

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Худякова Алёна Дмитриевна

**УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК:
АССОЦИАЦИИ И БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У
ЛЮДЕЙ 25–44 ЛЕТ Г. НОВОСИБИРСКА**

14.01.04 – Внутренние болезни

14.02.02 – Эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, член-корр. РАН
Рагино Юлия Игоревна

Новосибирск – 2020

ГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Артериальная гипертензия как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	10
1.2 Дисфункция почек – важная терапевтическая проблема современности	13
1.3 Оценка ассоциаций кардиометаболических факторов риска и функции почек.....	16
1.4 Маркеры дисфункции почек.....	21
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
2.1 Материалы исследования.....	32
2.2 Антропометрические методы.....	33
2.3 Измерение артериального давления.....	33
2.4 Оценка функции почек.....	34
2.5 Биохимические исследования крови.....	35
2.6 Анализ распределения изучаемых показателей систолического артериального давления, диастолического артериального давления и скорости клубочковой фильтрации.....	37
2.7 Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1 Распространенность категорий артериального давления и дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.....	43
3.2 Ассоциации артериального давления и дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.....	50
3.3 Оценка значимости некоторых потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при артериальной гипертензии.....	58
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	82

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, являясь ведущим фактором риска (ФР) развития ишемической болезни сердца, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5 % [32]. По прогнозным оценкам, ожидается её дальнейший рост.

Артериальная гипертензия признана важнейшим ФР развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Во многих исследованиях была доказана связь между тяжестью, длительностью АГ и частотой её развития. Повышение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. ассоциируется с увеличением риска развития ХБП на 6 %.

В свою очередь, ХБП при АГ становится самостоятельным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциируется с увеличением суммарного кардиоваскулярного риска, а также риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности [113]. Усугубляет ситуацию наличие дополнительных факторов, таких как ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет (СД).

Тесная взаимосвязь патологических процессов при АГ и ХБП дают возможность рассматривать кардиоренальные взаимоотношения как цепь событий, составляющих порочный круг [51].

Одним из показателей, характеризующих нарушение функции почек, является СКФ. На сегодняшний день для расчета СКФ предпочтение отдается формуле СКД-ЕРІ, работающей у представителей всех рас, что является актуальным для многонационального населения Российской Федерации (РФ).

Важное значение имеет поиск потенциальных биомаркеров почечного повреждения, способных выявлять начальные изменения почечной ткани.

В РФ наблюдается дефицит объективных данных о взаимосвязях сниженной функции почек с АГ и другими кардиометаболическими ФР, особенно у молодых лиц.

Вышеизложенное позволяет считать крайне актуальным получение объективных данных о распространенности АГ, сниженной функции почек и их взаимосвязях у молодых людей, а также выявление потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ.

Цель работы

Изучить ассоциации уровней артериального давления и функции почек у людей 25–44 лет и определить потенциальные биомаркеры раннего почечного повреждения при артериальной гипертензии.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность различных категорий АД, дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.
2. Изучить ассоциации уровней АД и дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.
3. Оценить значимость симметричного диметиларгинина (СДМА), ретинол-связывающего белка (РСБ-4), ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), уромодулина в качестве потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ.

Научная новизна работы

У лиц 25–44 лет г. Новосибирска в период 2013–2016 гг. определены распространенность АГ и ранней дисфункции почек. Выявлено, что оптимальный уровень АД, который сопряжен с наименьшим риском развития ССО, имеется у 25,9 % мужчин и 62,4 % женщин. Доля лиц с АГ ($\text{АД} \geq 140/90$) мм рт. ст. составила у мужчин 28 % (в 25–34 года – 17,5 %; в 35–44 лет – 34,7 %), у женщин 9,0 % (в 25–34 года – 3,1 %; в 35–44 лет – 12,5 %). Зарегистрированы характерные

