



Роль Ингибиторов Натрийуретических Пептидов В Лечении Кардиоренального Синдрома

1. Турсунова Л. Д.
2. Жаббаров О. О.
3. Рахматов А. М.

Received 22nd Sep 2022,
Accepted 23rd Oct 2022,
Online 25th Nov 2022

^{1, 2, 3} Ташкентская Медицинская
Академия, г. Ташкент, Узбекистан

Аннотация: Хроническая болезнь почек (ХБП) значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, особенно у больных с сахарным диабетом. Несмотря на то, что за последние два десятилетия кардиоваскулярная смертность в общей популяции значительно снизилась, взаимно усугубляющее прогрессирующее течение данного осложнения и высокий процент развития терминальной почечной недостаточности требует новых подходов ранней диагностики, разработки методов профилактики и своевременного лечения с позиции доказательной медицины.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диабетическая нефропатия, ренокардиальный синдром, натрийуретические пептиды.

Последние годы ознаменовались драматическим ростом в мире числа больных сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП). Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – две очень актуальные заболевания, которые неизбежно связаны между собой и являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой последних лет, с которыми столкнулось несколько поколений. Сахарный диабет (СД) - широко распространенное заболевание. Число больных СД в мире составляет 140 млн. человек и, по статистическим данным Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году данная категория больных возрастет до 300 миллионов. Хронической болезнью почек (ХБП) болеет 10-16% взрослого населения Азии, США, Австралии и Европы и является глобальной проблемой здравоохранения [4] [Levey AS, et al. 2010]. Она повышает риск общей смертности и кардиоваскулярных заболеваний, а также возможность прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [1]. Согласно рекомендациям KDOQI протоколов 2002г., ХБП определяется как поражение почек, оцениваемое потерей альбумина и снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что лежит в основе ее подразделения на стадии [5].

Согласно данным World Health Report 2000 Global Burden Disease (GBD) project заболевания почек и мочевых путей ежегодно приводят к смерти примерно 850000 человек и обеспечивают 15010167 случаев стойкой утраты трудоспособности и занимает только 12-е место как причина смерти и 17-е как причина стойкой утраты трудоспособности. При этом есть все основания

полагать, что истинная распространённость и заболеваемость хронической болезни почек, по крайней мере, в несколько раз недооценена [18].

Рост заболеваемости ХБП неуклонно ведет к увеличению числа больных, нуждающихся ЗПТ. По данным литературы к концу прошлого столетия около миллиона человек во всем мире получали лечение тем или иным видом диализа, а число пациентов, получающих в начале этой терапии, составляло, примерно, четверть миллиона в год. Организационные и финансовые проблемы стали серьёзными для многих стран мира, даже для высокоразвитых.

Под термином ХБП обобщаются заболевания, при которых выявляется повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение более трех месяцев, вне зависимости от первичного диагноза. ХБП очень актуален для больных СД, учитывая важность и необходимость унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, особенно в случаях минимальной выраженности и трудно определяемой природы заболевания. В постановлении диагноза ХБП нужно учитывать важность значения определению факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. При учете этих факторов, оценки их значимости и модифицируемости можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек. Значимое влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек независимо от популяции может оказать ряд факторов. К ним относятся распространённость ряда инфекций, приём некоторых лекарств, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [6,11]. Однако, наиболее интересным является то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно является и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых – артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и другие.

При СД почечная патология может быть разнообразной (в частности диабетический гломерулосклероз, инфекция мочевых путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубулоинтерстициальный фиброз и др.). Они имеют различные механизмы развития, которые влияют на динамику прогрессирования, выбора метода лечения, являются особой проблемой для больных диабетом, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер.

Диабетическая нефропатия (ДН) - специфическое поражение почек у больных с СД, при котором наблюдается формирование узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), таких как диализ или трансплантация почки [2].

