

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нальчик – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель:

Мамбетова Анета Мухамедовна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Зайцева Ольга Витальевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Макарова Тамара Петровна- доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» мая 2025 г. в 10 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.01 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>).

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медицинской и социальной проблемой [Levey A.S. et al. (2020), Lameire N.H. et al. (2021)]. Распространенность ХБП в детском возрасте составляет в среднем 1:100 000 [Байко С.В. (2020), Чеснокова С.А. с соавт. (2022)]. Ведущей причиной развития ХБП у детей являются врожденные пороки развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) и наследственная патология, ее частота достигает 53,3 – 86% [Csaba P. Kovcsdy (2022), Печкуров Д.В. с соавт. (2022)].

Современные литературные данные наглядно демонстрируют высокую частоту (72%) сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП [Батюшин М.М. (2020)], в том числе и у пациентов детского возраста [Каримджанов И.А. с соавт. (2019)]. Появлению таких понятий, как «кардиоренальный синдром» и «кардиоренальный континуум» способствовала необходимость раннего выявления поражения сердца при ХБП для оценки риска, выработки стратегии и тактики ведения пациентов [Нежданов К.С с соавт.(2023), Шилов Е.М. с соавт.(2023)]. Взаимоотношения дисфункции почек и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи, имеют двунаправленность действия факторов риска, клиническую предсказуемость конечных результатов [Резник Е.В. с соавт. (2019), Макарова Т.П. (2019)].

Основным фактором в развитии патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках является длительная гиперактивация различных звеньев нейрогормональной системы, наиболее важными из них являются ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), симпатико-адреналовая и эндотелиновая системы. Каждая из этих систем отдельно и во взаимодействии друг с другом играют свою роль в патогенезе развития артериальной гипертензии (АГ), пролиферации клеток, ремоделирования сердца, сосудов, почек [Han X et.al.(2020), Clerico A et.al.(2021)].

В последние годы появились новые данные о системе натрийуретических пептидов, которые противодействует сосудосуживающим нейрогуморальным системам, что имеет фундаментальное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. [Nakashima K et.al.(2021), Jonas Palm MD et.al.(2021)]. Участие натрийуретических пептидов в кардиоренальном континууме, в ранней диагностике и характеристике ХБП не изучено. Наиболее предпочтительным для оценки семейства NUP является определение NT-proBNP, это обусловлено его высокими концентрациями в крови в связи с большим молекулярным весом, что обеспечивает легкое детектирование NTproBNP на ранних стадиях нарушения функции миокарда и диастолических дисфункций. NT-proBNP стабилен и имеет большой период полураспада и не подвержен циркадным ритмам, что связано с его периодом полувыведения —1–2 ч. [Emily Lam et al. (2021), Oremek G. M. et al. (2023)]. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции и позволяет более объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также может применяться для длительного мониторинга заболевания. [Ryuji Okamoto et al. (2019), Speranza Rubattu and Massimo (2019), Eriguchi M. et al.(2022)].

Степень разработанности темы

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 “Городской клинической больницы №1” г. Нальчика, ГБУЗ “Республиканская детская клиническая больница” г. Нальчика и ГБУЗ “Городская детская поликлиника №1” г. Нальчика. Обследовано 138 детей: 30 детей контрольной группы и 108 детей с хронической болезнью почек. Исследования включали три последовательных этапа: проспективное обследование

детей с хронической болезнью почек; лабораторно-инструментальное исследование, интерпретация полученных результатов с помощью статистической обработки.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1,3,7 паспорта научной специальности 3.1.21. Педиатрия.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедр нормальной и патологической физиологии человека; микробиологии, вирусологии и иммунологии; госпитальной терапии; факультетской терапии; общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации; общественного здоровья, здравоохранения и профилактической медицины Медицинской академии ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России (протокол № 17 от 30.10.2024 г.)

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО КБГУ им Х.М. Бербекова Минобрнауки России (протокол № 14/2 от 16.09.2024г). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Медицинской академии ФГБОУ ВО КБГУ им Х.М. Бербекова Минобрнауки России. (протокол № 7 от 13.09.2024 г.).

Публикации и участие в научных конференциях

По теме научного исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 из них в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования были представлены на широком спектре профессиональных мероприятий: 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.

Внедрение результатов работы в практику

Исследование нашло практическое применение в клинической практике детского нефрологического центра ГБУЗ "Республиканский детский клинический многопрофильный центр" МЗ КБР (акт внедрения в лечебный процесс от 14.09.24 г.), а также в образовательной деятельности кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» (акт внедрения в учебный процесс от 17.09.2024 г.).

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.

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.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах компьютерного текста шрифтом Times New Roman 14 кегля, состоит из введения, обзора научной литературы, материалов и методов исследования, результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами, 10 рисунками. Библиографический указатель включает 248 наименований, из них 78 отечественных и 170 зарубежных источников.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и 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 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.