для АГ тенденции: увеличение распространенности АГ с возрастом; высокая распространенность АГ, в том числе, изолированной систолической АГ (ИСАГ); изолированной диастолической АГ (ИДАГ); более высокие, чем у женщин, средние уровни АД у мужчин. Одновременно с этим, оценена распространенность снижения СКФ, половые различия, возрастная динамика частоты, средние значения СКФ у молодых мужчин и женщин г. Новосибирска. Оптимальный или высокий уровень СКФ, рассчитанный по формуле СКД-ЕРІ, определен у 90,2 % мужчин и 66,0 % женщин соответственно. Доля лиц с незначительно сниженной СКФ составила у мужчин – 9,4 % (в группе 25–34 лет – 4,9 %; 35–44 лет – 12,9 %), у женщин – 33,8 % (25–34 лет – 23,1 %; 35–44 лет – 41,4 %), с умеренно сниженной СКФ у мужчин – 0,4 %, у женщин – 0,2 %. Зарегистрированы характерные для ХБП тенденции к снижению СКФ с возрастом.

Впервые проанализированы взаимосвязи сниженной функции почек с АГ и другими кардиометаболическими факторами риска у людей 25–44 лет г. Новосибирска. Не выявлено ассоциаций СКФ с САД ни у мужчин, ни у женщин. Максимальные значения коэффициента детерминации (R^2), показателя, характеризующего долю дисперсии зависимой переменной, объясненной при помощи предикторов, достигнуты в моделях, включающих триглицериды (ТГ). У женщин определена обратная связь СКФ с холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), прямая – с окружностью талии (ОТ). Вне зависимости от наличия в модели ТГ или ХС-ЛНП, выявлена статистически значимая обратная ассоциация СКФ с ДАД у женщин. При пошаговом анализе подтверждена значимость всех достигнутых ассоциаций за исключением связи СКФ с ОТ у мужчин. Только у мужчин определена связь АГ с незначительно сниженной функцией почек, регистрируемой при (СКФ < 90) мл/мин/1,73 см².

Проведено исследование по оценке значимости потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек (СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF- β , уромодулин) при АГ. У лиц 25–44 лет при исследовании потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ выявлено, что максимальные значения СДМА, РСБ-4 и TGF- β определены у лиц с АГ и сниженной СКФ

(1,3 мкмоль/л, 88,6 мкг/мл и 23,2 мкг/мл соответственно) в сравнении с лицами без АГ с и без сниженной СКФ. Выявлена ассоциация между СДМА и СКФ ($r = -0,324$); ($p = 0,048$) у лиц с АГ и со сниженной СКФ, ассоциация РСБ-4 с СДМА ($r = 0,400$); ($p = 0,017$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты работы позволили заключить, что мужчинам в возрасте 25–44 лет необходимо контролировать АД и уровни в крови ХС-ЛНП и ТГ с целью предупреждения развития АГ, гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности и гипертриглицеридемии, для профилактики развития ранней дисфункции почек в этом возрасте. Кроме того, людям с АГ в возрасте 25–44 лет рекомендовано контролировать в крови уровни СДМА, РСБ-4 и TGF- β как потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при этом заболевании. Полученные данные заслуживают внимания при реализации лечебно-профилактических мероприятий ввиду своей значимости для прогноза заболеваемости лиц трудоспособного возраста.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У мужчин 25–44 лет г. Новосибирска, в том числе в подгруппах 25–34 лет и 35–44 лет, распространенность артериальной гипертензии выше, а незначительно сниженной СКФ (< 90 мл/мин/1,73 см²) ниже, чем у женщин.

2. Незначительно сниженная СКФ ассоциирована у мужчин с наличием АГ, повышенного ДАД, повышенным уровнем ТГ и гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности, у женщин только с гиперХС-ЛНП, и у мужчин и у женщин с возрастом.

3. У лиц 25–44 лет с наличием АГ и незначительно сниженной СКФ в крови повышены уровни 3 потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ – СДМА, РСБ-4 и TGF- β .