В зависимости от длительности заболевания, можно предположить частоту развития ДН, Максимальный пик варьирует от 15 до 20 лет течения СД. У 40 % больных СД возможно возникновение диабетического поражения почек. Развитие данного осложнения не всегда удаётся объяснить только неудовлетворительным контролем гликемии или артериального давления (АД) [8].

Самым ранним признаком повреждения почек при СД является выявление микроальбуминурии, которая непосредственно влияет на дальнейшее прогрессирование диабетической нефропатии. При развитии протеинурии ДН прогрессирует до хронической почечной недостаточности. 5-10% случаев ДН заканчивается терминальной стадией почечной недостаточности [18], которая в структуре смертности больных СД 2 типа составляет 1,5-3% [6]. Все стадии ДН ассоциируются сердечно-сосудистой патологией. Появление ДН приводит к

5-8- кратному увеличению смертности этих больных, по сравнению с общей популяцией. Заболевания сердечно-сосудистой системы до настоящего времени продолжают оставаться ведущей причиной, приводящей к летальному исходу больных СД 2 типа, не доживших до терминальной стадии почечной недостаточности [1].

В исследованиях последних лет описывается связь СКФ и альбуминурии с клиническим исходом у обследуемых в общей популяции, что дает о возможность представить пороговые величины СКФ (<60 мл/мин/ 1.73м^2) и МА, являющиеся факторами риска, повышающими смертность. Данные эпидемиологических исследований с обследованием более 65 тыс. больных поддерживают точку зрения о МА, как о "биомаркере" неблагоприятного исхода даже у пациентов с сохранной функцией почек. Это позволяет заключить, что понятие МА должно включаться в перечень биомаркеров, обозначающих как риск развития, так и прогрессирования ренальной дисфункции. По данным масштабных многоцентровых исследований оказалось, что МАУ выявляется у 20-30% лиц с артериальной гипертензией (PREVEND, LIFE), у 25-40% пациентов с диабетом I или II типа (AUSDIAB, DEMAND), и даже у 5-7% лиц общей популяции условно здорового населения (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [13]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома и отмечается при табакокурении. Ученные предполагают, что МАУ демонстрирует наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе как увеличения риска возникновения и прогрессирования атеросклероза, так и повреждения почек с дальнейшим развитием развитием почечной недостаточности. В настоящее время интенсивно изучается вопрос о том, в какой мере микроальбуминурия в общей популяции населения отражает риск формирования ХБП, включая стадию почечной недостаточности. Выявление у больных МАУ является грозным признаком и может послужить для мероприятий по рено- и кардиопротекции [6].

В настоящее время специфическое поражение почек при СД – диабетическая нефропатия (ДН) не относится к фатальным осложнениям СД, поскольку ее развитие можно предупредить.

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной как наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэскреторных функций (таблица 1).

Таблица 1. Стадии ХБП по уровню СКФ

Стадия	Определение	СКФ (мл/мин/ $1,73\text{м}^2$)
1	Высокая и оптимальная	>90
2	Незначительно сниженная	60-89
3а	Умеренно сниженная	45-59
3б	Существенно сниженная	30-44
4	Резко сниженная	15-29
5	Терминальная почечная недостаточность	<15

Последние данные исследован позволили разделить сердечно-сосудистые и почечные риски в пределах 3 стадии ХБП (3а -СКФ 45-59 мл/мин/ $1,73$ м² и 3б - СКФ 30-44 мл/мин/ $1,73$ м² соответственно), чему способствовали данные о депопуляции больных с почечной дисфункцией именно за счет кардиоваскулярных событий при относительно низкой ренальной смертности благодаря современным технологиям ЗПТ.

В клинической практике для расчета СКФ могут быть широко использованы простые способы расчета клиренса креатинина, позволяющие обходиться без суточного сбора мочи (формулы

КокрофтаГолта, MDRD, СКD-EPI). Формула СКD-EPI лучше соотносится с данными, полученными референтными способами, что позволяет рекомендовать ее для амбулаторной практики. Показатель может быть рассчитан автоматически с помощью калькуляторов [8].

