.
66. Volpe M., Rubattu S., Burnett J./ Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: Current use and perspectives// Eur. Heart J. -2014.- 35.- P.-419–425.
67. Lafontan M., Moro C., Berlan M., Crampes F., Sengenès C., Galitzky J. /Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP// Trends Endocrinol. Metab.- 2008.-19.- P.-130–137.
68. Bordicchia M., Liu D., Amri E.Z., Ailhaud G., Dessì-Fulgheri P., Zhang C., Takahashi N., Sarzani R., Collins S. /Cardiac natriuretic peptides act via p38

- MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes// *J. Clin. Invest.*- 2012.-122. –P.-1022–1036.
69. Bordicchia M., Spannella F., Ferretti G., Bacchetti T., Vignini A., Di Pentima C., Mazzanti L., Sarzani R. /PCSK9 is Expressed in Human Visceral Adipose Tissue and Regulated by Insulin and Cardiac Natriuretic Peptides// *Int. J. Mol. Sci.*- 2019.- 20.-P.245.
 - 70.Lagace T.A. /PCSK9 and LDLR degradation: Regulatory mechanisms in circulation and in cells// *Curr. Opin. Lipidol.*- 2014.-25.- P.387–393.
 - 71.Urban D., Pöss J., Böhm M., Laufs U. /Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis// *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2013.-62.-P.1401–1408.
 - 72.Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A., Kuder J.F., Wang H., Liu T., Wasserman S.M., et al. /Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease// *N. Engl. J. Med.* 2017.-376.-P.1713–1722.
 73. Tomlinson B., Hu M., Zhang Y., Chan P., Liu Z.M. /Alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia// *Expert Opin. Biol. Ther.*- 2017.-17.-P.633–643.
 74. Ibrahim N.E., McCarthy C.P., Shrestha S., Gaggin H.K., Mukai R., Szymonifka J., Apple F.S., Burnett J.C., Jr., Iyer S., Januzzi J.L., Jr. /Effect of neprilysin inhibition on various natriuretic peptide assays// *J. Am. Coll. Cardiol.*-2019.-73.-P.1273–1284.
 - 75.Dos Reis D., Fraticelli L., Bassand A., Manzo-Silberman S., Peschanski N., Charpentier S., Elbaz M., Savary D., Bonnefoy-Cudraz E., Laribi S., et al. /Impact of renal dysfunction on the management and outcome of acute heart failure: Results from the French prospective, multicenter, DeFSSICA survey// *BMJ Open.*- 2019.-P.1444-1456.
 76. McKie P.M., Schirger J.A., Benike S.L., Hastad L.K., Slusser J.P., Hodge D.O., Redfield M.M., Burnett J.C., Jr., Chen H.H. /Chronic subcutaneous brain

- natriuretic peptide therapy in asymptomatic systolic heart failure// *Eur. J. Heart Fail.*- 2016.-18.-P.433–441.
- 77.Kailash N./ Molecular and genetic aspects of guanylyl cyclase natriuretic peptide receptor-A in regulation of blood pressure and renal function// *PandeyPhysiol Genomics* – 2018.- 50 (11).-P. 913–928.
 - 78.Pierkes M, Gambaryan S, Bokník P, Lohmann SM, Schmitz W, Potthast R, Holtwick R, Kuhn M./ Increased effects of C-type natriuretic peptide on cardiac ventricular contractility and relaxation in guanylyl cyclase A-deficient mice// *Cardiovasc Res.*- 2002.-53(4).-P.852-861.
 - 79.Sangaralingham SJ, Heublein DM, Grande JP, Cataliotti A, Rule AD, McKie PM, Martin FL, Burnett JC/ Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging// *Am J Physiol Renal Physiol.*- 2011.-301(5).-P.943-952.
 - 80.Burnett JC, Granger JP. /Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release// *Am J Physiol.* -1984.-247(5 Pt 2).-P.863-686.
 - 81.Bełtowski J, Wójcicka G. /Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research// *Med Sci Monit*- 2002. –P.134-136.
 - 82.Ter-Avetisyan G, Rathjen FG, Schmidt H./ Bifurcation of axons from cranial sensory neurons is disabled in the absence of Npr2-induced cGMP signaling// *J Neurosci.*-2014.- P.1345-1356.
 - 83.Nonoguchi H, Izumi Y, Nakayama Y, Matsuzaki T, Yasuoka Y, Inoue T, Inoue H, Mouri T, Kawahara K, Saito H, Tomita K. /Effects of atrial natriuretic peptide on bicarbonate transport in long- and short-looped medullary thick ascending limbs of rats// *PLoS One.*-2013.-P.1145-1147.
 - 84.Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS/ Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals// *Circulation.*- 2007.-P.112-115.