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных методик клинического, функционально-диагностического и биохимического исследований в обследованных группах лиц, применении статистических методов.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на Конгрессе молодых ученых (Томск, 2018); на 3-й Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019); на 19-м Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых (Томск, 2019); на 9-й Межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2019); на Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на межлабораторном семинаре «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» 24 декабря 2019 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Диссертационная работа выполнена в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию 0324-2018-0001. Регистрационный № АААА-А17-117112850280-2. Материалы и выводы диссертации используются в работе клиники «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», а также в учебном процессе – в программах клинической ординатуры «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», в «Школах по липидологии» для врачей-кардиологов, терапевтов, липидологов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 108 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 148 источников, в том числе 53 российских и 95 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами и 15 рисунками.

Личный вклад автора

Автором лично проведена статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Артериальная гипертензия как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

Болезни системы кровообращения и их осложнения на сегодняшний день занимают лидирующее место среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения РФ, на их долю приходится 56 % всех смертей. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), РФ занимает лидирующие позиции по уровню сердечно-сосудистой смертности в ряду развитых стран [59].

Артериальная гипертензия относится к наиболее частым заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ее встречаемость в России продолжает оставаться одной из самых высоких в Европейских странах (среди взрослого населения составляет почти 40 %). В мире распространенность АГ, по данным исследований, находится в диапазоне 30–45 % в общей популяции с возрастанием по мере старения [54; 87]. Повышенное АД остается основным фактором высокого риска преждевременной смерти, сердечно-сосудистых осложнений в развитых странах, в том числе, и в РФ [13].

Согласно рекомендациям ВНОК 2010 года АГ диагностируется, если офисное значение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. или/и диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [14]. Однако, последние несколько лет идут споры относительно целевых значений АД и критериев постановки диагноза АГ. Так, исследование SPRINT продемонстрировало, что среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий и без сахарного диабета, снижение САД более 120 мм рт. ст. по сравнению с менее 140 мм рт. ст. привело к снижению частоты смертельных и не фатальных сердечно-сосудистых событий и смерти от любых причин [55]. Однако количество побочных эффектов от столь агрессивного снижения АД также было велико.

По причине того, что получение сопоставимых результатов в разные временные промежутки и в разных странах достаточно трудно, было предложено

опираться на некий искусственный показатель АГ [84] – инсульт, так как АГ является самой важной его причиной и определена тесная связь между частотой встречаемости АГ и смертностью от инсульта [90; 95]. Согласно статистическим данным ВОЗ, в западных странах отмечается тенденция к снижению частоты инсульта и динамики смертности от него, напротив, в восточно-европейских – смертность от инсульта растет [130].

По литературным данным, высокое нормальное АД, особенно сопряженное с наличием нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к развитию АГ и сердечно-сосудистых осложнений [98].

Так, по результатам выполненного исследования в Архангельске (2000 г.), в возрастной группе 30–39 лет частота САД ≥ 130 мм рт. ст. у мужчин составила 39,2 %, у женщин – 13,9 %; ДАД ≥ 85 мм рт. ст. у мужчин – 17,6 %, у женщин – 5,6 % [121].

В исследовании, выполненном на 981 человеке со средним возрастом 22,3 лет, было доказано, что встречаемость АГ составляет 14,2 %, значимо выше среди мужчин (22,2 %), чем среди женщин (4,5 %) [8].

В исследовании NHANES (2007–2008 гг.) распространенность АГ $\geq 140/90$ мм рт. ст. у женщин 20–44 лет составила 9,3 % без какой-либо явной динамики за предшествующее десятилетие [94].

В 2012–2014 гг. в РФ проведено исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) в 13 регионах РФ [52]. В опубликованной работе Ю. Е. Ефремовой с соавт. [47] (по результатам ЭССЕ-РФ) содержатся сведения о распространенности нормального АД, высокого нормального АД, АГ у молодых лиц РФ, при этом для исследования была выделена группа лиц, не использовавших антигипертензивную терапию и/или сатины. Данные Ю. Е. Ефремовой с соавт. [47] о распространенности высокого нормального АД и АГ у лиц 25–34 лет составили у мужчин 23,97 % и 19,09 %; у женщин 25–34 лет – 8,67 % и 5,88 % соответственно [47].