Таким образом, оценка уровня креатинина и рСКФ должны стать рутинной практикой для оценки кардиоваскулярного риска, выбора терапии и тактики ведения больного, сохранения здоровья и качества жизни больных [1].

В 2009-2011 годах разработан точный метод – формула СКD-EPI – метод оценки СКФ, наиболее оптимальный для амбулаторной практики в данный момент.

Таблица 2. Варианты формулы СКD-EPI для расчета рСКФ (в зависимости от расы, пола и концентрации креатинина)

Раса	Пол	Концентрация креатинина в сыворотке крови мг/100мл (SCr)	Формула
Белая раса	Женский	$\leq 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,328}$
Белая раса	Женский	$\geq 0,7$	$144 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,210}$
Белая раса	Мужской	$\leq 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,412}$
Белая раса	Мужской	$\geq 0,9$	$141 \times (0,993)^{\text{возраст}} \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,210}$

Наличие ДН является важным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии при ХБП. Популяционное исследование в штате Альберта (Канада), включавшее 1,3 млн, госпитализированных пациентов и в дальнейшем наблюдаемых в течение 48 месяцев, продемонстрировало значимость ХБП в сочетании с СД для развития инфаркта миокарда (ИМ), сопоставимую с предшествующим ИМ. Риск общей смертности, включая в первые 30 дней после ИМ, оказался наиболее высоким в группе пациентов, имевших СД и ХБП. По данным USRDS 2013 имеются значимые различия в частоте сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХБП и без ХБП независимо от возраста. Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESSHF и некоторых других позволили признать ХБП независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эквивалентом ишемической болезни сердца (ИБС) по риску осложнений. В классификации кардиоренальных взаимоотношений выделен 4 тип (хронический нефрокардиальный синдром), отражающий иницирующую роль хронической почечной патологии в снижении коронарной функции, развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и повышении риска серьезных кардиоваскулярных событий посредством общих гемодинамических, нейрогормональных и иммунно-биохимических обратных связей. Эти взаимоотношения очень ярко проявляются при ДН. А также, в формировании неразрывных патогенетических взаимосвязей между повреждениями почек и сердечно-сосудистой системы стоит упомянуть активацию внутрипочечной ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы, натрийуретические факторы разного происхождения и др [4,6].

Наличие снижения почечной функции вследствие развития ДН ускоряет формирование сердечно-сосудистой патологии, так как, обеспечивает воздействие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D, а также снижение фракции выброса [3]. По мере нарастания почечной дисфункции, прослеживается тенденция прогрессирования систолической дисфункции сердца [7]. Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ДН. Пациенты с ДН и ИБС, сердечной недостаточностью должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в полном

объеме в соответствии с национальными и международными рекомендациями, если нет противопоказаний (таблица 3).

Таблица 3. Стратегия терапии у больных ХБП и ССЗ

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациентов с ХБП следует относить к группе высокого риска ССЗ	I	A
При лечении ИБС у больных ХБП следует исходить из существующих рекомендаций при отсутствии противопоказаний*	I	A
Антитромботическая терапия может назначаться больным ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если не повышен риск кровотечения*	II	B
Лечение сердечной недостаточности при ХБП следует проводить в том же объеме, что и у пациентов без ХБП* II A	II	A
При болях в грудной клетке больные ХБП должны обследоваться так же, как и пациенты без ХБП	II	B

*необходима коррекция дозы препаратов с учетом СКФ

При проведении терапии, особенно сердечной недостаточности, следует строго контролировать состояние больных и мониторировать СКФ и уровень калия сыворотки крови.

