**Міністерство освіти і науки України**

**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**

**Факультет природничо-географічних і точних наук**

**Кафедра біології**

**Середня освіта «Біологія»**

**014 Середня освіта (Біологія та здоров’я людини)**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на здобуття освітнього ступеня магістра**

 **БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Студентки **Куценок Юлії Вікторівни**

**Науковий керівник:**

д.б.н., професор кафедри біології

**Кучменко Олена Борисівна**

**Рецензенти:**

к.б.н., доцент кафедри біології

Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

**Гавій Валентина Миколаївна**

к.мед.н., науковий співробітник

відділу клінічної фізіології та генетики

Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска НАМН України»

**Василинчук Наталія Миколаївна**

 **Допущено до захисту**

Завідувач кафедри біології

 **\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

(посада) (підпис) (дата) (ініціали та прізвище)

Ніжин – 2020

АНОТАЦІЯ

Метою роботи є дослідження ранніх біохімічних маркерів функціонального стану нирок у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Було показано, що вміст креатиніну, сечовини, рівень мікроальбумінурії знаходяться в межах референтних значень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю незалежно від стадії хронічної ниркової недостатності. У цих пацієнтів не спостерігали порушень функціонального стану нирок, проте на фоні відсутності змін вмісту креатиніну, сечовини, рівня мікроальбумінурії спостерігається зростання вмісту цитруліну. За наявності порушень функції нирок у цих пацієнтів зростання вмісту цитруліну в сироватці крові має однонаправлений характер із ступенем вираженості мікроальбумінурії, підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові та вираженістю погіршення ШКФ, проте достовірні зміни величини на стадіях С1, С2 та С3 характерні тільки для цитруліну. Рівень цитруліну в сироватці крові може бути використано як маркер наявності ранніх порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними патологіями.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, цитрулін.

The aim of the study is to study early biochemical markers of renal function in patients with cardiovascular disease. Studies have shown that creatinine, urea, microalbuminuria are within reference values ​​in patients with hypertension and chronic heart failure, regardless of the stage of chronic renal failure. In patients with hypertension and chronic heart failure, who did not observe impaired renal function in the absence of significant changes in creatinine, urea, microalbuminuria, there is a significant increase in citrulline. In the presence of renal impairment in patients with hypertension and chronic heart failure, the increase in serum citrulline is unidirectional with the severity of microalbuminuria, increased serum creatinine and severe GFR deterioration, but significant changes in C2 and C3. characteristic only of citrulline.

Serum citrulline levels can be used as a marker of renal dysfunction in patients with cardiovascular disease, especially in the early stages of development.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic renal failure, citrulline.

**ЗМІСТ**

 **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ…………………………………4**

**ВСТУП……………………………………………………………………5**

**РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ……………………..7**

* 1. **Роль нирок у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань………………………………………………………….7**
	2. **Характеристика основних біохімічних показників функціонування нирок……………………………………………15**
	3. **Біохімічні критерії ранньої діагностики порушень функціональної активності нирок……………………………….23**

**РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТ, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ…….34**

**2.1 Характеристика об’єкту дослідження………………………………..34**

**2.2 Метод визначення сечовини……………………………………………34**

**2.3 Метод визначення креатиніну………………………………………….36**

**2.4 Метод визначення ШКФ…………………………………………………37**

**2.5 Метод визначення цитруліну……………………………………………38**

**2.6 Метод визначення концентрації альбуміну…………………………...38**

**2.7 Статистична обробка даних……………………………………………...39**

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ………………..40**

 **3.1 Оцінка показників функціонування нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією……………………………………………………40**

**3.2 Оцінка показників функціонування нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю……………………………………………………….42**

**ВИСНОВКИ…………………………………………………………………….45**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ…………………………….…46**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АГ – артеріальна гіпертензія.

ІХС – ішемічна хвороба серця.

КК – кліренс креатиніну.

КРС – кардіоренальний синдром.

НД – ниркова дисфункція.

РАС – ренін – ангіотензивна система.

ХЗН – хронічне захворювання нирок.

ХСН – хронічна серцева недостатність.

ЦД – цукровий діабет.

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

**ВСТУП**

**Актуальність дослідження.** В умовах сьогодення широке розповсюдження ниркової недостатності, спричинене низькою ефективністю терапії, визнано глобальною проблемою здоров’я населення. Даний факт зумовлений наявністю недоліків традиційних біохімічних маркерів оцінки функції нирок як креатинін, сечовина та швидкість клубочкової фільтрації.

Насамперед це викликано тим, що згадані маркери є залежними від ряду екстраренальних факторів, зокрема від віку, маси тіла, дієти тощо. З іншого боку, зміна величин цих показників відбувається на пізніх необоротних етапах пошкодження нирок. Зважаючи на вищесказане, значно зросла необхідність пошуку більш надійних маркерів, які дозволять здійснювати раннє виявлення патологічних змін в нирках, визначати їх характер та оцінювати інтенсивність пошкодження органу.

У зв’язку з тим, що функціонування нирок та серцево-судинної системи є тісно пов’язаними, то спільно із прогресуванням ниркової недостатності зростає ризик розвитку серцево-судинних патологій, зокрема артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності. Саме це обумовлює актуальність даного дослідження.

**Мета роботи:** дослідження ранніх біохімічних маркерів функціонального стану нирок у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

**Завдання дослідження:**

* Визначити ШКФ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю.
* Визначити показник креатиніну у хворих на АГ та ХСН.
* Визначити рівень мікроальбумінурії у пацієнтів з АГ.
* Визначити вміст цитруліну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та хронічною серцевою недостатністю.

**Об’єкт дослідження:** сироватка крові пацієнтів з АГ та ХСН.

**Предмет дослідження** – вміст креатиніну, сечовини, цитруліну в сироватці крові та альбуміну в сечі пацієнтів з АГ та ХСН.

**Методи дослідження:**

* Метод визначення сечовини базувався на реакції Фірона.
* Метод визначення креатиніну визначали методом Поппера.
* Для визначення ШКФ було обрано рівняння CDI-EDP.
* Визначення цитруліну здійснювали за методом Арчибальда.
* Для визначення концентрації альбуміну в сечі використали колориметричний експрес-метод.

**Наукова новизна одержаних результатів.** В результаті проведених досліджень були продемонстровані зміни вмісту креатиніну, сечовини, цитруліну в сироватці крові та альбуміну в сечі у пацієнтів з АГ та ХСН. Показано, що у цих пацієнтів спостерігається зростання вмісту цитруліну вже на ранніх стадіях розвитку ХНН, тоді як вміст креатиніну та сечовини ще був в межах референтних значень.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вміст в сироватці крові цитруліну може бути ефективним маркером розвитку ранніх порушень функціонування нирок у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Отримані результати можуть стати основою для розробки рекомендацій щодо виокристання показника вмісту цитруліну в лабораторній діагностиці.

**Структура та обсяг дисертації.** Дана магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків і списку використаної літератури.

**РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

* 1. **Роль нирок у розвитку та прогресуванні серцево-судинних захворювань.**

Зв’язок між нирками та серцем, за сучасними уявленнями, є взаємопов’язаними. Зміни в одному з органів — серця чи нирок — призводять до дисфункції іншого. Такі відношення були описані в рамках кардіоренального контініума [1]. Кардіоренальний синдром сьогодні визначають як патофізіологічні розлади серця і нирок, котрі представлені гострою або хронічною дисфункцією в одному органі, що викликає гострі або хронічні дисфункції в іншому органі. Класифікацію КРС запропонував C. Ronco. Вона включає в себе 5 типів [1].

Тип І КРС (гострий кардіоренальний синдром) характерний тим, що відображає різке погіршення серцевої функції (наприклад, гострий кардіогенний шок або декомпенсована застійна серцева недостатність), яка в свою чергу призводить до гострого ураження нирок.

Тип ІІ КРС (хронічний кардіоренальний синдром) включає хронічні порушення функції серця (наприклад, АГ, ХСН, що викликають постійно прогресуючі хронічні захворювання нирок).

Тип ІІІ КРС (гострий ренокардіальний синдром) характеризується різким погіршення функції нирок (наприклад, гостра ішемія нирки або гломерулонефрит), що стає причиною гострих серцевих розладів (наприклад, СН, аритмія, ішемія).

Під типом ІV КРС (хронічний ренокардіальний синдром) розуміється стан хронічного захворювання нирок (наприклад, наявність протеїнурії). Він сприяє зменшенню серцевої функції, гіпертрофії серця та/або збільшення ризику несприятливих серцево-судинних захворювань і прискоренню атеросклерозу.

Тип V КРС ( вторинний ренокардіальний синдром), відображає системні умови (цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), системний червоний вовчак), що викликають одночасне порушення як серцевої, так і ниркової функції [1].

Незважаючи на те, який орган страждає в першу чергу, активація нейрогормональної системи викликає прискорений розвиток серцево-судинних захворювань, прогресування ушкоджень і втрату функцій обох органів.

Серцева недостатність розглядається як найбільш поширений тип серцево-судинних ускладнень у хворих з нирковою недостатністю [2].