85. Guo LJ, Alli AA, Eaton DC, Bao HF. /ENaC is regulated by natriuretic peptide receptor-dependent cGMP signaling// *Am J Physiol Renal Physiol.*- 2013.-P.987-1001.
86. Lipari A, Farina E, Gerbino A, Lipari L. /Atrial natriuretic peptide (ANP) and oxytocin-expression in the adult rat and mouse cerebellum// *Cerebellum Ataxias.*- 2015.-P.1234-1237.
87. Springer J, Azer J, Hua R, Robbins C, Adamczyk A, McBoyle S, Bissell MB, Rose RA. / The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors// *J Mol Cell Cardiol.*- 2012.-P.123-134.
88. Ohishi K, Hishida A, Honda N. /Direct vasodilatory action of atrial natriuretic factor on canine glomerular afferent arterioles// *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* -1988.-P.415–420.
89. Veldkamp PJ, Carmines PK, Inscho EW, Navar LG. / Direct evaluation of the microvascular actions of ANP in juxtamedullary nephrons// *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* -1988.-254.-P.440–444.
90. Brenner BM, Ballermann BJ, Gunning ME, Zeidel ML. / Diverse biological actions of atrial natriuretic peptide// *Physiol Rev* 70.-1990.-P.665–699.
91. Lanese DM, Yuan BH, Falk SA, Conger JD. /Effects of atriopeptin III on isolated rat afferent and efferent arterioles// *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol.* -1991.-261.- P.1102–1109.
92. Li D, Lu CJ, Hao G, Wright H, Woodward L, Liu K, Vergari E, Surdo NC, Herring N, Zaccolo M, Paterson DJ/ Efficacy of B-Type Natriuretic Peptide Is Coupled to Phosphodiesterase 2A in Cardiac Sympathetic Neurons// *Hypertension.*-2015.-66(1).-P.190-198.
93. Zakeri R, Burnett JC, Sangaralingham SJ/ Urinary C-type natriuretic peptide: an emerging biomarker for heart failure and renal remodeling// *Clin Chim Acta.*-2015.-443.-P.108-113.

94. Sivatharshini Sangaralingham, Denise M. Heublein, +5 authors John C. Jr Burnett/ Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging// *Medicine, Biology American journal of physiology. Renal physiology.*-2011.-P.123-127.
95. Ying Su , Jun-Yi Hou , Yi-Jie Zhang , Guo-Guang Ma , Guang-Wei Hao, Jing-Chao Luo, Zhe Luo, Guo-Wei Tu /Serum N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Predicts Mortality in Cardiac Surgery Patients Receiving Renal Replacement Therapy// *Front Med (Lausanne).* -2020.-P.456-459.
96. Bhagwan Dassa, Thomas M. Beaverv, Michiko Shimadac, Kawther F. Alquadana, Abhilash Koratalaa, Girish Singhaniala, Amardeep Singha, A. Ahsan Ejaza, /Natriuretic peptides in acute kidney injury – A sojourn on parallel tracks? // *European Journal of Internal Medicine.*- 2019. –P.345-349.
97. Е.Н. Басаргина , И.В. Леонтьева, Н.П. Котлукова, И.А. Ковалев, А.С. Шарыкин / Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности у детей и подростков: методические рекомендации// М.: Ассоциация детских кардиологов России.- 2010. -С. 80.
98. М.А. Бугримова / Клиническое значение оценки уровня мозгового натрийуретического пептида и систолической функции миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. канд. мед. наук. М.-2007.- С.28.
99. Wu Y.R., Chen S.B., Huang M.R., Zhang Y.Q., Sun K., Chen S. /Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease// *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* -2006.-44(10).- P.728-732.
100. И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров/ Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных// *Трудный пациент.*- 2013.- (7).-С.22-32.
101. Remme W.J. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure,

- European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22.-№17. — P. 1527–1560.
102. Januzzi J.L. /Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure // Cleveland. Clin. J. Med. — 2006. — Vol. 73. — P. 149–157.
103. Nir A., Nasser N./ Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology // J. Cardiac. Failure. — 2005. — №5. — P. 76–80.
104. Price J., Price A., Thomas K. et al. /B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction // Circulation. — 2006. — Vol. 114.- №10. — P. 1063–1069.
105. Rusconi P., Ludwig D., Sandhu S. et al. /Cross validation of NT-proBNP as a predictor of cardiac transplant in children with dilated cardiomyopathy // J. Amer. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 14. — P. 425.
106. Brito D., Matias J.S., Sargento L. et al. /Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a marker of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy // Rev. Port. Cardiol. — 2004. — Vol. 23. — P. 1557–1582.
107. Nasser N., Perles Z., Rein A.J., Nir A. /NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis // Pediatr. Cardiol. — 2006. — Vol. 27. — P. 87–90.
108. Koch A., Zink S., Singer H. /B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P.861–866.
109. Schoena S., Zimmermann T., Kittner T. /NT-proBNP correlates with right heart haemodynamic parameters and volumes in patients with atrial septal defects // Eur. J. Heart Fail. — 2007. — Vol. 9. — P. 660–666.
110. Wu Y., Chen S., Huang M. /Diagnostic value of plasma concentration of pro-brain natriuretic peptide in congestive heart failure in pediatric patients with ventricular septal defects // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2005. — Vol. 43. — P. 161–164.