У пациентов с диабетом 2 типа поражения почек являются много факторным и более сложными, чем у людей с диабетом I типа. Терапевтическое лечение диабетической нефропатии основано на подходе с несколькими факторами риска, и цель является в том, чтобы замедлить развитие или прогрессирование заболевания и снизить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных. Достижение наилучшего метаболического контроля, лечение гипертензии [$<130/80$ мм рт. ст.] и дислипидемии [холестерин ЛПНП <100 мг/дл] с использованием препаратов, которые блокируют систему ренин-ангиотензин-альдостерон, являются эффективными стратегиями для предотвращения развития микроальбуминурии, отсрочивая прогрессирование до более поздних стадий нефропатии и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с диабетом [11,12,13].

До этого времени четкие представления о роли РААС, в развитие диабетического поражения почек отсутствовали, не было лекарственных препаратов, способных эффективно блокировать эту систему (ИАПФ) и доказательной базы, свидетельствующей о нефропротективной активности данных препаратов. Однако, в клинической практике с этой целью широко использовались иАПФ. Наряду с явными преимуществами терапии ИАПФ, опыт их длительного применения показал ряд недостатков, которые ограничивают их использование. ИАПФ нередко вызывают сухой кашель, ангионевротический отек, обусловленные уменьшением распада брадикинина и подобных ему сосудорасширяющих метаболитов. Длительное (более 25 лет) применение ИАПФ показало, что в реальной клинической практике нефропротективный эффект от применения ИАПФ развивается только у 50% больных с ДН. У

части пациентов с ДН, несмотря на использовании ИАПФ, продолжает прогрессивно снижаться почечная функция даже при удовлетворительном уровне контроля АД. Причинами недостаточной эффективности ИАПФ (феномен ускользания) могут быть активность альтернативных путей образования ангиотензина II, (контролируемые химазой, катепсином G, тонином и др.), злоупотребление солью, а также генетические факторы. Причины, механизмы, время развития феномена, а также его клиническое значение остаются пока предположительными и мало освещенными в литературе. Более полную и селективную блокаду системы могут обеспечить БРА, которые действуют как антагонисты ангиотензина II (АП) в отношении АТ 1- рецепторов, опосредующих основные сердечно-сосудистые и почечные эффекты активации РААС при сохранении функции АТ 2-рецепторов, обеспечивающих дополнительное органопротективное действие [7].

Гетерогенная патофизиология КРС делает его лечение сложной задачей. До настоящего времени нет единой, гарантирующей успех, терапии КРС, поскольку анамнез каждого больного, факторы риска развития и сочетанные заболевания диктуют необходимость ранней диагностики КРС, раннего и продолжительного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ХБП, что приведет к сохранению функции почек [17].

В подавляющем большинстве случаев терапия, проводимая при КРС, ограничивается применением симптоматического лечения без уточнения аспектов, связанных с дополнительными факторами риска, характерными для ХБП и ХСН. Исследования по изучению почечной дисфункции часто не включают оценку сердечно-сосудистого статуса, а в исследованиях больных с сердечно-сосудистой патологией нередко исключаются пациенты с выраженной дисфункцией почек. Понимание патогенетических механизмов и клиническая оценка больных с КРС диктует необходимость изучения взаимосвязи факторов патогенеза ХБП и миокардиальной дисфункции. Исследования в указанном направлении позволят также улучшить фармакотерапевтические подходы при лечении больных с КРС различных типов [1].

По данным литературы основанных на результатах масштабных многоцентровых исследований проводимых за последние 10 лет, дало возможность на воздействие патогенетического звена развития кардиоренального синдрома, одним из которых является натрийуретический пептид. Натрийуретические пептиды – семейство родственных пептидов, включающее ANP (atrial natriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид), BNP, а также позднее идентифицированные CNP (C-type natriuretic peptide – натрийуретический пептид типа C) и DNP (dendroaspis natriuretic peptide – D-натрийуретический пептид). ANP синтезируется преимущественно предсердиями, BNP – желудочками сердца, CNP – васкулярным эндотелием. Стимулирующим элементом повышенной секреции этих нейрогормонов является объемная перегрузка полостей сердца [9,10].