Одним из городов, вовлеченных в исследование ЭССЕ-РФ, оказался Томск, близкий к Новосибирску по климатогеографическим характеристикам город Западной Сибири [32]. Кавешников В. С. с соавт. [18] показали, что, выявление АГ в мужской популяции лишь незначительно превышало соответствующие показатели у женщин, однако ситуация менялась после поправки по возрасту. Максимальные различия по полу наблюдались в возрасте 35–44 лет [18].

Благодаря крупным международным исследованиям (ВОЗ MONICA – «Multinational Monitoring of Trends and Determinants of cardiovascular disease», НАРИЕЕ – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование»), выполненным на территории современной РФ (г. Москва, г. Новосибирск) в конце XX – начале XXI-го вв. по международным стандартам, с использованием валидизированных методов обследования, удалось получить истинное представление о распространенности основных факторов риска терапевтических заболеваний и самих заболеваний, в том числе, в динамике. Целью исследования ВОЗ MONICA являлось исследование трендов сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), мозговым инсультом, и оценка связи этих трендов с изменением уровней известных факторов риска, образа жизни, медицинской помощи и социально-экономических характеристик, измеренных в одно и то же время в определенных популяциях различных стран. Данное исследование позволило оценить распространенность категорий АД (ВНОК, 2004) в популяции г. Новосибирска (9827 человек) по объединенным данным трех скринингов в период 1985–1995 гг. В рамках проекта ВОЗ MONICA группой исследователей (О. М. Глушанина, Ю. П. Никитин, Г. И. Симонова) были изучены частоты различных уровней АД (ВНОК, 2004) в новосибирской популяции в 1985–1995 гг. [25].

Тенденции к снижению распространенности АГ наблюдались и при многолетнем исследовании подросткового населения г. Новосибирска [36]. Также, согласно литературным данным, отмечено снижение распространенности

повышенного АД с 1975 по 2015 гг. в странах с высоким и, некоторых стран, со средним уровнем дохода [147].

О существенном вкладе пульсового давления (ПД) в степень сердечно-сосудистого риска уже в возрастной группе 35–44 лет и риск инфаркта миокарда после 45 лет свидетельствует Фремингемское исследование [100]. Повышенное ПД имеет неблагоприятное прогностическое значение не только для людей пожилого возраста, но и для более молодых лиц, так как, скорее всего, оно формируется уже на фоне сердечно-сосудистой патологии [104]. Как известно, до 45–54 лет величины среднего ПД у мужчин несколько выше, чем у женщин, в старших возрастных группах – выше у женщин. Значимый прирост ПД начинался с 45–54 лет, у женщин – с 35–44 лет. С 55 лет по частоте АГ женщины «опережают» мужчин [25].

Учитывая высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и неравномерное распределение факторов риска в разных регионах РФ, изучение популяционных данных о частоте встречаемости АГ у лиц молодого возраста является крайне важным для разработки профилактических мероприятий и своевременного начала лечебных мероприятий.

1.2 Дисфункция почек – важная терапевтическая проблема современности

Понятие ХБП используется с 2002 года. Под ним понимают наднормальное понятие, которое отражает характер прогрессирующего течения хронических заболеваний почек. В основе этого процесса лежат механизмы формирования нефросклероза [59].

По данным ВОЗ, распространенность ХБП в мире составляет 12–18 % и сопоставима с распространенностью АГ, СД, ожирения и метаболического синдрома в целом [39]. Распространенность ХБП в США у взрослых достигает 15 %, в странах Европы 12–17 %, в Японии 18,7 %, в Китае 14 % [59]. Результаты исследований, которые проводились в России, продемонстрировали, что проблема

ХБП для России не менее актуальна, хотя крупных исследований, позволяющих оценить распространенность ХБП в молодой российской популяции, не проводилось [5; 53].