111. Welisch E., Kleesiek K., Haas N. /Aminoterminal ProBtype natriuretic peptide (NT-proBNP) levels for monitoring interventions in paediatric cardiac patients with stenotic lesions // Intern. J. Pediatr. — 2009. — Vol. 1. — P.6–12.
112. Shah A., Feraco A., Harmon C., Tacy T. /Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1280–1284.
113. Walsh R., Boyer C., LaCorte J. /N-terminal B-type natriuretic peptide levels in pediatric patients with congestive heart failure undergoing cardiac surgery // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2008. — Vol. 135. — P. 98–105.
114. Gessler P., Knirsch W., Schmitt B. /Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery // J. Pediatr. — 2006. — Vol. 148. — P. 372–376.
115. Eerola A., Jokinen E., Boldt T. /The influence of percutaneous closure of patent ductus arteriosus on left ventricular size and function. J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47. — P. 1060–1066.
116. Knecht K., Alexander M., Swearingen C. et al. /NTproBNP as a marker of rejection in pediatric heart transplant recipients // Pediatr. Transplant. — 2012. — Vol. 16.- № 4. — P. 335–339.
117. El-Khuffash A., Molloy E. /Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. — 2007. — Vol. 92. — P. 320–324.
118. Reynolds E., Ellington J., Vranicar M./ Braintype natriuretic peptide in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn // Pediatrics. — 2004.— Vol. 114.- №5. — P. 1297–1304.
119. Buddhe S., Dhuper S., Kim R. et al. /NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants // J. Clin. Neonatol . — 2012. — Vol. 1.- № 2. — P. 82–86.
120. El-Khuffash A., Amoroso M., Culliton M. /N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm

- infants: a prospective observational study // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2007. — Vol. 92. — P.421–422.
121. Farombi-Oghuvbu I., Matthews T., Mayne P. et al. /N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus // Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed. — 2008. — Vol. 93.- №4. — P. 257–260.
 122. Vijlbrief D., Benders M., Kemperman H. et al. /Use of cardiac biomarkers in neonatology // Pediatr. Res. — 2012. — Vol. 72.— P. 337–343.
 123. Cho S., Kim Y., Cha S. et al. /Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pro-BNP or hs-CRP? // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2011. — Vol. 41. — P. 360–363.
 124. Zhang Q., Du J., Chen Y., Li W. /Change in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with Kawasaki disease and its value in clinical practice // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2006. — Vol. 44. — P. 886–890.
 125. Kaneko K., Yoshimura K., Ohashi A. et al./ Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by brain natriuretic peptide // Pediatr. Cardiol. — 2011. — Vol. 8.— P. 1106–1109.
 126. Bansal N., Katz M.R., Robinson-Cohen C./ Absolute Rates of Heart Failure, Coronary Heart Disease, and Stroke in Chronic Kidney Disease. An Analysis of 3 Community-Based Cohort Studies // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2.- №3. – P. 314-318.
 127. Mitsniefes M./ Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease // Pediatr Nephrol.- 2008.- Vol. 23.-P. 27–39.
 128. Furth S., Abraham A., Jerry-Fluker J., Schwartz G.J, al. /Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – № 9. – P. 2132-2140.
 129. Matteucci M. C., Wuhl E., Picca S., Mastrostefano A. et al. ESCAPE Trial Group Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency // J Am Soc Nephrol. -2006.-Vol. 17.- P. 218–226.

130. Garcia-Bello JA, Gómez-Díaz RA, Contreras-Rodríguez A./ Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease// *Pediatr Nephrol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 273-281.
131. Kupferman J., Friedman A., Cox C., al. /CKiD Study Group. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 167-174.
132. Kennedy D.J., Malhotra D., Shapiro J.I./ Molecular insights into uremic cardiomyopathy: cardiotonic steroids and Na/K ATPase signaling // *Cell Mol Biol.* – 2006. – Vol. 52. – P.3-14.
133. Sangaralingham SJ, Heublein DM, Grande JP, Cataliotti A, Rule AD, McKie PM, Martin FL, Burnett JC. /Urinary C-type natriuretic peptide excretion: a potential novel biomarker for renal fibrosis during aging// *Am J Physiol Renal Physiol.*-2011.-301(5).-P.943-952.
134. Villar IC, Panayiotou CM, Sheraz A, Madhani M, Scotland RS, Nobles M, Kemp-Harper B, Ahluwalia A, Hobbs AJ. /Definitive role for natriuretic peptide receptor-C in mediating the vasorelaxant activity of C-type natriuretic peptide and endothelium-derived hyperpolarising factor//*Cardiovasc Res.*- 2007.-74(3).- P.515-525.
135. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, Tamura N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Nakao K. /Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity//*Diabetes.*- 2009.-58(12). -P.2880-2892.
136. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification/ *Am J Kidney Dis.*- 2002.- T.2.- Suppl.1. -P.246.
137. Hogg RJ, Furth S, Lemeley KV. /National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney

- disease in children and' adolescents: evaluation, classification and stratis-
faction//Pediatrics.- 2003.- 3 (6).-P. 1416–1421.
138. Р.И. Ягудина, В.Г.Серпик, Г.Т.Абдрашитова, О.Н. Котенко
/Экономическое бремя хронической болезни почек в российской федерации.
Фармакоэкономика теория и практика.-2014.- Том 2.- №4.-С.11-17.
139. Misurac J. Chronic kidney disease in the neonate: etiologies, management,
and outcomes. Semin Fetal Neonatal Med.- 2017. Apr- 22(2).-P.98-103.
140. Van Stralen KJ, Tizard J et al./The Role of Urinary NGAL in the
Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children // Pediatr Nephrol.-
2010.-P.234-239.
141. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, et al; ESPN/ERA-EDTA registry.
Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the
ESPN/ERA-EDTA registry. Pediatr Nephrol. -2014. Dec- 29(12): 240. –P.3 – 10.
142. Warady BA, Chadha V. /Chronic kidney disease in children: the global
perspective // Pediatr Nephrol.- 2007. Dec- 22(12).-P.1999-2009.
143. McDonald S, Excell L, editors. / Australia and New Zealand Dialysis and
Transplant Registry. ANZDATA Registry Report 2005// Adelaide, South
Australia- 2005. Available from: http://www.anz.data.org.au/v1/annual_reports_download. Accessed: February, 2016.
144. Registry data on pediatric end-stage renal disease patients// Pediatr Nephrol.-
2002. –Jun-17(6).-P.456-61.
145. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, et al. /Adult height in patients with
advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood// Clin J Am
Soc Nephrol.-2014. Jan-9(1).-P.92-99.
146. Saran R, Li Y, Robinson B, et al./ US Renal Data System 2014 annual data
report: epidemiology of kidney disease in the United States// Am J Kidney Dis. -
2015. Jul-66(1 Suppl 1).-P.301-305.
147. Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И., Батюшин М.М., Бевзенко
А.Ю., Бельских А.Н., Веселкова Н.В., Есаян А.М., Ивлиев С.В., Котенко

- О.Н., Петрова Н.Ю., Стаценко М.Е., Столяр А.Г. / Нефрологическая служба Российской Федерации, 2023: часть I. Заместительная почечная терапия// Клиническая нефрология.- 2024.-1.-С.5–14.
148. Шилов Е.М., Шилова М.М., Румянцева Е.И., Есаян А.М., Котенко О.Н./ Состояние нефрологической службы в Российской Федерации: заместительная почечная терапия в период с 2017 по 2021 г.// Клиническая нефрология.- 2022.-1(14).-С.6–15.
149. Е.М. Чичуга, Т.Л. Настаушева, Т.Г. Звягина /Маркеры хронической болезни почек у детей с обструкцией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом/ Педиатрическая фармакология.-2015.-12(4).- С.- 407-413.
150. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. //Kidney Int. -2013.- 84(3).-P.622-623.
151. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10).
152. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2008) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study Annual Report 2008. NAPRTCS, Boston.
153. Ardissino G, Dacco V, Testa S et al./ Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the Ital.// Kid Pediatrics.- 2003.- (111).- P.382–387.
154. Hiep M, Ismaili K, Collart F et al./ Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease//Pediatric Nephrology.- 2010.- 25 (5).-P.935-940.
155. Bek K, Akman S, Bilge I et al./ Chronic kidney disease in children in Turkey//Pediatr Nephrol. -2009.- (24).-P.797–806.
156. Hattori S, Yosioka K, Honda M. /Japanese Society for Pediatric Nephrology. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients// Pediatr Nephrol. -2002.- (17)-P.456–461.