Щонайменше 26 млн. людей страждають на ХСН [1]. Зріст розповсюдження цієї хвороби відбувається внаслідок збільшення тривалості життя хворих з ХСН та зростання відсотку людей похилого віку. Майже 50% пацієнтів з клінічно підтвердженою ХСН, незважаючи на досягнення в лікуванні серцевої недостатності можуть померти на протязі 4-х років [3].

Найбільш коморбідним станом при ХСН є ниркова дисфункція, яка є однією з патогенетичних ланок даного захворювання розповсюдженість якого коливається від 32 до 66% [5,6]. НД при ХСН обумовлена передіснуючою патологією (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), в якій основним патогенетичним чинником є нейрогуморальна активація, а також вплив запальних захворювань, ендотеліальна дисфункція та оксидантний стрес [8].

Підвищення інтересу до ниркових аспектів артеріальної гіпертензії (АГ) є виправданим з погляду на зріст поширення нефросклерозу, що в свою чергу є однією з причин розвитку ниркової недостатності. Навіть при виникненні деяких ознак порушень функцій нирок (збільшення вмісту креатиніну, зменшення кліренсу креатиніну, поява мікро- та макроальбумінурії) значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [9].

Порушення функції нирок може обмежувати медикаментозне лікування хворих з ХСН , і навпаки, застосування певних засобів стандартної фармакотерапії — погіршувати ниркову функцію, особливо в період декомпенсації кровообігу [12].

На початку ХІХ століття англійський лікар R. Bright описав взаємозв’язок захворювань нирок та розвиток серцево-судинних ускладнень і смерті в таких пацієнтів. Даний момент вважається початком у дослідженні ролі ниркових факторів при АГ. У 30–50-тих роках ХХ століття дослідники під керівництвом H. Goldblatt, F. Gross та деякі ін. поклали початок дослідженню біохімії ренiн-ангiотензинової системи (РАС). Отриманий результат дослідження дозволив радикально змінити наш погляд щодо цих процесів і створити чимало нових лікарських препаратів. Через різні нозологічні форми хвороб нирок можливе виникнення ураження паренхіми нирок і подальше підвищення АТ. Незважаючи на причину, що призвела до появи, перебігу та прогресування ураження нирок, які мають загальні закономірності патогенетичних механізмів.

Порушення функції нирок може виникнути, якщо знехтувати лікуванням, що в подальшому призведе до виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Як наслідок виникає артеріальна гіпертензія, яка в подальшому стане важливим фактором прогресування хвороби.

Термін ХЗН (хронічне захворювання нирок) виник на початку 2000-х років аналогічно терміну «серцево-судинне захворювання», через подібність патогенетичних факторів прогресування ураження нирок. Це визначення запропонувала Американська національна ниркова фундація (АННФ) і зараз використовується науковцями в усьому світі.

Підвищення артеріального тиску може бути виявлено у 60 – 90% хворих, в залежності від стадії ХЗН. При виявленні АГ на ранніх стадіях ХЗН, порівнюється з прогресивним розвитком ХНН.

У нашій країні терапевти та кардіологи більшу увагу приділяють лікуванню пацієнтам, котрі хворі серцевою недостатністю та ІХС. Серед основних причин через що виникає ураження нирок є АГ та цукровий діабет (Рис. 1).

Рис.1. Причини розвитку хронічної ниркової недостатності, за даними Американської національної ниркової фундації (1990-2004рр.)

Підвищення АТ є однією з причин ХЗН. Першою за частотою причиною хронічного підвищення АТ є есенціальна АГ, другою є ренопаренхімна гіпертензія. За останні 10 років кількість пацієнтів із ХЗН у США та Західній Європі збільшилась вдвічі. Гіпертензивний нефросклероз (більш поширена назва «первинно зморщена нирка») спостерігається близько у 25-35% пацієнтів із ХНН, який виникає внаслідок прогресивного ураження нирок при артеріальній гіпертензії. При швидкому темпі розвитку атеросклерозу, у тому числі ниркових артерій погіршується стан нирок при АГ, в порівнянні з людьми, які мають нормальний рівень АТ.

Смертність внаслідок серцево-судинних ускладнень у хворих з ХЗН є більш частою, ніж від НД [9].

Зниження показників клубочкової фільтрації спостерігається навіть у здорових осіб похилого віку. На протязі життя, функції нирок постійно прогресивно погіршуються на 1 % за рік (1–2 мл/хв). Такі захворювання як: АГ, цукровий діабет, запальні захворювання та травми нирок та ін. значно пришвидшують даний процес (12–15 мл/хв на рік), що в свою чергу призведе до зниження функції нирок раніше.

Для здійснення оцінки пацієнта на АГ за основу беруть визначення функціональності нирок. Для цього використовують показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) або кліренсу креатиніну (КК). Для визначення ШКФ можуть бути використані методи, які дають змогу визначити стадію ураження нирок, проте щоб скористатися даними методами потрібні спеціальні препарати, матеріали та підготовка спеціалістів [16].

Через актуальність щодо визначень станів нирок у багатьох хворих (з АГ, ХЗН) і технічні перешкоди для визначень кліренсів речовин з’явилися методи розрахунків оцінки фільтраційної здатності нирок лише за вмістом креатиніну сироватки крові, враховуючи стать, вік, масу тіла та расу пацієнтів.

Більш ширшого використання здобула формула D. Cockcroft та M. Gault (1976):



де КК виражено в мл/хв, маса тіла — у кг, вік — у роках, креатинін сироватки — у мг/дл (при необхідності для перерахунку мкмоль/л слід поділити на коефіцієнт 88); для жінок отриманий результат треба помножити на 0,85. Величина КК дорівнює ШКФ.

У всіх хворих із ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м2 необхідно визначати тренд цього показника за рік. Це дозволить зпрогнозувати перебіг захворювання з визначенням строків розвитку ХНН, а також оцінити ефективність лікувальних заходів, які спрямовані на зменшення прогресування хвороби.

Для оцінки функціонального стану нирок, використовується кілька класифікацій. Досить поширеною та раціональною можна визнати класифікацію АННФ, що виділяє 5 стадій ураження нирок (табл. 1).

Показник ШКФ вважається найкращим індексом оцінювання загальних функцій нирок як у здорових, так і в хворих. Як уже зазначалося, у нормі показник ШКФ залежить від статі, площини (розміру) тіла та зменшується з віком. Величина ШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м2 є критерієм діагнозу ХЗН незалежно від наявності інших ознак ураження або хвороби нирок, оскільки при такому значенні цього показника слід констатувати втрату половини нормальної функції нирок, і це означає високий ризик розвитку ниркових та серцево-судинних ускладнень.

Таблиця 1. Стадії хронічних захворювань нирок, згідно з АННФ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Стадія** | **Назва** | **ШКФ (мл/хв./1,73 м₂)** |
| **1** | Ураження нирок із нормальною або підвищеною ШКФ | ≥ 90 |
| **2** | Ураження нирок із незначно зниженою ШКФ | 60-69 |
| **3** | Ураження нирок із помірно зниженою ШКФ | 30-59 |
| **4** | Ураження нирок із тяжким зниженням ШКФ | 15-29 |
| **5** | Ниркова недостатність | ˂15 або гемодіаліз |

В Україні існує класифікація ХНН, що була затверджена Наказом МОЗ України № 05/462 від 30.09.2003. Різниця між згаданими класифікаціями полягає в тому, що перша характеризує стадію захворювання, а друга — лише стадію ХНН.

**Визначення мікро- та макропротеїнурії.**

У практичній діяльності визначають протеїнурію при збільшенні екскреції альбуміну та інших білків, альбумінурію — при збільшеній екскреції саме альбуміну, а також мікроальбумінурію. Крім того, у деяких країнах визначають співвідношення «протеїн (альбумін)/креатинін». Клінічне пояснення зазначених показників подана в табл. 2.

Таблиця 2. Визначення протеїнурії та альбумінурії

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **Метод аналізу сечі** | **Нормальні значення** | **Мікроальбумінурія** | **Альбумінурія або клінічно виражена протеїнурія** |
| Загальний білок | 24-годинна екскреція | ˂300 мг/добу | Не визначається | ˃300 мг/добу |
| Смужковий тест на протеїнурію | ˂30 мг/дл | Не визначається | ˃30 мг/добу |
| Протеїн сечі/ креатинін | ˂200 мг/г | Не визначається | ˃200 мг/г |
| Альбумін | 24-годинна екскреція | ˂30 мг/добу | 30-300 мг/добу | ˃300 мг/добу |
| Смужковий тест на альбумінурію | ˂3 мг/дл | ˃3 мг/ дл | Не визначається |
| Альбумін сечі/ креатинін | ˂17 мг/г (для чоловіків)25 мг/г (для жінок) | 17-250 мг/г (для чоловіків)25-355 мг/г (для жінок) | ˃250 мг/г (для чоловіків)355 мг/г (для жінок) |

Для того, щоб визначити альбумінурію та мікроальбумінурію використовують спеціальні лабораторні набори. Найчастіше використовують смужкові експрес-тести. Вони, в свою чергу дають змогу найшвидше та без використання спеціальних приладів визначити наявність та рівень протеїнурії в будь-якому медичному закладі [10].