Для решения поставленных задач всем больным проведено полное клинко-лабораторное и нефро-урологическое обследование, включавшее: 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 пиелoureтерального 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 больные 2 раза в год осматривались специалистами: окулистом, стоматологом, оториноларингологом, гинекологом (девочки). Биопсия почки проведена в 12 случаях больным с приобретёнными заболеваниями (в отделении нефрологии НИКИ педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отделении нефрологии НМИЦЗД и в отделении нефрологии ДГКБ им. св. Владимира, г. Москва). Молекулярно-генетические исследования 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 натрийуретического гормона (N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови проведено электрохемилюминесцентным иммуноанализом “ECLIA”, оборудование Cobas e601 Roshe, Германия реагентом 04842464190 Roshe, Германия, ООО “ДиаЛаб Плюс”. Согласно методическим рекомендациям данной фирмы, нормой является концентрация NT-proBNP <62,0 пг\мл. Уровень NT-proBNP сопоставили с возрастными колебаниями гормонов [Nir A. et al. (2009)], выявлено соответствие возрастным критериям нормы.

Ренин определен лежа методом иммуноферментного анализа для количественного измерения *in vitro* активного ренина в сыворотке человека и плазме с EDTA в ООО “ДиаЛаб Плюс”. Альдостерон определен лежа методом иммуноферментного анализа с использованием конкурентного связывания (ELISA) в ООО “ДиаЛаб Плюс”. Согласно методическим рекомендациям данной фирмы, нормой концентрации ренина является диапазон 2,8 - 39,9 мкМЕд\мл, альдостерона —10,0–160 пг\мл при заборе крови в положении лежа. Уровни ренина и альдостерона сопоставили с возрастными колебаниями гормонов [Н. У. Тиц, (1997)], выявлено соответствие возрастным критериям нормы.

Стадию хронической болезни почек определяли на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая рассчитывалась по усовершенствованной формуле Шварца (скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73м² = 0,413 x рост (см) / креатинин сыворотки (мг/дл). Для пересчета креатинина в мг/дл применялась формула: мкмоль/л = мг/дл x 88,4. [National Kidney Disease Education Program (NKDEP); GFR Calculator for Children: Bedside IDMS-traceable Schwartz GFR Calculator for Children (2012)].

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]).

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.

Методы статистического анализа

Статистические исследования и анализ результатов выполнены с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 12 с использованием критерия Стьюдента. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение и ошибку средней арифметической величины ($M \pm m$). Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), $M (SD)$. Для непараметрических количественных данных определяли медиану, а также 25-й и 75-й перцентили ($Me(25Q-75Q)$).

Межгрупповые различия при анализе количественных параметрических данных рассчитывались по t-критерию Стьюдента, при аномальном распределении в группах – по U-критерию Манна – Уитни. Анализ связи переменных проводили с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия между группами пациентов считались достоверными при $p < 0,05$. 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.

Контрольная группа - здоровые дети

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 1- Половозрастная характеристика контрольной группы

Число детей	Возрастная группа						Пол			
	3-7 лет		7-11 лет		Старше 11 лет		м		ж	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
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.

Период новорожденности и грудного возраста протекал без осложнений. Физическое, нервно-психическое, развитие оценивалось как удовлетворительное. Прививки все дети получили согласно прививочному календарю. Перенесенные заболевания включали острые респираторно-вирусные инфекции 1-2 раза в год. Дошкольный и школьный период развития группы детей также протекал благополучно. Клинических симптомов, свидетельствующих о патологии со стороны внутренних органов и систем не обнаружено. Отклонений средних значений биохимических показателей крови не выявлено, и соответствуют нормативным показателям.

Определен уровень активности ренина и альдостерона методом ИФА в положении лежа и уровень NT-proBNP в крови методом ЭХА (таблица 2).

Таблица 2- Концентрация NT-proBNP, 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
NT-proBNP (пг/мл)	<62,0	35,1(9,3)	8,5	61,8

По данным таблицы 2 повышенной продукции ренина и альдостерона у детей контрольной группы не отмечено. Уровень NT-proBNP составил $35,1 \pm 9,3$ пг/мл, что соответствует физиологической норме.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Клинико- лабораторная характеристика детей с ХБП

Обследованы 138 детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней (таблица 3). В основной группе было 108 детей с ХБП развившейся на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы (ВПР ОМС) и наследственной патологии (мальчиков – 54,6%, девочек – 45,4%). Контрольную группу составили 30 клинически здоровых детей (мальчиков – 56,7%, девочек – 43,3%).