157. Hogg R.J. Screening for cKd in children: / A global controversy // clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 4.-№ 2. –P.509–515.
158. М.Е. Аксенова / Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез//Российский вестник перинатологии и педиатрии 2.- 2015.- С.22-28.
159. В.Н. Титов/ Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез медицинских пандемий//М.: Инфра-М.- 2014.-С. 223.
160. Н.А. Мухин, В.С. Моисеев [и др.] /Серечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции // Национальные рекомендации.- 2013. –С.29.
161. Veltischev Y., Ignatova M., Ananenko A. et al./ Hereditary nephritis and hypoplastic dysplastic nephropathy: hydroxylysin glycoside excretion and glomerular basement membranes//Int J Pediat Nephrol. -1983.- 4.-P.149—154.
162. Yan-qin Zhang, Jie Ding, Fang Wang, Hong-wen Zhang/Hereditary kidney diseases in children//Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2013.- Apr 18-45(2).- P.18-25.
163. О.Н. Басалай, М.И. Бушма, О.А. Борисенок /Наследственные нефропатии: недооцененный вклад в развитие хронической почечной недостаточности//Вестник Смоленской государственной медицинской академии -2023.- Т. 22.- № 2.-С.62.
164. Yerkes E, Nishimura H. /Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human//Kidney Int 1998.- 67.-P. 75–77.
165. Мария Пас Виор, Фернандо Сантос. /Нормальное и патологическое развитие почек// Детская нефрология. Под ред. Э. Лойманна, А.Н. Цыгина, Саркисяна А.А. М. Литтера.-2010.-С.23–27.
166. А.Я. Пытель, С.Д. Голигорский /Избранные главы нефрологии и урологии// Часть 1. Л.: Медицина.-1968.-С. 312.

167. H.R. Toka, O. Toka, A. Hariri, H.T. Nguyen /Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract // Samin Nephrol. – 2010.-Vol. 30.- №4. – P. 374–386.
168. J.C. Pope IV, J.W. Brock III, M.C. Adams How they begin and how they end classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT // JASN 1999.-Vol. 10.-№9. – P. 2018–2028.
169. M. Loane, H. Dolk, /EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe.
170. Weber S. /Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract//Curr. Opin. Pediatr. -2012.- 24 (2).-P.212–218.
171. Renkema KJ, Winyard PY, Skovorodkin IN, et al. /Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT)//Nephrol Dial Transplant. -2012.- 8 (12).- P. 3842–3851.
172. Saiawat P, Tasic V, Vega-Warner V, et al. /Identification of two novel Cakut- causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients unilateral renal agenesis//Kidney Int.- 2012.- 8 (2).-P.196–200.
173. Pavlakis E, Chotaki R, Chalipakis G./ The role of FRas1/FREM proteins in the structure and function of basement membrane// Inf. J. Biochem. Cell Biol- 2011.-43 (4).-P.497–495.
174. KDIGO – Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements .-2012.- 2.-P.331–335.
175. А.В. Смирнов, Е.М.Шилов, В.А. Добронравов [и др.] /Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации// Нефрология.- 2012.- 16: 1.-С. 89-115.
176. Ингелфингер Д, Калантар-Заде К, Шефер Ф. /Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек//Нефрология.- 2016.- 20(2).-С.10-17.

177. Smith JM, Stablein DM, Munoz R et al. /Contributions of the Transplant Registry: The 2006 Annual Report of the North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS)// *Pediatr Transplant.* -2007.- 11(4).-P.366-73.
178. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y et al. /Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT//*Pediatr Nephrol.* -2016.- 31.- P.105–112.
179. Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова/ Частота cakut-синдрома в этиологической структуре хронической болезни почек (хбп) у детей и подростков// *Российский вестник перинатологии и педиатрии.*-2016.- №4.-С. 212-213.
180. Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова/Сakut–синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков//*Нефрология.*- 2017.- Том 21.- №3.-С.69-74.
181. Е. В. Сафина, В. Л. Зеленцова, О. И. Мышинская , Ю. В. Милорадова /Особенности течения нефропатий в сочетании с САКУТ-синдромом у детей раннего возраста//*Российский педиатрический журнал*- 2020.-1(3).-С.24–32.
182. Nir A., Lindinger A., Rauh M. et al./ NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies // *B. Pediatr. Cardiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 3–8.
183. N. W. Tits/ *Encyclopedia of clinical laboratory tests.* //M: Labinform.- 1997.- P.12.
184. National Kidney Disease Education Program (NKDEP); GFR Calculator for Children: Bedside IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children. April-25.- 2012.
185. О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов/ Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей// *Нефрология.*- 2016.- Том 20.-№2. –С.53-58.