Распространенность ХБП в различных странах, следующая: 16,2 % в Европе (от 10,2 % в Норвегии до 12,7 % в Испании и 17,6 % – в Нидерландах); в Японии – 18,7 %; в Китае она зависела от региона и находилась в диапазоне от 6,5 % в Пекине до 11,8 % в Шанхае [82]. Среди корейского населения встречаемость ХБП выше среди женщин, чем среди мужчин (22,2 и 3,5 % соответственно) [103].

Согласно регистру ERA-EDTA в 2016 году потребность в заместительной почечной терапии составляла 121 на миллион населения, варьируя от 29 на миллион населения в Украине до 251 на миллион населения в Греции. Почти две трети пациентов составляли мужчины, более половины были в возрасте более 65 лет, почти четверть пациентов страдали сахарным диабетом в качестве основного диагноза. В 2016 году частота трансплантации составляла 32 на миллион населения, варьируясь от 3 на миллион населения в Украине до 94 на миллион населения в испанском регионе Каталонии. Для пациентов, начавших заместительную почечную терапию в период с 2007 по 2011 гг., пятилетняя нескорректированная вероятность выживания составила 50,5 %. В 2016 году частота и распространенность заместительной почечной терапии были выше среди мужчин, чем среди женщин [136].

При анализе исследований, выполненных в отдельных регионах России, можно предположить, что распространенность ХБП достаточно велика. По данным обследования лиц старше 60 лет, наблюдавшихся в поликлинике города Москвы в 2008 г., признаки ХБП отмечались в половине случаев [17]. Среди пациентов трудоспособного возраста, проходивших обследование в Коломенской центральной районной больнице, снижение СКФ регистрировалось у 16 % лиц. В свою очередь, у лиц, страдающих от сердечно-сосудистых заболеваний, снижение СКФ регистрировалось в 26 % случаев [40]. Согласно официальным данным регистра Российского диализного общества, средний возраст больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализе), составляет 45–47

лет, вследствие заболеваний почек ежегодно инвалидность получают около 41,5 тыс. человек, в свою очередь лечение одного диализного больного обходится в 1,0–1,15 млн. руб. в год [4].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, в котором использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу Киша [52], средний уровень СКФ у пациентов (15570 человек) составил $(98,54 \pm 15,37)$ мл/мин/1,73 см², встречаемость высокого или оптимального уровня СКФ – 73,47 %; незначительно сниженная СКФ встречалась у 25,42 %; умеренно сниженная – у 0,89 %. Значительно реже определяли существенно сниженную СКФ (0,08 %), резко сниженную СКФ (0,06 %) и терминальную почечную недостаточность (0,08 %). Во всей обследованной выборке (возраст 25–64 лет) снижение СКФ от незначительного до терминального уровня было выявлено среди 23,2 % мужчин и 76,8 % женщин [34].

В Корее частота встречаемости ХБП была выше среди женщин, чем среди мужчин (22,2 и 3,5 % соответственно) [98]. Согласно данным исследования, выполненного в 2013 г. в г. Краснодаре, у лиц трудоспособного возраста (средний возраст $(41,8 \pm 10,2)$ года), показатели СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см² имели 53,9 % обследованных (40,8 % мужчин и 59,2 % женщин), незначительное снижение СКФ зарегистрировано у 38,7 % (51,5 % мужчин и 48,5 % женщин). Доля лиц со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² составила 7,4 % (62,9 % мужчин и 37,1 % женщин [35]. Еще одно исследование, выполненное в Азербайджане, показало, что тенденция роста количества больных с ХБП сохраняется (число зарегистрированных больных в 2004 году составило 304 человека, в 2015 г. – 2714 человек). Причем основной вклад в причины почечной недостаточности вносит хронический гломерулонефрит (29,6 %). Далее следуют СД (27,5 %), хронический пиелонефрит (14,9 %) и АГ (12,8 %) [12].