Таблица 3- Группы обследованных детей

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

Обследованные дети были распределены на 4 группы соответственно стадиям ХБП: Группа I- ХБПС1 - 31 ребенок с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 8 детей, обструктивные уропатии -23), 6 детей с наследственным нефритом (мутация гена COL4A3, COL4A4, COL4A5), 1 ребенок с атипичным гемолитико- уремическим синдромом (А-ГУС). Группа II- ХБП С2- 41 ребенок с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек-12детей, аномалии положения-1, обструктивные уропатии -28), 2 ребенка с первичной тубулопатией (гипофосфатемический рахит), 1 ребенок с наследственным нефритом (мутация гена COL4A3, COL4A4, COL4A5), 5 детей с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек (АДПП), 1 ребенок с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS1). Группа III- ХБПС3- 7 детей с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 3 детей, обструктивные уропатии - 4), 1 ребенок с АДПП, 1 ребенок с А-ГУС,1 ребенок с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS1). Группа IV- ХБП С 4-5 стадии (ввиду малочисленности дети с ХБП С 4 и С5 объединены в одну группу)- 6 детей с ВПР ОМС (гипоплазия/аплазия/дисплазия почек – 2 детей, обструктивные уропатии -4), 2 ребенка с цистинозом (синдром де Тони-Дебре- Фанкони), 2 детей с врожденным нефротическим синдромом (мутация гена NPHS2)(таблица 4).

Таблица 4- Причины ХБП в зависимости от стадии

Стадия ХБП	Число детей с ХБП	Причина ХБП	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

Продолжение таблицы 4				
Стадия ХБП	Число детей с ХБП	Причина ХБП	n	% от общего количества
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

Среди различных этиологических факторов, явившихся причиной развития ХБП ВПР ОМС составили 78,8%, наследственная патология диагностирована в 21,2% случаев.

Как видно из таблицы 4 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%).

Таблица 5-Клиническая характеристика детей соответственно выделенным группам

Больные с ХБП	Число детей (n)		Пол				Средний возраст, годы	С ГМЛЖ		С АГ		С ПИН	
			м		ж			n	%	n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%							
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 детей с ХБП преобладают мальчики (1,2:1). Средний возраст пациентов 10,5±0,8. Различия групп по возрасту, оцененные с помощью однофакторного дисперсионного анализа статистически незначимы (p=0,35). АГ диагностирована в 49 % случаев у 53 детей, ГМЛЖ у 38 детей в 35,2% случаев. На ранних стадиях ХБП пиелонефрит диагностирован в 2 -3 раза чаще, что объясняется преобладанием в структуре причин ХБП ВПР ОМС с уродинамическими расстройствами (таблица 5).

Для более полной клинической характеристики детей с ХБП на фоне врожденной и наследственной патологией проанализированы данные семейного анамнеза, соматического статуса матери до беременности, неблагоприятные факторы, действующие во время данной беременности у детей с начальными проявлениями ХБП (стадии 1-2 объединены) и прогрессирующими стадиями (стадии 3-5 объединены).

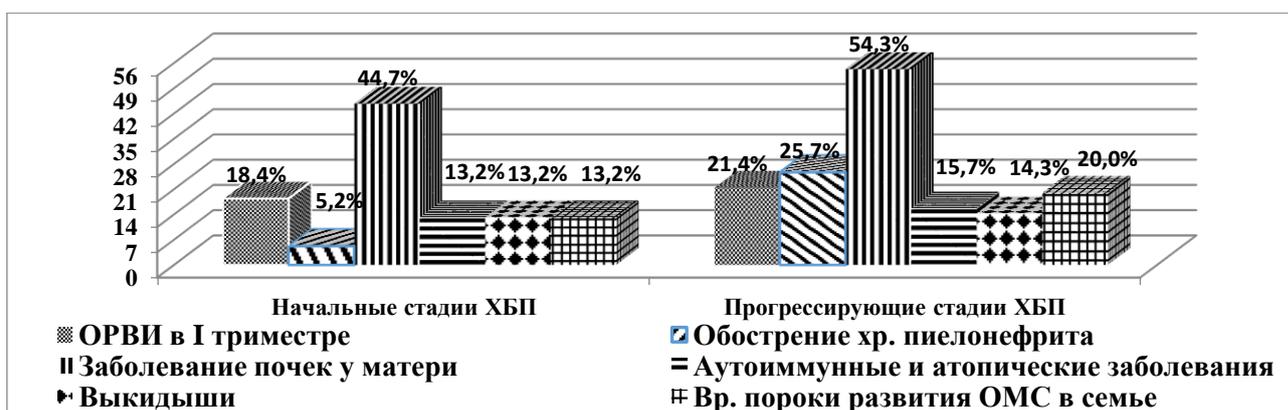


Рисунок 1- Частота антенатальных факторов риска у детей с ХБП вследствие врожденной и наследственной патологии при начальных и прогрессирующих стадиях.

Взаимосвязь антенатальных факторов риска с развитием ХБП у детей в виде корреляций представлена в таблице 6. 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.