Деякі сучасні рекомендації визначають мікроальбумінурію як маркер ураження ендотелію. Одним з факторів ризику ураження нирок у пацієнтів на АГ є присутність мікроальбумінурії, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень більш ніж у 2 рази.

При підвищенні рівня екскреції білка ризик розвитку серцево-судинних ускладнень та прогресування ураження нирок пропорційно зростає.

Критичною вважається величина добової протеїнурії, що становить 1 г, пацієнтам, що мають такий показник необхідні додаткові терапевтичні заходи, а також жорсткий контроль АТ (див. нижче). Для оцінювання ефективності терапевтичних заходів визначають добову екскрецію білка з сечею як кількісну ознаку ураження нирок.

Провідна роль нирок у розвитку та підтримці АГ потребує обговорення ролі ренальних ефектів АII, що викликають зміни у водно-сольовому гомеостазі та регуляції АТ. Затримка натрію реалізується через декілька механізмів: ренальну вазоконстрикцію, прямий вплив АII на стан канальців та збільшення секреції альдостерону.

При ХЗН має місце локальна активація РАС, що, у свою чергу, призводить до збільшення ступеня ушкодження нирки: порочне коло замикається. Взаємозв’язок АГ та факторів патогенезу ХЗН подано на рис. 2.



Ще один важливий механізм прогресування ХЗН пов’язаний із протеїнурією. У нормі з сечею екскретується незначна кількість білка. Постійне підвищення вмісту білка в сечі є важливим симптомом ураження нирок. Специфічність екскреції білків — альбуміну або низькомолекулярних глобулінів — залежить від типу захворювання нирок.

Так, наприклад, екскреція альбуміну є важливим маркером хронічного ураження нирок унаслідок АГ, цукрового діабету або патології клубочків. Збільшення екскреції низькомолекулярних глобулінів є маркером тубулоінтерстиціального ураження.

Однією з причин появи протеїнурії є розлад автономної регуляції кровообігу в нирках. При хронічному ураженні нирок, АГ, цукровому діабеті високий АТ передається на клубочкові артеріоли та виникає стабільна внутрішньоклубочкова гіпертензія, що призводить до гіперфільтрації та продавлювання білка через мембрану під дією високого гідростатичного тиску.

 Поява протеїнурії спричинює порушення функції ендотелію та підвищення проникності базальної мембрани. Транспорт білка через мембрану призводить до розвитку в ній патологічних процесів: порушення проникності, активації запалення, потовщення та врешті-решт — порушення функції.

 Отже, при ХЗН протеїнурія є не лише симптомом хвороби, а й важливим патогенетичним механізмом його прогресування.

* 1. **Характеристика основних біохімічних показників функціонування нирок.**

Для визначення функціонального стану нирок необхідні такі показники:

1. **Креатинін**– кінцевий продукт розпаду креатину (синтезується в печінці та надходить до м’язів). Відіграє велику роль в енергетичному обміні м’язової та інших тканин [15].

Креатинін вивільняється з міоцитів та за допомогою крові транспортується до нирок, а потім виводиться разом з сечовиною. У нормі креатинін вільно фільтрується в ниркових клубочках і повністю виводиться з сечею з організму. Тому при підвищенні концентрації креатиніну в сироватці крові зменшується фільтраційна функція нирок.

Вміст креатиніну в крові залежить від співвідношення його вироблення і виведення. Внаслідок виснаження м’язової маси відбувається зменшення виведення креатиніну разом з сечею.

Для визначення оцінки клубочкової фільтрації лікарі застосовують рівень креатиніну в сироватці. Показники креатиніну крові використовуються для діагностики ниркової недостатності.

* Норми креатиніну: чоловіки – 62-115 мкмоль/л; жінки – 53-97 мкмоль/л.

Креатиніновий коефіцієнт для чоловіків становить 18-32 мг на кожний 1 кг маси тіла за добу, а для жінок – 10-25 мг. Цей показник невисокий у повних і худорлявих людей, але високий у осіб із розвиненою мускулатурою.

При серйозних ураженнях нирок та печінки кількість креатиніну в сечі знижується, через те, що синтез креатиніну здійснюється в цих органах. Також вміст креатиніну в сечі буде менший у пацієнтів із погіршеним білковим обміном (атрофія м’язів). Креатинін не реабсорбується з первинної сечі в канальцях нефронів, тому кількість креатиніну відображає величину клубочкової фільтрації.

У пацієнтів, що страждають на НД спостерігається зменшення виділення креатиніну з сечею, проте в крові його виявляють більше. При хворобах, які мають в супроводі руйнацію білка (інфекційні захворювання, інтоксикаційні синдроми, спричинені отруйними речовинами) відбувається збільшення концентрації креатиніну в сечі.

Внаслідок довготривалого негативного азотового балансу втрачається білкова маса, рівень креатиніну знижується, а креатину підвищується. Проте, загальне виділення продуктів залишене незмінним (цукровий діабет, гіпертиреоз, лихоманка, голодування).

Для того, щоб дослідити функції нирок та дізнатись як впливають фізичні навантаження на організм спортсмена визначають рівень креатиніну в сечі.

Креатинфосфат, з якого походить креатинін, відіграє крім функції алактатного анаеробного енергоджерела − функцію переносія енергії з мітохондрій у міжфібрилярний простір. Це впливає на м’язову активність та силу. Відновний синтез креатинфосфату сповільнюється через гіперфункції креатиніну, а також наявність макроергічних фосфагенів буде менша.

Це має вплив на скорочення м’яза та час його релаксації. Тому ознаки щодо обміну креатинфосфату супроводжують міопатії різної етіології.

1. **Сечовина** – кінцевий продукт білкового обміну. Це речовина, утворена продуктом утилізації аміаку, який накопичується внаслідок реакції окисного дезамінування амінокислот. [15].

Цей процес відбувається в циклі орнітину і в основному існує в гепатоцитах печінки. Через нирки щодня з сечею виводиться 20-25 грам сечовини. В умовах підвищеної аеробної потреби в енергії, коли білок бере активну участь в якості енергетичного субстрату, збільшується утворення аміаку, тому збільшується виведення сечовини, продукту детоксикації аміаку. Цей біохімічний індекс називають загальним індексом втоми. Це пояснюється принципом гетерохронності залучення біосубстратів як енергоджерела. Спочатку будуть окислюватися вуглеводи, потім жир і, нарешті, білки. Отже, продукт повного розпаду білка - сечовина - вказує на глибину деструктивних змін в організмі.

*Зниження концентрації сечовини спостерігається за таких умов:*

* при ураженні нирок (нефрит);
* обмеження білка в раціоні;
* при ацидозі, оскільки значна частина аміаку використовується для нейтралізації кислот;
* порушення функції печінки (дегенерація і отруєння фосфором);
* у період інтенсивного росту організму; – уживання анаболічних препаратів.

Вживання великої кількості білка та захворювання, пов’язані з підвищеним розщепленням білків (діабет, злоякісні пухлини, певні інфекційні захворювання), можуть призвести до підвищення рівня сечовини в сечі. Зі збільшенням концентрації аміаку в втомлених м’язах накопичення сечовини також є особливістю тривалої роботи.

* Норми сечовини: 2,8-7,2 ммоль/л

Збільшення її в крові може спостерігатися при порушенні функції виведення нирок. Одночасно зменшиться його концентрація в сечі.

1. **Сечова кислота** – подібно до сечовини, є одним з кінцевих продуктів білкового обміну, і повністю виводиться нирками [15]. Це  [органічна сполука](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B0_%D1%81%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D1%83%D0%BA%D0%B0) з формулою [C](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D1%83%D0%B3%D0%BB%D0%B5%D1%86%D1%8C)5[H](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D0%BD%D1%8C)4[N](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%B7%D0%BE%D1%82)4[O](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B8%D1%81%D0%B5%D0%BD%D1%8C)3.

 Підвищена концентрація сечової кислоти виникає при подагрі, сечокам'яній хворобі, інших захворюваннях нирок, що супроводжуються нирковою недостатністю, деяких гострих інфекціях (пневмонія, бешиха, туберкульоз) та захворюваннях крові (дефіцитна анемія В-12, лейкоз), псоріазі, декомпенсованому цукровому діабеті, важкі ураження печінки.

Гіперурикемія та підвищена екскреція сечової кислоти пов’язані з атеросклерозом та ішемічною хворобою серця.

 З’ясовано, що у пацієнтів з артеріальною гіпертонією, ІХС, злоякісною гіпертензією, застійною серцевою недостатністю і/або порушенням ниркової функції спостерігається більший рівень сечової кислоти, ніж у здорових людей.

 Підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці спостерігається внаслідок підвищеного розпаду ДНК клітин - після впливу цитотоксичних лікарських препаратів, при поширеному ураженні тканин, при пухлинному процесі.