186. Е.В.Кудина, В.Н. Ларина, Е.Н. Шерегова/Хроническая болезнь почек в структуре сердечно-сосудистой коморбидности: в помощь врачу первичного звена// Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний- март 2021. -Том 9.- № 29.-С.27-37.
187. М.С.Игнатова, Ю.Е. Вельтищев /Детская нефрология// Л.: Медицина- 1989.-С.456.
188. Špiranec K, Chen W, Werner F, Nikolaev VO, Naruke T, Koch F et al./Endothelial C-type natriuretic peptide acts on pericytes to regulate microcirculatory flow and blood pressure// Circulation.-2018.- 138.-P.494–508.
189. А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова /Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью// Российский кардиологический журнал- 2022.-27(2).-С.48-59.
190. А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков /Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью// Российский кардиологический журнал.- 2020.-25(4S).-С.41-40.
191. О.А. Барбук / Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения// Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь. Медицинские новости. – 2018.– №3. –С. 60-65.
192. Д.Д.Иванов, А.В. Курята, И.П. Гармиш / Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск// Роčki.- 2018.-7(2).-С.81-90.
193. Shinichiro Niizuma, Yoshitaka Iwanaga, Takaharu Yahata, Shunichi Miyazaki. /Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease// Cardiovasc Med. -2017.- 6.- P.4-10.
194. Amer N. Kadri, Roop Kaw, Yasser Al-Khadra, Hasan Abumasha, Keyvan Ravakhah, Adrian V. Hernandez, Wai Hong Wilson Tang/ The role of B-type

- natriuretic peptide in diagnosing acute decompensated heart failure in chronic kidney disease patients//Arch Med Sci.- 2018.- 14(5).-P.1003–1009.
195. М.А. Саидова, Г.Х. Шарипова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова/ Влияние метаболического синдрома на поражение сердца у больных артериальной гипертонией// Альманах клинической медицины-2015.- Спецвыпуск 1.-С. 102–110.
196. И.Н. Масленникова, Е.Л. Бокерия, И.А. Казанцева, Т.Ю. Иванец, Д.Н. Дегтярев /Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей// Российский вестник перинатологии и педиатрии- 2019.- 64:(3).-С.51–59.
197. А.А. Мельник /Кардиоренальный синдром: диагностика, лечение//Pochki.- 2017.- 6. -С.2-14.
198. А.М. Алиева, И.Г. Никитин, А.В. Стародубова [и др.] /Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных// Лечебное дело 3.-2016.-С.78-84.
199. Gustavo Jose Justo da Silva, Raffaele Altara, George W. Booz, and Alessandro Cataliotti1 /Atrial Natriuretic Peptide: A Novel Therapeutic Factor for Cardiovascular Diseases// Front Physiol.- 2021.- 12h.-P. 401-407.
200. В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев /С-реактивный белок, микроальбуминурия, эндогенное воспаление и артериальная гипертония// М: РГГУ.- 2009.-С.376.
201. И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова / Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2018 г.: слово за европейскими экспертами// Системные гипертензии.-2018.- 1-5 (3).- С.6–10.
202. Woods R.L. /Cardioprotective function of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review//Clin Exp Pharmacol Physiol.- 2004.- 31(11).-P.791-794.

203. А.А. Вялкова, И.В. Зорин, Л.М. Гордиенко [и др.]/ Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей // Практическая медицина. — 2013. — № 6 (75). — С.-72—77.
204. Согласование определений и классификации острой и хронической болезни почек: отчет о консенсусной конференции KDIGO (инициативы по улучшению глобальных исходов болезней почек)/ Перевод на русский язык А.Ю. Земченкова и А.Ш. Румянцева под редакцией Е.В. Захаровой// Нефрология и диализ.-2023.-25(1).-С.11-25.
205. Robert G Weaver, Matthew T James, Pietro Ravani, Colin G W Weaver, Edmund J Lamb, Marcello Tonelli, Braden J Manns, Robert R Quinn, Min Jun, Brenda R Hemmelgarn/ Estimating Urine Albumin-to-Creatinine Ratio from Protein-to-Creatinine Ratio: Development of Equations using Same-Day Measurements// J Am Soc Nephrol. -2020.- Mar-31(3).-P.591-601.
206. Hiddo J L Heerspink, Tom Greene, Hocine Tighiouart, Ron T Gansevoort, Josef Coresh, Andrew L Simon, Tak Mao Chan, Fan Fan Hou, Julia B Lewis, Francesco Locatelli, Manuel Praga, Francesco Paolo Schena, Andrew S Levey, Lesley A Inker/ Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials// Lancet Diabetes Endocrinol.- 2019. –Feb-7(2).-P.128-139.
207. С.П. Тишков, Е.С. Дедкова, А.В. Гаркуша, М.А. Коноваленко/ Скорость клубочковой фильтрации как маркер эндотелиальной дисфункции и фактор развития хронической болезни почек // Universum: медицина и фармакология.- 2022.- 5(88).-С.7-9.
208. Levey A.S. /Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD//Nephron.- 2022(146).-P.302–305.
209. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. /Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: a consensus statement// JAMA Netw Open- 2020.-3:e 2019209.