Таблица 6- Корреляция стадий ХБП с антенатальными факторами

Осложнения беременности и патология матери	38-ХБПС1		50-ХБП С2		10-ХБП С3		10-ХБП С 4-5	
	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

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 ($\gamma=0,63$; $p<0,05$), С4-5 стадии($\gamma=0,58$; $p<0,05$)), аутоиммунных и атопических заболеваний (13-15,0%) (ХБПС1 стадии ($\gamma=0,5$; $p<0,05$)), 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. Мы считаем важным мнение авторов о влиянии иммунологической реактивности матери на формирование почечной патологии у ребенка.

Оценка продукции NT-proBNP у детей с ХБП

По данным литературы сывороточные уровни натрийуретических пептидов могут быть повышены уже при уровне СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [Špiranec K. et al. (2018)].

Повышенная продукция NT-proBNP выявлена нами в 68,5% у 62 больных, имеет место уже на ранних стадиях ХБП и диагностирована в 52,6 % при ХБП С1 стадии (группа I). При прогрессировании ХБП отмечено нарастание уровня NT-proBNP с 52,6% у детей с начальными стадиями ХБП (группа I) до 90% у детей с ХБП С4-5 стадии (группа IV) (рисунок 2).

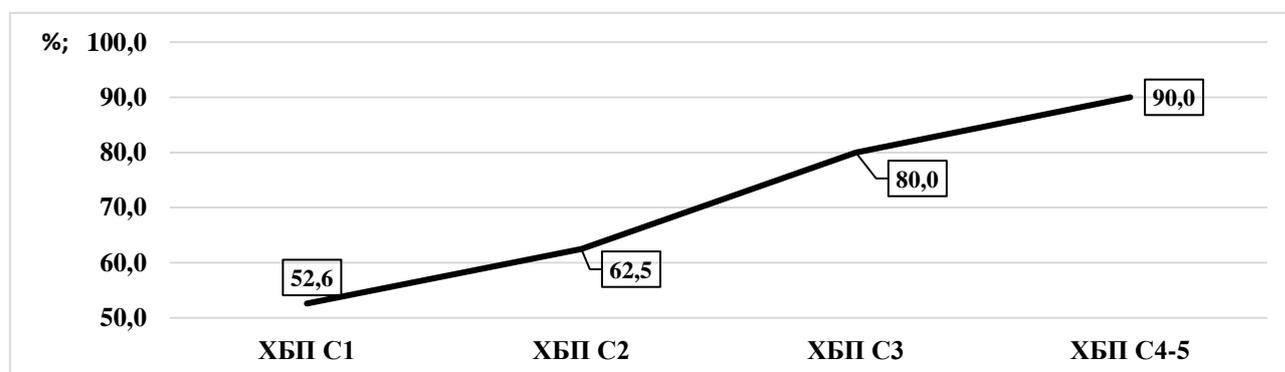


Рисунок 2- Частота гиперпродукции NT-proBNP соответственно стадиям ХБП

Между больными с начальными стадиями ХБП и ХБП С4-5 стадии выявлены достоверные различия в степени гиперпродукции NT-proBNP ($p<0,0001$) (таблица 7).

Таблица 7- Концентрация NT-proBNP в плазме соответственно группам

Группы и число детей	(NT-proBNP) пг/мл		
	пг/мл	Достоверность различий (p)	
		С контрольной группой	Между группами
Группа I (n=38)	109,5±13,1	<0,001	P I-II >0,05 pI-III, <0,0001
Группа II (n=50)	111,9±12,3	<0,001	p II -III, <0,0001 P II-IV<0,0001

Продолжение таблицы 7			
Группа III (n= 10)	286,3±84,14	<0,0001	pIII , <0,0001 P II-III <0,0001
Группа IV(n= 10)	2839,09±807,61	<0,0001	P I-IV<0,0001, P III-IV<0,0001
Контрольная (n=30)	35,1±9,3		
Нормативные показатели	<62,0		

На рисунке 3 убедительно продемонстрировано, что концентрация NT-proBNP при ХБП 4-5 стадии не только многократно превышает показатели при ХБП С1 и С2 стадиях, но и соответствие степени повышения уровня NT-proBNP степени тяжести ХБП.