* Норми сечової кислоти в крові: для чоловіків – 210-420 мкмоль/л; жінок – 150-350 мкмоль/л.
1. **Загальний білок** –індекс, що відображає рівень загального білка в сироватці крові. Концентрація загального білка в сироватці крові в основному визначається синтезом та розкладом двох основних білкових частин - альбуміну та глобуліну.

Синтез білків плазми крові здійснюється в основному в клітинах печінки і ретикулоендотеліальній системі [15].

*Роль білків у крові:*

* Вони зв’язують воду, підтримують об’єм крові і не дозволяють їй виходити з судин;
* підтримують кислотно-лужний баланс крові;
* беруть участь у процесах згортання крові;
* з'єднуючись із низкою речовин (холестерин, білірубін і ін.), а також з лікарськими препаратами, транспортують їх до тканин;
* відіграють важливу роль в процесах імунізації;
* як джерело амінокислот;
* підтримують нормальний рівень таких мікро- і макроелементів, як кальцій, залізо, мідь, магній у крові;
* входять до складу гормонів, ферментів і інших біологічно активних речовин [21].

Аналізуючи вміст загального білка в сироватці крові, слід розрізняти його знижений (гіпопротеїнемія) та підвищений (гіперпротеїнемія) рівень. Причинами гіпопротеїнемії можуть бути недостатнє споживання білка та прискорена екскреція, а також порушення вироблення білка (особливо при захворюваннях печінки) або порушення всмоктування (характерне для захворювання кишечника).

Гіперпротеїнемія зазвичай спричинена втратою рідини, гострою інфекцією та деякими злоякісними пухлинами. Фізичне навантаження також може супроводжуватися підвищенням вмісту білку в сироватці крові. При багатьох захворюваннях, особливо при пов’язаних з важкими порушеннями обміну речовин, вміст загального білка (і білкових компонентів) є дуже важливим діагностичним параметром.

* Норма загального білка: 66-83 г/л.

При захворюваннях нирок вміст білка в плазмі знижується, що супроводжується порушенням функції та збільшенням виведення білка з сечею.

1. **Калій (К+)** – мікроелемент, один з основних електролітів крові, що міститься переважно внутрішньоклітинно [15].

Калій - мінерал, необхідний для нормального функціонування людського організму. Він допомагає виводити шкідливі речовини з клітин, тим самим звільняючи простір для поживних речовин. Якщо ваша дієта, багата калієм, то це має протидіючий ефект на вплив натрію на кров’яний тиск.

Однак, коли організм втрачає велику кількість калію в шлунково-кишковому або сечовидільній системі, також можуть виникнути проблеми. Як електроліт, цей мінерал допомагає проводити енергію і важливий для скорочення м’язів та оптимізації травлення та роботи серця. Нормальна кількість калію надзвичайно важлива для роботи печінки.

*Недолік калію викликає:*

* Впливає на роботу мозку.
* Впливає на травну систему, викликаючи дискомфорт у шлунку та запор.
* Викликає втому кінцівок, оніміння та біль у колінах, а також нестачу енергії.
* М’язова слабкість, судоми, втома, нерегулярне серцебиття та параліч. У дуже важких випадках людина може померти від серцевого нападу або паралічу дихальних м’язів. [20].
* Норми калію в крові: 3,5-5,5 ммоль/л.

При гострій та хронічній нирковій недостатності рівень калію в плазмі крові може зростати, а виділення сечі може зменшуватися або взагалі бути відсутнім, що свідчить про важкі захворювання нирок.

1. **Натрій (Na+)** – один з головних електролітів, що знаходиться переважно в позаклітинній рідині.

Натрій (Na) - макроелемент, важливий для забезпечення здорового функціонування організму. Він досить поширений в людському організмі і знаходиться в міжклітинній рідині [15].

Разом з калієм даний макроелемент забезпечує організм водним балансом, запобігає зневодненню.

***Добова потреба в натрії***

* Діти молодшого віку: 200-500 мг.
* Діти підліткового віку: 700-1300 мг.
* Дорослі люди: 1300 мг.

***Потреба у вживанні натрію зростає при:***

* рясному потовиділенні;
* великих опіках;
* прийомі діуретиків;
* недостатності кори надниркових залоз;
* підвищеному споживанні води;
* великих фізичних навантаженнях;
* сильному проносі або блювоті [14].

***Зменшити споживання солі (натрію) рекомендують при:***

* гіпертонії, ревматизмі, ожирінні, алергіях;
* прийомі гормональних препаратів;
* ушкодженнях кісток;
* гнійних процесах в легенях;
* захворюваннях підшлункової залози, печінки, нирок;
* деяких хворобах шлунка [14].

***Чим натрій корисний для організму:***

* Бере участь у регуляції водно-сольового обміну.
* Підтримує постійний рівень осмотичного тиску.
* Він підтримує оптимальний баланс позаклітинних і тканинних рідин в організмі.
* Бере участь у механізмі скорочення м'язів і регуляції кров'яного тиску.
* Бере участь у нейтралізації кислот, створюючи кислотно-лужну рівновагу спільно з кальцієм, магнієм і калієм.
* Цей макроелемент підтримує нормальне серцебиття.
* Надає тканинам міцності.
* Натрій важливий для видільної і травної систем організму.
* Сприяє регуляції перенесення поживних речовин кожною клітиною.
* Норми натрію в крові: 136-145 ммоль/л.
1. **Хлор (Сl-)** – в крові знаходиться в іонізованому стані, допомагає підтримувати водно-електролітний і кислотно-основний баланси в організмі.

Хлор (Cl) - це макроелемент, котрий необхідний людському організму у великиій кількості разом з натрієм і калієм. Хлор в основному концентрується в шкірі (30-60%). Він бере участь у регуляції осмотичної рівноваги і водно-сольового обміну. Також він входить до складу міжклітинної рідини, крові, кісткової тканини. В організмі його міститься до одного кілограма в іонізованому стані [15].

Надлишок хлору в організмі рідко зустрічається, тому що він майже повністю виводиться з організму з сечею та потом.

***Хлор: добова потреба***

* Діти молодшого віку: 300-800 мг.
* Діти підліткового віку: 1100-2300 мг.
* Дорослі люди: 2300 мг.

***Роль хлору для організму***

* Сприяє травленню;
* Він необхідний для здорового функціонування нервів і м'язів;
* Хлор допомагає виводити з організму шлаки, токсини, вуглекислий газ;
* Він бере участь у зниженні рівня жиру в печінці;
* Хлор бере активну участь у регуляції і підтримці в організмі водно-сольового балансу;
* Контролює стан еритроцитів, бере участь у формуванні плазми крові;
* Хлор необхідний для здорової роботи головного мозку [14].
* Норми хлору в плазмі: 98-107 ммоль / л.

Надмірна кількість хлору в організмі шкідлива, оскільки сприяє утриманню води в органах і тканинах. Це загрожує підвищеним тиском, болями в грудях і голові, сухим кашлем, диспепсичними розладами, різкими болями в очах, сльозотечею. У більш важких випадках при передозуванні хлору можливий розвиток бронхопневмонії, (супроводжується підвищеною температурою) і токсичного набряку легенів.

Якщо хлору в організмі замало, людина відчуває сонливість, слабкість м'язів, ослаблення пам'яті, сухість у роті. Також можливе випадання волосся, зубів та зменшення апетиту [4].

* 1. **Біохімічні критерії ранньої діагностики порушень функціональної активності нирок.**

Лабораторні методи, крім загального клінічного дослідження крові та сечі, функціонального дослідження нирок (залишковий азот, сечовина та сироватковий креатинін, клубочкова фільтрація, реабсорбція ниркових канальців), також включають бактеріологічне дослідження для визначення видів бактерій, їх нетипові форми, мікробного числа і чутливості до антибактеріальних препаратів.

Якщо немає чітких даних, крім звичайного огляду сечі, визначається кількість клітинних елементів. При необхідності використовуються провокаційні проби, наприклад , преднізолоновий тест (30 мг преднізолону внутрішньом'язово на ніч з повторним загальним аналізом сечі уранці). На лабораторних методах дослідження ґрунтуються кліренс-тести функціональної здатності нирок.

Питання про те, чи потрібно застосовувати конкретний метод дослідження, визначається правильною інтерпретацією даних, отриманих під час анамнезу хвороби та фізичного обстеження. Основними методами дослідження сечі є хімічне дослідження та мікроскопічне дослідження. Для того, щоб об’єктивно оцінити зміни в сечі, потрібно правильно збирати сечу. Для загального аналізу сечу збирають натщесерце вранці . [17] .

Бактеріологічне дослідження сечі підходить для будь-якого запального процесу. Необхідно визначити не тільки тип і кількість мікроорганізмів, але й чутливість мікроорганізмів до різних антибіотиків та хіміотерапії. У разі важкого сепсису необхідно проводити посів сечі. Слід зазначити, що виявлення бактеріурії не є основним симптомом пієлонефриту. Цей симптом недостатній для діагностики пієлонефриту. Відсутність бактеріурії не виключає наявності пієлонефриту, особливо у разі бактеріологічного обстеження після або під час антибактеріального лікування (висока кількість хибнонегативних результатів).