Указанные нейрогормоны подавляют секрецию альдостерона, ренина и ангиотензина II, а также активацию симпатической нервной системы. Являясь природными антагонистами симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, вазопрессина и альдостерона, NUP вызывают периферическую вазодилатацию, усиливают диурез, снижают давление в артериях, пред- и постнагрузку, уменьшают синтез и высвобождение эндотелина, ослабляют рост гладкомышечных, кардиальных, эндотелиальных клеток и фибробластов кардиоцитов [9]. В исследованиях, проводившихся в общей популяции в течение более 30 лет, была выявлена связь уровня указанных нейрогормональных маркеров с нарушениями функции почек и печени, но прежде всего с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [15,18,19].

Новый класс препаратов – сакубитрил/валсартан - демонстрируют эффективность в блокаде РААС, а также воздействие на натрийуретические пептиды вселяют надежду на возможность длительной нефропротекции при СД без феномена ускользания.

С этой целью действие комплекса валсартан + сакубитрил опосредовано новым механизмом, а именно одновременным подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (*neutral endopeptidase, NEP*)) веществом LBQ657 (активный метаболит сакубитрила) и блокадой рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AT_1) валсартаном, являющимся антагонистом рецепторов ангиотензина II (АРА II). Взаимодополняющие благоприятные эффекты сакубитрила и валсартана на состояние ССС и почек у пациентов с сердечной недостаточностью обусловлены увеличением количества пептидов, расщепляемых неприлизином (таких как натрийуретические пептиды (НП)), что опосредовано действием LBQ657, одновременно происходит подавление валсартаном негативных эффектов ангиотензина II. НП активируют мембраносвязанные рецепторы, сопряженные с гуанилатциклазой, что приводит к повышению концентрации цГМФ, вызывающего симптомы вазодилатации, увеличение натрийуреза и диуреза, увеличение СКФ и почечного кровотока, подавление высвобождения ренина и альдостерона, снижение симпатической активности, а также антигипертрофическое и антифибротическое действие. Валсартан, избирательно блокируя AT_1 -рецепторы, подавляет негативные эффекты ангиотензина II на ССС и почки, а также блокирует ангиотензин II-зависимое высвобождение альдостерона. Это предотвращает стойкую активацию РААС, которая вызывает сужение сосудов, задержку натрия и воды почками, активацию роста и пролиферацию клеток, а также последующую перестройку ССС, усугубляющую нарушения ее функционирования.

По данным масштабных клинических исследований (PARADIGM-HF) применение комплекса сакубитрил + валсартан у пациентов с ХСН статистически достоверно снижало риск летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с острой сердечной недостаточностью (21,8% в группе исследуемого ЛС против 26,5% в группе эналаприла). Абсолютное снижение риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии или госпитализации в связи с острой сердечной недостаточностью составляло 4,7% (3,1% для риска летального исхода по причине сердечно-сосудистой патологии и 2,8% для первичной госпитализации в связи с острой сердечной недостаточностью). Относительное снижение риска по сравнению с эналаприлом составляло 20%. Эффект отмечен на ранних этапах применения препарата и сохранялся на протяжении всего периода исследования. Развитию эффекта способствовали оба действующих компонента. Частота случаев внезапной смерти, которые составляли 45% всех летальных исходов по причине сердечно-сосудистой патологии, в группе исследуемого препарата снизилась на 20% по сравнению с группой эналаприла (отношение рисков (*hazard ratio, HR*) 0,8; $p=0,0082$). Частота случаев развития недостаточности сократительной функции сердца, которая являлась причиной летального исхода в 26% случаев по причине сердечно-сосудистой патологии, в группе исследуемого препарата снизилась на 21% по сравнению с таковым показателем в группе эналаприла ($HR 0,79$; $p=0,0338$).