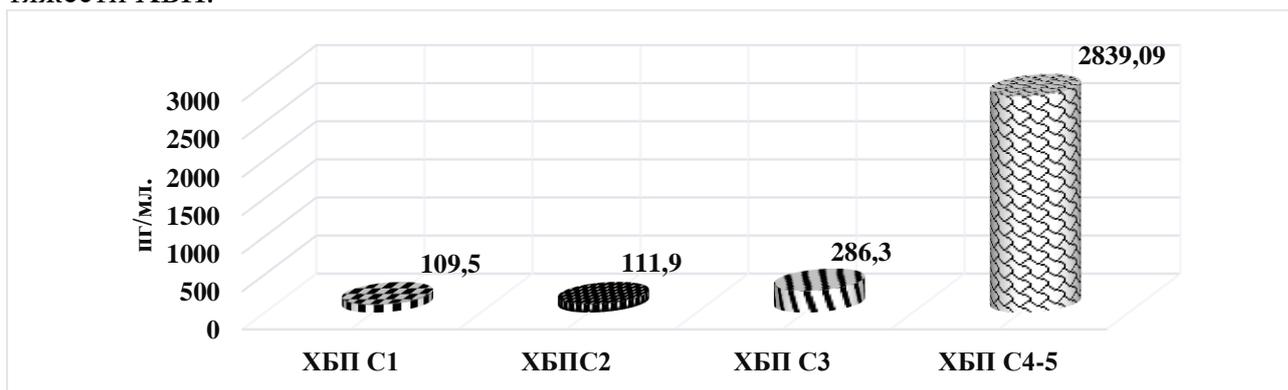


Рисунок 3- Уровень NT-proBNP при ХБП различной степени тяжести

Данные, полученные при проведении корреляционного анализа NT-proBNP и клинических показателей при у детей с ХБП представлены в таблице 8.

Таблица 8- Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и основных лабораторно- инструментальных 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 (г=0,58; р<0,05) при ХБП С1 стадии, и у детей с ХБП 3 стадии (г=0,6; р<0,05), что указывает на зависимость

СКФ от уровня NT-proBNP. 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 ($r = 0,6$; $p < 0,05$).

Таким образом, нами изучен уровень NT-proBNP у детей с различными стадиями ХБП и установлено, 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.

Оценка продукции ренина и альдостерона у детей с ХБП

Повышенная продукция одного и/ или обоих гормонов РААС выявлена у большинства больных с ХБП (в 69,4 % у 75 детей). 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 при ХБП С1 стадии 29 % случаев, 40 % случаев при ХБП С2 стадии, 60 % случаев при ХБП С3 стадии и 80 % случаев при ХБП С-5 стадии.

Определена концентрация ренина и альдостерона соответственно стадиям ХБП и выделенным группам (таблица 9).

Таблица 9- Концентрация ренина и альдостерона соответственно стадиям ХБП и выделенным группам

Группы и число детей	Ренин			Альдостерон		
	мкМЕд\мл	Достоверность различий (p)		пг\мл	Достоверность различий (p)	
		С контрольной группой	Между группами		С контрольной группой	Между группами
Группа I(n=38)	62,98±9,74	$p < 0,05$	$p_{I-IV} < 0,01$	226,56±38,9	$p < 0,05$	-
Группа II(n=50)	58,47±7,9	$p < 0,05$	$p_{II-IV} < 0,01$	210,6±22,85	$p < 0,05$	-
Группа III(n=10)	31,42±4,68		$p_{III-IV} < 0,01$	177,8±17,4	$p < 0,05$	-
Группа 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)		

Данные таблицы 9 также свидетельствуют, что 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 9).

Положительная корреляция выявлена 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.

Оценка эхо-графических показателей у детей с ХБП

По данным литературы NUP имеют важное значение в диагностике сердечной недостаточности и стратификации риска [Shinichiro Niizuma (2017), Shravya Vinnakota (2020)]. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, позволяет объективно оценить стадию заболевания [Philip Ching Yat Wong (2017), Amer N. Kadri et. al. (2018), Масленникова И.Н. с соавт. (2019)].

Всем детям для оценки функции сердца с различными стадиями ХБП проведена эхокардиография. В работе проанализированы гемодинамические и структурные 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 (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 10). Их значения при ХБП 3 стадии в группе III и ХБП 4-5-й стадии в группе IV были достоверно выше ($p < 0,05$) чем при ранних стадиях ХБП С1 и С2 в группах I и II.

Таблица 10- Показатели эхокардиографии и ММЛЖ у детей исследуемых групп в зависимости от стадии ХБП

Показатель	ХБП С1 n=38	ХБП С2 n=50	ХБП С3 n=10	ХБП С4-5 n=10
ФВ %	69,88±0,58	68,96±0,65 ⁵	68±1,94	63,1±2,14 ⁴
МЖП (мм)	6,93±0,25 ³	8±0,23 ^{1,5}	9,96±0,47 ²	10,06±0,29 ⁴
ТСЗ (мм)	7,06±0,26 ³	8,07±0,23 ^{1,5}	9,95±0,5 ²	10,2±0,34 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, ТСЗ- толщина задней стенки левого желудочка. ММЛЖ- масса миокарда левого желудочка. ИММЛЖ-индекс массы миокарда левого желудочка.

По данным таблицы 10 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 ($\text{г/м}^2,7$), 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 ($r = 0,5; p < 0,05$). При ХБП С3 стадии между ренином и толщиной МЖП, толщиной ЗСЛЖ установлена положительная корреляция ($r = 0,6; p < 0,01$). При ХБП С2 стадии между альдостероном и массой миокарда левого желудочка диагностирована положительная корреляция ($r = 0,6; p < 0,01$).