210. Nagata K., Horino T., Hatakeyama Y. /Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event// Nephrology (Carlton).- 2021.- 26 (4).-P.312–318.
211. Л.Н. Коричкина, О.Б. Поселюгина, О.Ю. Зенина [и др.]/ Особенности хронической болезни почек при ренопаренхиматозной и эссенциальной артериальной гипертензии//Международный научно-исследовательский журнал.- 2022. - №1 (115).-С.113-117.
212. А.Б. Хадзегова/Функция почек при сердечной недостаточности — предиктор выбора блокаторов РААС// РМЖ. Медицинское обозрение.- 2023.-7(1).-С.30–35.
213. О.М. Жерко/ Диагностическая эффективность нового метода определения повреждения почек при хронической сердечной недостаточности// Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21.- №2. – С. 45-54.
214. Н.Ш. Ахмедова/ Аспекты прогнозирования хронической болезни почек в амбулаторных условиях// Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина» №2 – март-апрель (55). -2022.-С.113-120.
215. А.В. Аксенова, Е.В. Ощепкова, А.А. Орловский, И.Е. Чазова/ Анализ немедикаментозных методов лечения и антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и хронической болезнью почек (данные национального регистра)// Системные гипертензии.-2022.-19(2).-С.39-46.
216. Nakayama, Y.; Yamada, Y.; Ishii, S.; Hitaka, M.; Yamazaki, K.; Masai, M.; Joki, N.; Sakai, K.; Ohashi, Y. /Association between Intra- and Extra-Cellular Water Ratio Imbalance and Natriuretic Peptides in Patients Undergoing Hemodialysis// Nutrients. -2023.- 15.-1274.-P.1-12.
217. Jason H. Greenberg, MD, MHS, Michael Parsons, MD, Michael Zappitelli, MD, MSc, Yaqi Jia, MPH, Heather R. Thiessen-Philbrook, MMath, Prasad Devarajan, MD, Allen D. Everett, MD, Chirag R. Parikh, MD, PhD/ Cardiac

- Biomarkers for Risk Stratification of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery// *Ann Thorac Surg.*- 2021.- 111(1).-P.191–198.
218. Fei Chen¹, Jia-qi Li, Yuan-Wei-Xiang Ou, Tian-li Xia, Fang-yang Huang, Hua Chai, Bao-tao Huang, Qiao Li, Xiao-bo Pu, Guo-yong Li, Yong Peng, Mao Chen, De-jia Huang/ The impact of renal function on the prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease// *Cardiology Journal* -2019.- Vol. 26.- № 6.-P.696–703.
 219. Bansal N, Zelnick L, Shlipak MG, et al./ Cardiac and stress biomarkers and chronic kidney disease progression: the CRIC study// *Clin Chem.*-2019.-65(11).-P.1448-1457.
 220. Oka T, Sakaguchi Y, Hattori K, et al./ Association of longitudinal Btype natriuretic peptide monitoring with kidney failure in patients with CKD: a cohort study// *Am J Kidney Dis.*- 2023.-82(5).-P.559- 568.
 221. Bansal N, Zelnick LR, Ballantyne CM, et al. /Upper reference limits for high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide in patients with CKD// *Am J Kidney Dis.*- 2022.-79(3).-P.383-392.
 222. Luce, M.; Bres, E.; Yi, D.; Pastural, M.; Granjon, S.; Szelag, J.C.; Laville, M.; Arkouche, W.; Bouchara, A.; Fouque, D.; et al./ Natriuretic Peptides as Predictors of Protein-Energy Wasting in Hemodialysis Population// *J. Ren. Nutr.* 2022.- 32.-P.234–242.
 223. Giovanna Gallo, Speranza Rubattu, Camillo Autore, Massimo Volpe/ Natriuretic Peptides: It Is Time for Guided Therapeutic Strategies Based on Their Molecular Mechanisms// *Int J Mol Sci*-2023.- 24(6): 5131.
 224. Mohammad Samad, Sreekar Malempati, Carolina B. A. Restinia/ Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions// *Yale J Biol Med.*-2023.- 96(1).-P. 137–149.