Поиск маркеров ранней диагностики ХБП у больных СД и методов активного воздействия на них позволил бы предотвратить или отсрочить прогрессирование утраты почечной функции. Современные подходы нефропротекции включающие средства, такие как сакубитрил/валсартан, целенаправленно воздействующие на РААС и натрийуретический пептиды, приводят к улучшению функции сердечно-сосудистой системы, увеличению СКФ у больных ДН.

Учитывая вышеизложенное, изучение взаимосвязи между степенью почечной дисфункции и структурно-функциональной характеристикой миокарда, выявление патогенетических механизмов прогрессирования КРС, контролирование кардиоваскулярных факторов риска, а

также определение влияния новых фармакотерапевтических подходов лечения этого синдрома является важной клинической задачей внутренних болезней.

Таким образом, очевидно, что под комбинированным воздействием препаратов сакубитрил/валсартана улучшается систолическая функция левого желудочка. Однако, по литературным данным недостаточно изучена влияние комбинированного препарата у больных ХБП, что послужило определению цели данной научной работы.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М: Универсум Паблишинг, – 2000. – С. 239.
2. Жаббаров О.О., Даминов Б.Т., Турсунова Л.Д. Роль метаболических факторов в прогрессировании диабетической нефропатии // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2019. -№4. –С. 25-29.
3. Жаббаров О.О., Даминов Б.Т. Кардиоренальный синдром при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Ташкентской медицинской академии. Специальный выпуск сборника материалов посвящен научно-практической конференции “Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы, локальное решение” – 2019. –С. 103-105.
4. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. -2003. - №1. – С. 50–56.
5. Резник Е.В. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2010. –Т. 12, №1. – С. 13-24.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. –Т. 9, №3. – С. 7-15.
7. Терещенко С.Н. Современные аспекты кардиоренального синдрома // Журнал сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, №5. – С. 226 – 230.
8. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. – 2014. – С. 6-7.
9. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? *Peptides*. – 2014. – Vol. 58. – P. 108–116.
10. Edvinsson M.L., Ahnstedt H., Edvinsson L., Andersson S.E. Characterization of relaxant responses to natriuretic peptides in the human microcirculation in vitro and in vivo. *Microcirculation*. – 2016. – Vol. 23, №6. – P. 438–446.
11. Forbes J.M., Fukami K., Cooper M.E. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism // *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.* – 2007. – Vol. 115, №2. – P. 69-84.
12. Han H.J., Choi H.J., Park S.H. High glucose inhibits glucose uptake in renal proximal tubule cells by oxidative stress and protein kinase C // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 918-926.
13. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. 7th edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (access date: 01.02.2017).

14. Kim CS. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome. // *Electrolyte Blood Press.* – 2013 Jun. – Vol.11, №1. – P. 17-23.
15. Koegelenberg A.S., Smith W., Schutte R., Schutte A.E. IGF-1 and NT-proBNP in a black and white population: the SABPA Study// *Eur J Clin Invest.* – 2016. – Vol. 46, №9. – P. 795–803.
16. Koniari K., Marinos Nikolaou, Ioannis Paraskevaidis, and John Parissis. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. // *International Journal of Nephrology.* Volume 2011 (2011), Article ID 194910, 10 pages
17. Mann J, Gerstein H, Pogue J, Bosch J, Yusuf S; for the HOPE Investigators: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes 119 and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. // *Ann Intern Med* 134: 629–636, 2001.
18. Richards A.M. The relationship of plasma NT-proBNP to age and outcomes in heart failure. *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4, №9. – P. 746–748.
19. Svennberg E., Lindahl B., Berglund L., Eggers K.M., Venge P., Zethelius B., Rosenqvist M., Lind L., Hijazi Z. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – validation of a multimarker approach // *International Journal of Cardiology.* – 2016. – Vol. 22. – P. 74–81.