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.

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 [Ryuji Okamoto et. al.(2019), Speranza Rubattu et. al.(2019)].

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 [Shravya Vinnakota et. al.(2020)].

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 4.

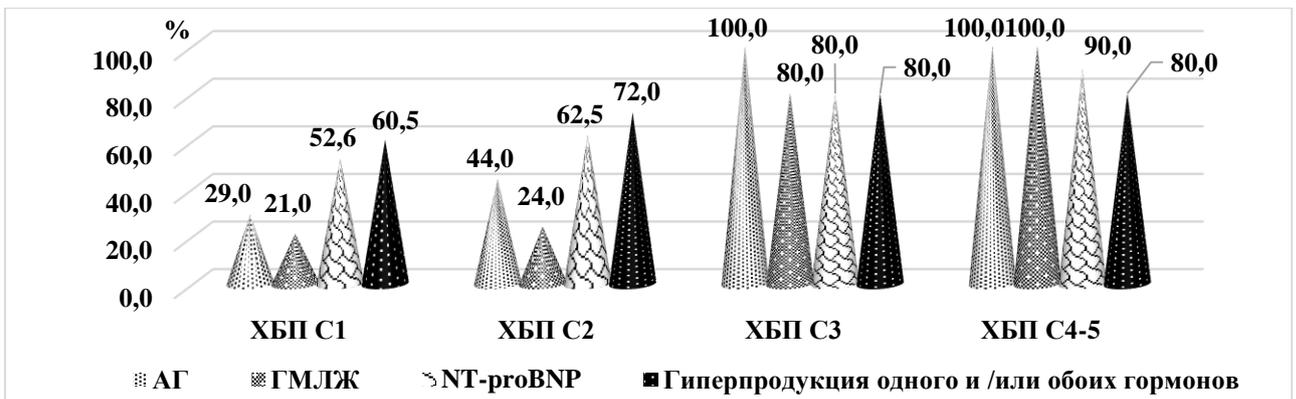


Рисунок 4- Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС, АГ, ГМЛЖ соответственно стадиям ХБП

Как видно из рисунка 4, при прогрессировании ХБП, манифестации АГ, формировании ГМЛЖ прогрессивно нарастает активность РААС и происходит увеличение концентрации NT-proBNP.

Ренину принадлежит центральная роль в РААС. Он выступает как вазоконстриктор, вызывает задержку натрия и воды. Эти эффекты прямо или косвенно опосредуются через альдостерон. Система NUP является основным противодействием развивающейся при АГ вазоконстрикции и задержки натрия [Резник Е.В. (2019), Shrayya Vinnakota et. al.(2020)].

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 5).

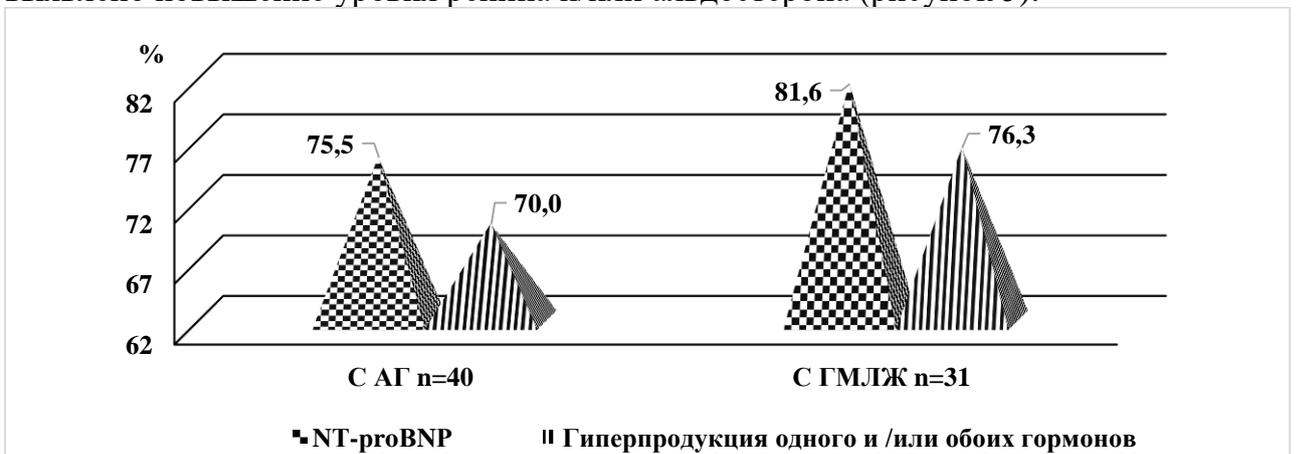


Рисунок 5- Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС у больных с АГ и ГМЛЖ

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 6).