Слід зазначити, що при туберкульозі нирок для виявлення мікобактерій у сечі використовують бактеріоскопію, а також застосовують біологічні проби ( введення сечі хворого під шкіру чи внутрішньоочеревинно гвінейській свинці), посіви сечі на специфічне поживне середовище.

Аналіз крові дає чітке розуміння активності процесу та ефективності лікування та адекватності препаратів, що відпускаються за рецептом.

Методи функціональної діагностики дозволяють оцінити функцію нирок як єдиної системи так і кожної нирки окремо.

*До лабораторних методів дослідження відносяться:*

* загальний аналіз сечі;
* визначення функціонального стану нирок: проба Зимницького (дає можливість констатувати ранні порушення концентраційної функції нирок. При зниженні концентраційної функції нирок, а також в умовах серцево-судинної недостатності (зменшення набряків вночі) нічний діурез може підвищитись як механізм компенсації. Методика проведення: протягом доби пацієнт мочиться кожні 3 години в окрему посудину і таким чином отримується 8 порцій сечі. В кожній порції визначають питому вагу. Вимірюють загальну кількість сечі, виділену за добу, кількість сечі, виділену протягом дня та ночі (денний та нічний діурез). В нормі об’єми порцій коливаються від 50 до 200-300 мл, денний діурез перевищує нічний, амплітуда коливань питомої ваги не менше 12-16. При порушення здатності нирок до розведення ПВ в жодній порції не нижче 1011-1013, при порушенні здатності нирок до концентрації ПВ і жодній порції не буває більше 1020) [16].
* Методи кількісного визначення формених елементів у сечі : метод Амбурже, метод Аддіс-Каковського, метод Нечипоренка ;
* Проба Рейзельмана. Методика проста у виконанні, пацієнт мочиться, коли відчуває бажання. Дані оцінюють так само, як у разі проби Зимницького.
* Метод кліренсу - дозволяє оцінити здатність нирок очищати кров. Кліренс (англ. clear - очистити) характеризує кількість плазми крові в мілілітрах, яка в нирках протягом 1 хв очищається від якої-небудь речовини.
* Дослідження парціальних функцій нирок: клубочкова фільтрація (проба Реберга - дозволяє оцінити функцію клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції нирок. Методика: визначають концентрацію креатиніна в крові і в сечі, яка виділилася протягом 2 год. Індекс концентрації розраховують шляхом ділення концентрації креатиніна в сечі на концентрацію креатиніна в крові), канальцева реабсорбція, дослідження ниркового плазмотоку та кровоточу [16].

Ємність для збору сечі повинна бути сухою та чистою. Зазвичай, сечу збирають зранку, відразу після нічного сну, під час вільного сечовипускання. Береться середня порція 50-100 мл.

З діагностичної мети забору використовується катетеризація сечового міхура. Зазвичай колір сечі солом'яно-жовтий. Світло-жовтий колір – при вживанні чималої кількості рідини. Насичено жовтий колір – при обмеженому вживанні води.

У перший тиждень після народження колір сечі зміниться: вона стає безбарвною відразу після народження, а в наступні 2-4 дні сеча стає чорною і каламутною (з великим вмістом уратів), а з 5-6-ї доби – світло-солом'яна та прозора.

Сеча безбарвна – при нецукровому діабеті;- блідо-жовта – при зморщеній нирці; темно-жовта – при застійній нирці, недостатності кровообігу на фоні ураження міокарда та клапанної системи серця; кольору «м'ясних помиїв» – при гломерулонефрит i , сечокам'яній хворобі, поліпах миски та нирок, пухлинах, геморагічних діатезах, лікуванні антикоагулянтами; кольору «пива» – при вірусному гепатиті й паренхіматозних жовтяницях; темно-бура (до чорного) – при меланосаркомі; сіро-молочна – при підвищеному вмісті фосфатів; цегляно-червона – при підвищеному вмісті солей уратів та оксалатів; червоний або рожево-червоний колір – при прийомі або отруєнні амідопірином, анальгіном, антипірином, карболовою кислотою; пурпурно-червоний – при прийомі фенолфталеїну; темно-коричневий – при прийомі індикану. При стоянні – невеличке помутніння (діагностичного значення не має).

*Каламутність сечі може бути з умовлена:*

* підвищеним вмістом солей (сечокислих, фосфорнокислих, вуглекислих);
* наявністю великої кількості формених елементів крові, циліндрів, слизу, жирів;
* бактеріурією.

**Метод Амбурже**– підрахунок формених елементів, що виділяються і з сечею за 1 хвилину, тобто , швидкість їх виведення (за 1 хвилину і з сечею виділяється до 1000 еритроцитів, до 2000 лейкоцитів).

**Метод Нечипоренка**– виявлення кількості формених елементів в 1 мл сечі (еритроцитів – до 1000-2000, лейкоцитів – до 2000-4000, гіалінових циліндрів – до 200-250).

**Проба трьох склянок.**За допомогою даного методу можна з’ясувати на якому рівні сечових шляхів виділяється кров або лейкоцити.

**Метод Аддіс-Каковського**– кількість формених елементів і циліндрів у добовій кількості сечі (до 1 млн еритроцитів, 2 млн лейкоцитів, до 20 тис. гіалінових циліндрів) [16].

Максимальна щільність сечі характеризує концентраційну здатність нирок, пов'язану з функцією канальцевого апарата. Відносна щільність сечі залежить від концентрації азотистих речовин (сечовина, креатинін) і електролітів. Виявлення при разовому дослідженні відносної щільності сечі більше 1.018 дозволяє виключити ХНН. У разі виявлення гіпостенурії (щільність сечі менше 1.016) проводять повторне дослідження, а також пробу Зимницького. На відносну щільність сечі впливає наявність в сечі глюкози, при великій глюкозурії відносна щільність сечі дорівнює 1040-1050.

При паренхіматозних враженнях нирок концентраційна функція може бути знижена, а у важких випадках (первинно та вторинно зморщена нирка) повністю втрачається.

*Найбільш поширені захворювання нирок та їх біохімічні констеляції*

* *Гострий гломерулонефрит* – гостре запальне імунне захворювання, яке уражає клубочковий апарат.

 Біохімічні зміни схематично відображають так:

у сироватці – ↑ креатинін, сечовина, холестирол, ↓ загальний білок; у сечі – ↑ білок.

* *Хронічний гломерулонефрит* – запальне захворювання, яке вражає обидві нирки і є наслідком гострого стрептококового нефриту, що був перенесений раніше.

Біохімічні зміни:

у сироватці – без суттєвих змін, а в сечі з’являється білок.

* *Хронічний пієлонефрит* – інфекційне запальне захворювання, при якій уражаються не лише миски, а й ниркова тканина. Ці стани проявляються у фазах загострення або ремісії.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↑ креатинін, потім ↑ сечовина, залишковий азот, сечова кислота, глюкоза, ↓ натрій, хлор. у сечі –↓ сечова кислота.

* *Гостра ниркова недостатність* – гостре порушення основної ниркової функції, спричинене впливом патології на її паренхіму внутрішні і зовнішні факторів.

Біохімічні зміни:

 у сироватці – ↑ калій, магній, амоніак, сечова кислота та індикан. у сечі – ↑ білок.

* *Хронічна ниркова недостатність* – хвороба, якамає швидкепрогресуваня, зумовлене зниженням функції клубочків і канальців до стану, при якому нирки не підтримують гомеостаз.

Біохімічні зміни:

 у сироватці – ↑ креатинін, сечовина, сечова кислота, хлор, ↑ калій, фосфати, магній, ↓ кальцій, рН. 102 у сечі – ↓ сечовина.

* + *Амілоїдоз нирок* – захворювання, при якому в усіх структурах нирок проходить відкладення амілоїду (патологічного білка), що сприяє порушенню їх функцій та розвиток хронічної ниркової недостатності.

Біохімічні зміни:

 у сироватці – ↓ білок, альбуміни, ↑ холестерол, ß-ліпопротеїни, триацилгліцероли; у сечі – ↑ білок, γ-глобулін, фібриноген, потім глюкозурія; ↑ амінокислоти, калій.

* + *Нефроз* – захворювання нирок з дегенеративними змінами епітелію ниркових канальців і базальної мембрани капілярних петель клубочків та порушенням обмінних процесів – водно-солоьового, холестеринового, білкового тощо.

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↓ білок, альбуміни, α-глобуліни, ↑ γ-глобуліни, ліпіди, ↑гіалуронідаза; у сечі – ↑ білок.

* + *Нефросклероз* – патологічний процес у нирках. Він обумовлений розростанням сполучної тканини, атрофією паренхіми та склеротичними ураженнями ниркових артеріол.

Біохімічні зміни:

у сироватці –↑ренін,ангіотензин ІІ, ; залишковий азот, хлориди; у сечі – ↑ білок.