225. Vittoriano Della Corte, Gaetano Pacinella, Federica Todaro, Rosaria Pecoraro, Antonino Tuttolomondo/ The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects// *Int J Mol Sci.*-2023.- 24(11): 9642.
226. Riccardo Sarzani, Massimiliano Allevi,^{1,2} Chiara Di Pentima, Paola Schiavi, Francesco Spannella, Federico Giuliatti/ Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function// *Int J Mol Sci.*- 2022.- 23(22): 14415.
227. О.В.Демчук, И.А.Сукманова/Прогнозирование частоты развития хронической болезни почек у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек// *Российский кардиологический журнал.*-2023.-28(6).- 5247.-С.24-30.
228. К.Ю.Николаев, А.В.Шилова, А.Я.Ковалева, Г.И.Лифшиц/ Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии// *Российский кардиологический журнал.*- 2023.- 28(1).-5188.-С.111-116.
229. М.С. Бекмурадова, Х.Х. Гаффоров, С.Т. Ярматов/ Значение определения мозгового натрийуретического пептида в процессе диагностики хронической сердечной недостаточности// *Достижения науки и образования.*-2020.- 4.-С. 58.
230. О. М. Драпкина, Р.Н. Шепель, О.Н. Джигоева/ Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения// *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.*- 2021.-20(7):3102.-С.106-112.
231. Mustafa Edme Roxana, Târtea Georgică, Donoiu Ionut, Moise Gianina,Florescu Cristina/Atrial and Brain Natriuretic Peptides- Benefits and Limits of their use in Cardiovascular Diseases// *Curr Cardiol Rev.*- 2019.- 15(4).- P. 283–290.
232. Rudman M, Frank M, Emmel C, Matusch E, Kara K, Mahabadi AA, et al. Socioeconomic position is associated with N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)—Results of the population-based Heinz Nixdorf Recall study// *PLoS ONE.* -2021.-16(8): e0255786.

233. А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова, И.В. Жбанов, И.Г. Никитин/ Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью// Архивъ внутренней медицины.- 2018.- 8(5).-С. 333-345.
234. Н.Д. Савенкова/ Совершенствование классификаций острого повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии// Нефрология.- 2018.-22 (3).-С.11-17.
235. Hongzhen Ma, Jun Zhou, Meng Zhang,1 Chun Shen,1 Zhifan Jiang, Tao Zhang/ The Diagnostic Accuracy of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Soluble ST2 for Heart Failure in Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Analysis// Med Sci Monit.- 2023.- 940641-1–e940641-8.
236. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. /2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure// Eur Heart J.-2021.- 42(36).-P.599-726.
237. Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, et al./ Burden of chronic kidney disease by KDIGO categories of glomerular filtration rate and albuminuria: A systematic review// Adv Ther.- 2021.-38(1).-P.180-200.
238. De Simone G, Devereux RB, et al. /Sex differences in obesity-related changes in left ventricular morphology: The Strong Heart Study. // J Hypertens. – 2011. - №29(7).-P.1431-8.
239. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, et al. /Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. // J Am Soc Echocardiogr. – 2009.– №22.-P.709-714.
240. G.M. Barletta, C. Pierce, M. Mitsnefes, J. Samuels, B.A. Warady, S. Furth, J. Flynn /Is Blood Pressure Improving in Children With Chronic Kidney Disease? A Period Analysis // Hypertension. – 2018. – Vol.71.- Issue 3. – P.444-450.
241. H.P. Patel, J.M. Saland, D.K. Ng, S. Jiang, B.A. Warady, S.L. Furth, J.T. Flynn /Waist Circumference and Body Mass Index in Children with Chronic

- Kidney Disease and Metabolic, Cardiovascular, and Renal Outcomes // J Pediatr. – 2017. – Dec; 191. – P.133-139.
242. А.Н. Цыгин, А.М. Мазо, П.В. Ананьин, Т.В. Вашурина, А.А. Пушков и др. еще 17 авторов /Клиническая и генетическая характеристика российских детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т.96.- №2.– С.65-73.
243. К.Е. Rodenbach, M.F. Schneider, S.L. Furth, M.M. Moxey-Mims, et al. /Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study// Am J Kidney Dis. – 2015. – Vol. 66. – P.984-992.
244. Н.А. Томилина, А.М. Андрусев, Н.Г. Перегудова, М.Б. Шинкарев Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010—2015 гг. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть 1. // Нефрология и диализ. – 2017. – Т.19.- № 4 (Приложение). – С.1-95.
245. О.В. Комарова, А.Н. Цыгин, А.П. Фисенко/Механизмы прогрессирования хронической болезни почек у детей [монография] // М., 2019.-С.-124. (Информационные материалы / ФГАУ «НМИЦ» ЗД МЗ РФ).
246. Хроническая болезнь почек (у детей)/ Клинические рекомендации // 2022-2023-2024 (18.01.2022).
247. Е.А.Молчанова, А.Л. Валов, М.М. Каабак/Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей // – Режим доступа: [http://www.nephro.ru/index.php?r=site/page View&id=24](http://www.nephro.ru/index.php?r=site/page%20View&id=24).
248. И.Э. Кутырло, Н.Д. Савенкова /САКУТ-синдром у детей// Нефрология. – 2017. – Т.21.- №3. – С. 18-24.