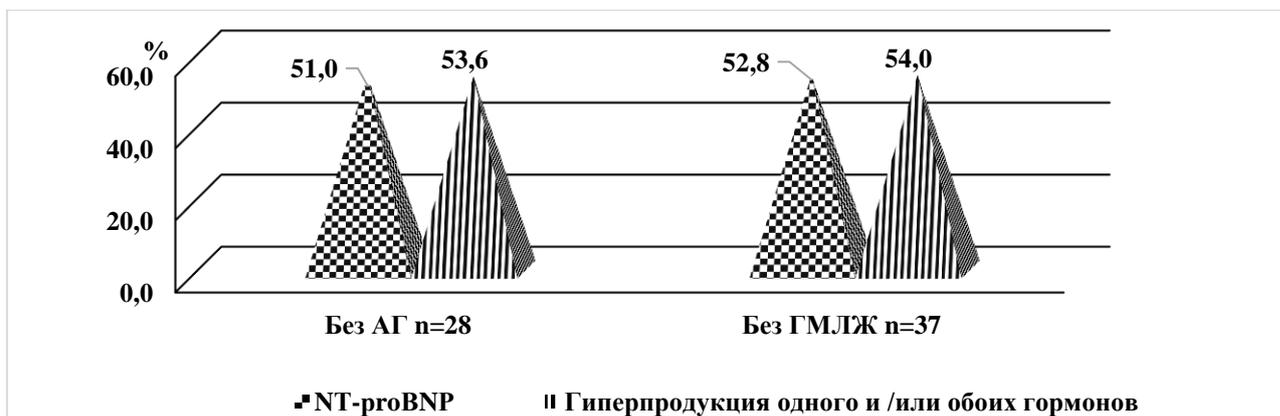


Рисунок 6- Частота гиперпродукции NT-proBNP, активации РААС у больных без АГ и ГМЛЖ

По литературным данным, повышенный уровень NT-proBNP может отмечаться в плазме крови раньше, чем становятся заметны клинично-инструментальные признаки дисфункции сердца и чувствительнее эхокардиографического исследования [Мельник А.А. (2017), Gustavo Jose Justo da Silva et. al. (2021)]. Выявлено, что в 51% случаев без АГ и 52,8 % случаев без ГМЛЖ уже имеется повышение уровня NT-proBNP.

Нами получены важные данные о ключевой роли NT-proBNP в кардиоренальном континууме и его кардиоренопротективных 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 выявления связи NT-proBNP, ренина и альдостерона с развитием АГ и ГМЛЖ у больных с ХБП, изучена концентрация гормонов и установлено, что у пациентов, имеющих эти признаки, регистрируются достоверно более высокие концентрации ренина, альдостерона, NT-proBNP - таблица 11 и таблица 12.

Таблица 11- Концентрация NT-proBNP, ренина и альдостерона у больных 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	31,5±9,3

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

Таблица 12- Концентрация NT-proBNP, ренина и альдостерона у больных 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	31,5±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 ($p < 0,05$).

Проведен корреляционный анализ (Pearson) NT-proBNP и основных лабораторно- инструментальных при ХБП с наличием АГ и ГМЛЖ (таблицы 13,14).

Таблица 13-Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и основных лабораторно- инструментальных 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, мкМЕ\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 14- Результаты корреляционного анализа (Pearson) NT-proBNP и и основных лабораторно- инструментальных показателей при ХБП с наличием ГМЛЖ

Признак	r	p
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, мкМЕ\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 15.

Таблица 15- Нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием оценки влияния NT-proBNP, ренина и альдостерона на вероятность наличия АГ и ГМЛЖ

Показатель и уравнения регрессии	Constanta 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 15, на наличие АГ и в формировании ГМЛЖ оказывают влияние уровни NT-proBNP и компонентов РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. Степень повышения уровня NT-proBNP коррелировала со степенью тяжести ХБП. Выявлено, что при прогрессировании ХБП, манифестации АГ прогрессивно нарастает активность РААС и происходит увеличение концентрации NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP у детей без АГ и без ГМЛЖ объясняется продолжительной сохранностью механизмов регуляции АД на системном уровне, активацией кининовой системы и синтеза простагландинов и его протективными действиями. Согласно проведенному исследованию выявлено, что повышенный уровень NT-proBNP фиксируется раньше, чем становятся очевидными клинично-инструментальные проявления дисфункции сердца, что имеет важное значение для выявления ранних признаков сердечно-сосудистых осложнений, оценки прогноза и разработки нефропротективной терапии у детей.

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 исследований концентраций NT-proBNP, ренина и альдостерона в крови, что способствует более точной диагностике.