* *Нефротичний синдром* – стан, що спостерігаються як при первинних захворюваннях, так і при вторинних ураженнях та характеризується комплексом клініко-лабораторних змін

Біохімічні зміни:

у сироватці – ↓ α-глобуліни, ↑ γ-глобуліни, ліпіди. у сечі – ↑ білок.

При захворюваннях сечовидільної системи лабораторна діагностика є одним із найскладніших видів діагностики. Вона базується на використанні різних методичних методів, що спрямовані на встановлення складових сечі та оцінюванні загального біохімічного стану хворого.

*Усі прояви ХНН класифікують у вигляді чотирьох синдромів:*

1) синдрому кістково-мінеральних порушень;

2) синдрому білково-енергетичного дефіциту і запалення;

3) синдрому порушення гомеостазу;

4) кардіоваскулярного, що включає гіперактивність симпатичної нервової системи і кардіоренальну анемію [11].

*Клінічні синдромні критерії діагностики ХНН (викликані інтоксикацією токсичними речовинами)*

1. **Критерії дистрофічного синдрому**: сухість і свербіж шкіри (за рахунок виділення через шкіру кристалів сечовини) у вигляді «інею», схуднення, розчухування та геморагічні висипання на шкірі, атрофія м’язів, зниження їхнього тонусу і сили.

2**. Критерії астенічного синдрому**: апатія, млявість, швидка втомлюваність, втрата працездатності.

3. **Критерії шлунково-кишкового синдрому**: сухість у роті,
відсутність апетиту, нудота, блювання та біль в епігастрії (уремічний гастрит), проноси (уремічний гастродуоденіт), шлунково-кишкові кровотечі, порушення функції печінки.

4. **Критерії кардіального синдрому:** виникає АГ (до 100% випадків), симптом уремічної кардіоміопатії (кардіомегалія, серцебиття, послаблені тони серця, зміни зубця Т на ЕКГ), шум тертя перикарда — «похоронний дзвін» (уремічний сухий перикардит у термінальній стадії), накопичення рідини в перикарді (уремічний ексудативний перикардит).

**5. Критерії плевропульмонального синдрому у вигляді таких форм**: уремічний пневмоніт; пневмонії; нефротичний набряк легень.

6.**Критерії кістково-суглобового синдрому**: виникає ураження скелета (ниркова остеодистрофія) та м’язових тканин внаслідок порушення фосфорно-кальцієвого обміну, розвивається вторинна подагра.

7. **Анемічний синдром** виникає у 25% хворих, що зумовлює розвиток дистрофічних змін в органах і тканинах і зниження толерантності до фізичних навантажень.

 8. **Синдром ендокринних дисфункцій** супроводжується порушенням метаболізму вітаміну D із розвитком вторинного гіперпаратиреозу, що призводить до виникнення кістково-суглобового синдрому. У чоловіків зниження секреції тестостерону та підвищення вмісту в крові пролактину спричиняють гіпогонадизм та імпотенцію. Підвищення рівня гонадотропінів і гіперпролактинемія у жінок призводять до змін менструального циклу. Порушення РААС призводить до розвитку АГ.

9. **Синдром ураження центральної та периферичної нервової системи** характеризується головним болем, ейфорією, апатією, сонливістю чи, навпаки, збудженням, м’язовими фібриляціями, паркінсоноподібними явищами, набряком мозку, екламптичними судомами та комою. Ураження периферичної нервової системи супроводжується полінейропатією, порушенням рефлексів і розвитком парезів.

10. **Критерії синдрому електролітних і водних порушень:** виникає гіперкаліємія, що супроводжується змінами ЕКГ (поява синусової брадикардії, АV-блокади, високого та гостровершинного зубця Т). Поряд з цим може розвиватися гіпонатріємія, гіпокальціємія, гіпермагніємія, гіперфосфатемія. На пізніх стадіях ХНН виникають порушення водного балансу, розвиток поліурії та ніктурії (інколи відбувається затримка рідини в організмі з розвитком асциту, гідротораксу та гідроперикарда).

11.**Синдром порушення кислотно-лужного балансу** характеризується розвитком метаболічного декомпенсованого ацидозу, що веде до виникнення гіперкаліємії, загальної слабкості, зниження апетиту, нудоти, задишки та глибокого дихання типу Куссмауля.

12. **Критерії синдрому накопичення азотистих шлаків в організмі:** в крові збільшується кількість креатиніну, сечовини, залишкового азоту та прогресивно знижується клубочкова фільтрація нирок.

13. **Сечовий синдром:** виникає ізогіпостенурія, протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія [7].

*Діагностичні лабораторно-інструментальні критерії ХНН*

1. Критерії біохімічних аналізів: підвищення рівня креатиніну і сечовини.

2. Критерії аналізів сечі: гіпоізостенурія, а також зміни, характерні для фонового захворювання (причини ХНН) — гематурія, протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія і бактеріурія, глюкозурія.

 3. Критерії загального аналізу крові: анемія, а також зміни, характерні для фонового захворювання (причини ХНН) — еозинофілія (алергічні тубулоінтерстиціальні нефрити), значне підвищення ШОЕ (системні захворювання, системні васкуліти, мієломна хвороба), тромбоцитопенія (гемолітико-уремічний синдром, тромбоцитопенічна пурпура).

4. Імунологічні критерії: зниження рівня комплементу (при системному червоному вовчаку, мезангіокапілярному ГН, кріоглобулінемії), аутоантитіла (при системному червоному вовчаку, склеродермії, мікроскопічному поліангіїті, синдромі Гудпасчера).

5. Критерії порушення електролітів крові: гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, гіпокальціємія.

6. Інструментальні критерії візуалізації (УЗД і КТ): зменшення розмірів нирок, діагностика фонових захворювань (конкременти, полікістоз, обструктивна уропатія, ретроперитонеальний фіброз та ін.).

7. Мікробіологічні вірусологічні критерії: позитивні результати посівів сечі, підвищення титрів антистрептококових антитіл, позитивні маркери вірусних гепатитів В і С, ВІЛ.

8. Критерії біопсії нирки: за наявності нез’ясованої ниркової недостатності і нормальних розмірів нирок [18].

Клінічну картину ХНН розподіляють на синдроми, які полегшують оцінку прогнозу ниркової недостатності і вибір пріоритетів у тактиці лікування.

Провідну роль відіграє кардіоваскулярний синдром, який є основною причиною смерті пацієнтів від серцево-судинних подій. І навпаки, раптова смерть при ХНН частіше виникає при порушеннях гомеостазу [19].

Водночас синдром порушень гомеостазу визначає терміни початку нирковозамісної терапії. Білково-енергетичний дефіцит — так званий МІА-синдром (мальнутриція + запалення + атеросклероз) — зумовлює виникнення ендотеліальної дисфункції і також визначає високу смертність хворих [13].

**РОЗДІЛ 2**. **ОБ’ЄКТ**, **МАТЕРІАЛИ** **ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

 **2.1. Характеристика об’єкту дослідження.**

Група обстежених людей з ХСН ІІ-ІV функціонального класу за NYHА з ФВ-ЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) ≤ 40% на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС) налічувала дванадцять осіб (n=12). Вік пацієнтів становив 41-68 років (чоловіки та жінки).

Група практично здорових осіб нараховувала п’ятнадцять практично здорових донорів (n=15). Критеріями включення практично здорових осіб була відсутність серцево-судинних захворювань, запальних та інших супутніх захворювань. Вік пацієнтів становив 41-68 років (чоловіки та жінки).

Група пацієнтів з артеріальною гіпертензією – двадцять осіб (n=20). Включення пацієнтів з артеріальною гіпертензією відбувалося при її діагностиці без жодних супроводжуючих патологій. Вік пацієнтів становив 41-68 років (чоловіки та жінки).

Об’єктом дослідження була сироватка венозної крові дванадцяти осіб із ХСН ІІ-ІV функціонального класу за NYHА. Сироватку крові отримували із цільної крові способом природного згортання поза людським організмом, відібрану в суху стерильну пробірку та залишену на 2 год за кімнатної температури з метою утворення згустку та відділення рідкої частини. Опісля відстоювання за допомогою скляної палички відокремили згусток та центрифугували протягом 10 хв при 1500 об/хв (g=370). Зразки зберігали в морозильній камері при -80˚С, уникаючи циклів заморожування-відтавання, оскільки це шкідливо для багатьох компонентів сироватки.

**2.2. Метод визначення сечовини.**

Метод базувався на реакції Фірона, яка обумовлена утворенням кольорових продуктів при взаємодії сечовини з диацетилмонооксимом [26].

 Для виконання роботи використовували реактиви:

1. 10%-вий розчин трихлороцтової кислоти.
2. 2,5%-вий водний розчин диацетилмонооксиму.
3. 2,5%-вий водний розчин тіосемікарбазиду.
4. Основний розчин FeCl3. Для цього 5г хлорного заліза розчинили в 100мл дистильованої води, підкисливши 1 мл концентрованої H2SО4;
5. Кольоровий реактив. До 30мл робочого розчину хлорного заліза додали 0,25мл розчину тіосекарбазиду, 1мл розчину диацетилмонооксиму та 100мл дистильованої води. Кольоровий реактив готували кожного разу перед застосуванням, оскільки він є нестійким.
6. 1%-вий cтандартний розчин сечовини.

В ході визначення концентрації сечовини в сироватці крові в центрифужну пробірку вносили 0,8мл дистильованої води, 1мл розчину трихлороцтової кислоти та 0,2мл сироватки крові та перемішували вміст пробірки, опісля чого суміш центрифугували протягом за 1500 об/хв протягом 20хв (g=370).

В чисту пробірку вносили 0,5мл надосадової рідини і 5мл кольорового реактиву, після чого поміщали пробірку в киплячу водяну баню на 20хв. Потім пробірку охолоджували протягом 2-3хв під протічною водою.

Стандартну та контрольну проби готували за такою схемою як і досліджувану. При приготуванні стандартної проби замість сироватки використовували 0,2мл стандартного розчину сечовини. Приготування контролю відрізнялось використанням замість надосадової рідини 0,5мл дистильованої води. Вимірювання абсорбції здійснювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 500-560нм в кюветі із товщиною стінки 10мм. Концентрацію сечовини розраховували за формулою:

$$X=\frac{Аоп}{Аст}\*16,65,$$

(2.1.2)

де: Х – концентрація сечовини (мкмоль/л); Аоп – абсорбція досліджуваного зразка; Аст – абсорбція стандартного зразка (із виключенням значень абсорбції контрольних зразків; 16,65 – концентрація сечовини в стандартному розчині (мкмоль/л).

**2.3. Метод визначення креатиніну.**

Принцип методу Поппера базується на кольоровій реакції Яффе, яка полягає утворенні сполуки інтенсивного жовто-червоного кольору при взаємодії креатиніну з пікриновою кислотою в лужному середовищі (pH=12) [22].

Для виконання завдання використовували реактиви:

1. насичений розчин пікринової кислоти. Для цього в 100мл гарячої дистильованої води (70-80˚С) розчиняли 2г пікринової кислоти, після чого суміш доводили до кипіння на водяній бані. Опісля нагрівання, розчин залишали при кімнатній температурі на добу для осадження надлишку пікринової кислоти. Через добу розчин відфільтровували. Зважаючи на те, що за природою пікринова кислота є сильною отрутою та вибухонебезпечною речовиною, робота вимагала обережності та наявності захисного одягу;
2. cтандартний розчин креатиніну. Для цього в 100мл 0,1н заздалегідь приготованого розчину HCl розчиняли 100мг креатиніну. Надалі розчин зберігали в холодильнику;
3. 10%-вий розчин NаОH, який використовували для залужнення середовища.

В ході роботи в пробірці змішували 1мл сироватки та 3мл прозорого насиченого розчину пікринової кислоти. Через 5хв пробірку поміщали в киплячу водяну баню на 15-20с, опісля чого вміст пробірки центрифугували протягом 15хв 3000об/хв (g=370). До 2мл утвореного центрифугату додавали 0,1мл розчину NаОH, ретельно перемішуючи вміст пробірки. В процесі залужнення середовища відбулось помутніння розчину внаслідок випадіння в осад фосфатів, тому здійснили повторне центрифугування, опісля чого довели дистильованою водою до об’єму 5мл.

Для приготування контрольної проби до 1,5мл насиченого розчину пікринової кислоти додавали 0,1мл розчину NаОH і доводили об’єм дистильованою водою до 5мл.

Стандартну пробу готували за такою схемою як і основну, однак натомість сироватки крові використовували 1мл стандартного робочого розчину. Центрифугування не проводили.

Через 10хв проби колориметрували із застосуванням зеленого світлового фільтру при довжині хвилі 530нм в кюветі із товщиною стінки 10мм. Концентрацію креатиніну рохраховували за формулою [24]:

$$Х=\frac{Аоп}{Аст}\*88,$$

(2.1.3)

де: Х – вміст креатиніну в сироватці крові (мкмоль/л); Аоп – абсорбція досліджуваних зразків; Аст – абсорбція стандартних зразків (із виключенням значень абсорбції контрольних зразків); 88 – концентрація креатиніну в стандартному розчині (мкмоль/л).

**2.4. Метод визначення ШКФ.**

Для визначення ШКФ було обрано рівняння CDІ-EDP на основі рівня сироваткового креатиніну, оскільки воно є найбільш точним для здійснення розрахунку [25]. Рівняння CDІ-EDP:

$ШКФ=141×мін\left(\frac{Scr}{k}, 1\right)^{α}×макс(\frac{Scr}{k},1)^{-1,209}×0,993^{вік}×1,018 \left(для жін\right),$(2.1.5)

де: *Scr* – креатинін сироватки крові; *k=*0,7 – для жінок та 0,9 – для чоловіків; α=0,329 – для жінок та 0,411 – для чоловіків.

**2.5. Метод визначення цитруліну.**

Визначення цитруліну здійснювали за методом Арчибальда, який ґрунтується на реакції Фірона [23]. Для виконання роботи використовували реактиви в таких концентраціях: 59мМ диацетилмонооксим; 32мМ антипірин; цитрулін стандарт 10 мМ; сироватка крові; фізіологічний розчин.

В ході роботи в пробірку до 0,1мл сироватки крові додавали 0,9мл фізіологічного розчину та центрифугували суміш при 10000об/хв протягом 10хв (g=370). До 0,4мл утвореного супернатанту додавали 2мл реагенту, який містив: 1мл 59Мм диацетилмонооксиму, 1мл 32мМ антипірину та 1мл 55мкМ FeSО4 в 6NH2SО4), добре перемішували вміст пробірки та кип’ятили суміш на водяній бані протягом 15хв. Опісля пробірку охолоджували та визначали величину екстинції на спектрофотометрі за довжини хвилі 465нм.

 Контрольна проба містила 0,1мл фізіологічного розчину замість сироватки крові. До стандартної проби додавали 0,1мл 10Мм розчину цитруліну. Вміст цитруліну розраховували за формулою:

$А\*10\frac{Мкмоль}{л}/В$,

де: А – показник екстинції сироватки крові; В – показник екстинції стандарту.

 **2.6. Метод визначення концентрації альбуміну.**

Для визначення концентрації альбуміну в сечі було обрано один із колориметричних експрес-методів встановлення протеїнурії з використанням реактиву Бредфорда та барвника Кумасі діамантового синього (КДС) G-250 [24].

Для виконання роботи була необхідною наявність порції ранкової сечі, приготування реактиву Бредфорда та стандартного розчину альбуміну. Для приготування реактиву Бредфорда використовували 100мг фарбника КДС G-250, 59мл етанолу (96%) та 100мл концентрованої ортофосфатної кислоти (85%) в 1л дистильованої води. Опісля перемішування суміш ретельно відфільтровували для позбавлення від нерозчинених частинок. Для приготування стандартного розчину альбуміну (1г/л) 100мг альбуміну доводили до об’єму 100мл фізіологічним розчином NаCl.

В ході роботи до 0,1мл сечі додавали 5,0мл реактиву Бредфорда та через 5хв вимірювали абсорбцію на спектрофотометрі CФ-46 за довжини хвилі 595нм в кюветі з довжиною оптичного шляху 1см. Вимірювання оптичної щільності через 15-20хв опісля додавання реактиву, оскільки при вимірюванні через 1год та пізніше отримали б понижені результати у зв’язку з частковим осадженням комплексу «білок-фарбник».

**2.7. Статистична обробка даних.**

Розподіл ознак аналізувався за законом Гауса. Оцінка статистичної значущості та перевірки наявності різниці між групами проводилась за критерієм Крускала-Уолліса (P<0,01). Міжгрупове порівняння оцінювалося за критерієм Данна (P<0,05) [21].

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**3.1. Оцінка показників функціонування нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.**

На рис.1 представлені величини показників креатиніну, сечовини, цитруліну та вираженість симптому мікроальбумінурії, які характеризують функціональний стан нирок залежно від градації ступеня зниження клубочкової фільтрації у пацієнтів із АГ-ІІ.

При першій стадії ХНН у пацієнтів з АГ рівень ШКФ становить 103 мл/хв., тоді як у другій стадії цей показник знижується на 29,12% і становить 73 мл/хв, а в третій стадії знижується ще на 41,09% від попередньої.

Показник креатиніну в першій стадії становить 78 мкмоль/л, в другій стадії ХНН зростає на 16,12% і становить 93 мкмоль/л, а в третій стадії показник зростає на 29% від попередньої і становить 131 мкмоль/л.

Мікроальбумінурія в першій стадії становить 20мг/л, в другій стадії зростає на 20% і становить 25 мг/л, в третій стадії зростає на 52,8% від другої.

Цитрулін в першій стадії становить 84 мкмоль/л, в другій стадії зростає на 16,8%, в третій стадії зростає на 17,88% від попередньої і становить 123 мкмоль/л.