2. Комплексный подход оценки лабораторного критерия по 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение уровня NT-proBNP у детей с ХБП целесообразно продолжить в формате перспективного масштабного исследования с делением на наследственную и врожденную патологию на начальной стадии ХБП для формирования алгоритма профилактики прогрессирования стадий ХБП. Перспективы

дальнейшей разработки темы связаны с влиянием сопутствующей патологии на уровень NT-proBNP и гормонов РААС у детей с ХБП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бижева, Д.В.** Уровень натрийуретических пептидов и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при хронической болезни почек у пациентов с врождёнными пороками развития органов мочевой системы / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Шабалова Н.Н., Инарокова А.М., Махиева А.Т. // *Нефрология*. -2018. – Т. 22, № 5. – С. 45-50. ИФ- 0,725.

2. **Бижева, Д.В.** Кардиоренальные взаимодействия у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Шабалова Н.Н., Инарокова А.М., Махиева А.Т. // *Детская медицина Северо-Запада*.- 2018. – Т. 7, №1. – С. 219. ИФ-0,267.

3. **Бижева, Д.В.** Лабораторные маркеры развития артериальной гипертензии и ремоделирования миокарда у детей с хронической болезнью почек на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы / Бижева Д. В., Мамбетова А. М., Инарокова А. М. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.- 2019. – Т.64, №4. – С. 235-236. ИФ-1,208.

4. **Бижева, Д.В.** Возможности прогнозирования течения хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Инарокова А.М. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*.- 2019. – Т. 64, №4. – С. 236. ИФ-1,208.

5. **Бижева, Д.В.** Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике кардиоренального синдрома у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Бижева Д.В., Мамбетова А.М. // *Сборник тезисов IV съезда нефрологов ЮГА РОССИИ*.- 2019. – С. 6.

6. **Бижева, Д.В.** Натрийуретические пептиды и ренин- альдостероновая система – ключевые компоненты развития кардиоренального синдрома у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Инарокова А.М. // *Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Тезисы докладов.-2020. – С. 82.

7. **Бижева, Д.В.** Взаимосвязь функционального состояния почек с развитием кардиоренального синдрома у детей с хронической болезнью почек на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Инарокова А.М. // *Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. Тезисы докладов.-2020. – С. 82.

8. **Бижева, Д.В.** Натрийуретические пептиды: новые возможности в ранней диагностике кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы. / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Тхабисимова И.К. // *Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновации в фундаментальной и клинической медицине», Нальчик Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова*. -2020.- С. 186-189.

9. **Бижева, Д.В.** **Возможности оценки риска формирования кардиоренального синдрома у больных хронической болезнью почек на фоне врождённых пороков развития органов мочевой системы /Мамбетова А.М. Нагацуева А.Л. Мокаева М.К.// Нефрология.- 2021. – Т. 25, №2. – С. 60-65. ИФ-0,808.**

10. **Бижева, Д.В.** Оценка продукции натрийуретических пептидов у детей в зависимости от стадии хронической болезни почек. / Бижева Д.В., Мамбетова А.М. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2021. –Т. 66, №4. – С. 252. ИФ- 1,218.

11. **Бижева, Д.В.** Показатели эхокардиографии у детей в зависимости от стадии ХБП / Бижева Д.В., Мамбетова А.М. // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2021. –Т. 66, №4. – С. 253. ИФ- 1,218.

12. **Бижева, Д.В.** **Оценка уровня натрийуретических пептидов в диагностике и характеристике хронической болезни почек и кардиоренального синдрома у детей / Бижева Д.В., Мамбетова А.М., Тхабисимова И.К. // Нефрология.- 2021. – Т. 25, № 6. – С.87-92. ИФ-0,808.**

13. **Бижева, Д.В.** Хроническая болезнь почек у детей, возможности диагностики кардиоренального синдрома / Бижева Д.В., Мамбетова А.М.// Сборник тезисов IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии.- 2022 г. С. 114-115.

14. **Бижева, Д.В.** Сердечно-сосудистый прогноз у детей с хронической болезнью почек/ Бижева Д.В., Мамбетова А.М.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2022.-Т.67, №4.- С. 285.ИФ- 1,346.

15. **Бижева, Д.В.** Натрийуретические пептиды в оценке сердечно-сосудистого риска у детей с хронической болезнью почек. Бижева Д.В., Мамбетова А.М. Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2022.-Т.67, №4.- С. 285. ИФ- 1,346.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

А-ГУС- атипичный гемолитико-уремический синдром

АД- артериальное давление

ВПР ОМС - врожденными пороками органов мочевой системы

ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка

ЗСЛЖ -толщина задней стенки левого желудочка

ИММЛЖ -индекс массы миокарда левого желудочка

КДР -конечный диастолический размер левого желудочка

МЖП -толщина межжелудочковой перегородки

ММЛЖ -масса миокарда левого желудочка

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

СМАД- суточное мониторирование артериального давления

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВ- фракция выброса

ХБП -хроническая болезнь почек

ЭХО КГ- эхокардиография сердца

NUP-натрийуретический пептид

NT-proBNP - N- терминальный пропептид натрийуретического гормона