 У результаті проведеного дослідження було показано, що у пацієнтів із АГ-ІІ на стадії С1 ниркової патології, яка відзначається як стадія низького наростання ризику, не спостерігається підвищення вмісту креатиніну, сечовини та наявності симптому мікроальбумінурії. Дані показники знаходяться в межах референтних значень, однак вміст цитруліну зростає вже в два рази, порівняно із контрольною групою.

 На стадії С2 або стадії помірно зростаючого ризику розвитку ниркової недостатності також не простежуються значні коливання вмісту сечовини та креатиніну, але помітним є початок наростання симптому мікроальбумінурії. Рівень цитруліну продовжує зростати на фоні відсутності достовірних змін величин традиційних маркерів.

 На стадії С3, яка характеризується розвитком первинного пошкодження нирок, вже чітко простежуються зміни величин досліджуваних показників. Вміст креатиніну та сечовини у сироватці крові майже досягає порогового значення і становить 131мкмоль/л та 6,3мкмоль/л відповідно, при чому спостерігається наявність симптому мікроальбумінурії та зростання рівня цитруліну в три рази, порівняно із контрольною групою. Простежується істотне зниження ШКФ, що беззаперечно вказує на погіршення фільтраційної здатності нефронів нирки.

 Порівняльний аналіз рівня цитруліну в сироватці крові та величин показників функціонального стану нирок показав, що зниження ШКФ, зростання рівня креатиніну, сечовини та вираженість симптому мікроальбумінурії супроводжуються підвищенням рівня сироваткового цитруліну. Таким чином, простежується однонаправленість між зростанням рівня цитруліну та ступенем вираженості зміни величин показників функціонального стану нирок у пацієнтів із АГ-ІІ.

Рис.1. Залежність вмісту креатиніну, сечовини і цитруліну в сироватці крові та вираженості симптому мікроальбумінурії від градації ступеня зниження швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із артеріальною гіпертензією-ІІ за класифікацією KDIGO (Kіdney Dіseаse Іmprovіng Globаl Outcomes 2012), р<0,05.

**3.2. Оцінка показників функціонування нирок у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.**

 Аналогічно встановленою є залежність між змінами рівня цитруліну в сироватці крові та досліджуваними показниками функціонального стану нирок у пацієнтів з ХСН (рис.2).

У пацієнтів з ХСН в першій стадії показник ШКФ становить 93 мл/хв., в другій стадії цей показник знижується до 76 мл/хв. тобто на 18,27%, в третій стадії показник зменшується на 28,94% , в стадії суттєвого зниження показник знижується на 27,78%, і в останній стадії на 28,2%.

В першій стадії показник креатиніну становить 82 мкмоль/л, в другій стадії показник зростає на 7,9% від першої, в стадії помірного зниження він збільшується на 7,3%, в стадії суттєвого зниження на 14,3%, в стадії різкого зниження на 42,3%.

Показник цитруліну для першої стадії становить 98 мкмоль/л, а це на 10,9% менше ніж у другій стадії де показник має значення 110 мкмоль/л. В стадії помірного зниження маємо показник цитруліну 154 мкмоль/л, який збільшений від попереднього на 28,6%. В той час як в стадії суттєвого зниження показник цитруліну збільшується на 3,75% від попереднього, а в стадії різкого зниження показник 178 мкмоль/л, що має різницю між попереднім 10,11%.



 Рис. 2. Залежність швидкості клубочкової фільтрації, вмісту креатиніну, сечовини, цитруліну в сироватці крові від градації ступеня зниження швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю за класифікацією KDIGO (Kіdney Dіseаse Іmprovіng Globаl Outcomes 2012), р<0,05.

 У результаті проведеного дослідження було показано, що у пацієнтів із ХСН на стадії С1 ниркової патології не спостерігається підвищення вмісту креатиніну, сечовини та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Зазначені показники знаходяться в межах референтних значень. Однак вміст цитруліну зростає вже в два рази, порівняно із контрольною групою.

 На стадії С2 ниркової патології, під час розвитку якої спостерігається незначне зниження швидкості клубочкової фільтрації, не простежується підвищення вмісту креатиніну та сечовини. Однак вміст цитруліну продовжує зростати на фоні відсутності достовірних змін величин традиційних маркерів.

 Стадія С3, яку прийнято підрозділяти на стадії С3а та С3b характеризується незначними змінами величин досліджуваних показників, однак вони знаходяться в межах референтних значень. На зазначеній стадії простежується зростання вмісту цитруліну майже в чотири рази, порівняно із контрольною групою.

Згідно до змін величин досліджуваних показників, на стадії С4 спостерігається зниження швидкості клубочкової фільтрації майже в чотири рази, порівняно із контрольною групою, що беззаперечно є сигналом про погіршення фільтруючої здатності нефронів нирки. На фоні різкого зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростає рівень креатиніну в сироватці крові, перевищуючи норму в два з половиною рази. Вміст сечовини досягає порогових значень і складає 6,3мкмоль/л. Вміст цитруліну зростає в чотири рази, порівняно із контрольною групою.

**ВИСНОВКИ**

1. Вміст креатиніну, сечовини, рівень мікроальбумінурії знаходяться в межах референтних значень у пацієнтів з АГ та ХСН незалежно від стадії хронічної ниркової недостатності.
2. У пацієнтів із АГ та ХСН, у яких не спостерігали порушень функціонального стану нирок на фоні відсутності достовірних змін вмісту креатиніну, сечовини, рівня мікроальбумінурії спостерігається достовірне зростання вмісту цитруліну.
3. За наявності порушень функції нирок у пацієнтів із АГ та ХСН зростання вмісту цитруліну в сироватці крові має однонаправлений характер із ступенем вираженості мікроальбумінурії, підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові та вираженістю погіршення ШКФ, проте достовірні зміни величини на стадіях С1, С2 та С3 характерні тільки для цитруліну.
4. Рівень цитруліну в сироватці крові може бути використано як маркер наявності порушень функціонального стану нирок у пацієнтів із серцево-судинними патологіями, особливо на ранніх стадіях розвитку.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Gianluigi S, Lars HL. Global public Health urden of Heart Failure. card. Fail.

Rev. 2017; 3 (1): 7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2

2. Benjamin EJ, Virani SS, Calllaway CC, Chambarlaine AM, Chang AR, Cheng S

et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A Report From the

American Heart Association. Circulation. 2018; 137: 2735-2752

3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das

SR. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the

American Heart Association. Circulation. 2016; 26: 133(4): 38-360. doi:

10.1161/CIR.0000000000000350

4. Wall HH, Deursen VM, Meer P. Comorbidities in Heart Failure. Hand Exp

Pharmacol. 2017; 243: 35-66. doi: 10.1007/164\_2017\_27.

5. Deursen VM, Urso R, Laroche C. Co-morbidities in patients with heart failure:

an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. Eur J Heart Fail. 2014;

16(1): 103-11. doi: 10.1002/ ejhf.30.

6. Green D, Karla P, Mg Donagh TA, Gardner RS, Clark A, Dargie H.J., editors.

Renal dysfunction. In: Oxford textbook of Heart Failure. Ed.:Mg Donagh T.A.,

Gardner R.S., Clark A., Dargie H.J. Oxford Univ. Press; 2011. 312 p.

7. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та

лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2004 — 84 с.

8. <http://www.mif-ua.com/archive/article/4127>

9. Сибіль М.Г. Клінічна біохімія: навчальний посібник для студентів вищих

навчальних закладів фізкультурного профілю. – Л. : ЛДУФК, 2015. – 228 с

10. https://euromd.com.ua/

11. https://medilabs.com.ua

12. Нефрология: Руководство для врачей: В 2 тт / Ред. И.Е. Тареева // Москва,

- «Медицина», - 1995. - 496 с.

13. Лифшиц В.М. Медицинские лабораторные анализы. Справочник /

Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.// «Триада-Х», - Москва – 2000, - 312с

14. https://studfile.net/preview/5282001/page:11/

15. http://medicine.co.ua/informazia-y-fakt/5676

16. https://poleznopro.ru/

17. Silverberg DS. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure —

the cardio renal anemia syndrome: the need of cooperation between cardiologists

and nephrologists. Int. Urol. Nephrol. 2006; 38: 295-310.

18. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal

syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1527-39.

19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CDK Work Group.

KDIGO (2012) Clinical Practice Disease. Kidney inter., Suppl. 1-150.

20. Іванов Д.Д., Корж О.М., Хронічна хвороба нирок: діагностика та

лікування. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю; 2014. 56 с.

21. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., Практика. 1998; 459 с.

22. Назаренко ОА, Сергеєва ТА, Солдаткін ОП. Креатинін та методи його визначення. Біотех. 2009; 2(1):107-116

23. Boyde TRC, Rahmatullan M. Optimisation of conditions for the colorimetric determination of citrulline, using diacetyl monoxime. Anal Biochem. 1980 Feb 1; 107:424-431

24. Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. Microalbuminuria – a biomarker of renal microvascular disease. Renal Failure. 2009 Jul 7;31(2):140-3

25. KDIGO, AKI. Work Group: Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3:136-150

26. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2-х т. Т.1 – Минск: Беларусь, 2000. – 495 с.