ХБП является прогрессирующим состоянием с неуклонным ростом ее распространенности и характеризуется ранней инвалидизацией лиц трудоспособного, репродуктивного возраста. Это дает нам основания считать, что

ХБП является одной из значимых медицинских и социально-экономических проблем современности [59]. Заместительная почечная терапия является дорогостоящим методом лечения [28]. Кроме того, ХБП является самостоятельным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений. Даже умеренное снижение СКФ приводит к увеличению общего кардиоваскулярного риска, а также увеличивает риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [113]. Наличие дополнительных факторов риска (АГ, ожирение, метаболический синдром, СД) значительно усугубляет ситуацию.

Исходя из вышесказанного, медицинская и экономическая значимость почечной патологии делает необходимым разработку и широкое внедрение в практику здравоохранения новых профилактических мероприятий, а также поиски новых подходов к ранней диагностике поражения почек.

1.3 Оценка ассоциаций кардиометаболических факторов риска и функции почек

Величина АД не дает полной картины для оценки общего сердечно-сосудистого риска, который зависит не только от уровня АД, но и от наличия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и клинических ассоциированных состояний. Изолированное повышение АД встречается лишь у небольшой части больных с АГ. Высокое АД часто ассоциируется с метаболическими факторами риска [54]. Ранее были получены данные о распространенности метаболического синдрома и его компонентов (ВНОК, 2009) в популяции 25–45 лет г. Новосибирска (2013–2015 гг.), которые свидетельствуют о более тревожной ситуации относительно риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин. Так у мужчин, чаще чем у женщин, регистрировались гипертриглицеридемии, гипергликемии плазмы крови натощак, гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности, $\text{АД} \geq 130/85$ мм рт. ст., сам метаболический синдром [33]. Кардиометаболические факторы риска и метаболический синдром увеличивает вероятность развития ХБП в 2,6 раза.

Также как и каждая отдельная составляющая метаболического синдрома ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии и снижения СКФ. При сочетании пяти кардиометаболических компонентов риск развития ХБП увеличивается почти в 6 раз [39].

Основной причиной развития сочетанного поражения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме считается инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, активация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, высокий уровень мочевой кислоты и развитие эндотелиальной дисфункции. Все перечисленные состояния впоследствии приводят к сужению сосудов и активации тромбогенеза [39; 111].

Самостоятельным фактором риска развития ХБП является ожирение, в частности, абдоминальное. Так, повышение индекса массы тела (ИМТ) на 10 % ассоциировано со стойким снижением СКФ в 1,27 раза. Это связано с развитием относительной олигонефронии при ожирении [86]. Согласно некоторым имеющимся данным, ожирение увеличивает частоту снижения СКФ до незначительного уровня в 1,69 раза в общей популяции, а у пациентов с АГ – в 1,21 раза [34].

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивает вероятность развития ХБП, а сочетание любых двух факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний повышает вероятность развития ХБП почти в 4 раза [86]. Даже небольшое снижение СКФ приводит к двукратному увеличению риска сердечно-сосудистой смерти, а высокое нормальное АД ассоциируется с высоким риском развития микроальбуминурии (МАУ). Развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии дополнительных факторов риска (гиперурикемии, гипергликемии и дислипидемии) [71; 78]. Данные, полученные в исследовании MRFIT, демонстрируют, что повышение уровня АД > 130/85 мм рт. ст. сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза [114].

По данным регистра Российского диализного общества гипертонический нефросклероз занимает 2-е место в структуре причин терминальной хронической

почечной недостаточности [39]. В Европейских странах АГ является причиной терминальной почечной недостаточности в 11 % случаев, уступая СД и хроническому гломерулонефриту [136].

В 2008 году была разработана и принята концепция кардиоренальных взаимоотношений [24]. В основу кардиоренального синдрома (КРС) легло то, что патология сердца и почек, сопровождающаяся острой и/или хронической потерей функции одного или другого органа, приводит к острой или хронической потере функции другого. В настоящее время ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) выделяет пять основных типов КРС.

Острый КРС (тип 1) характеризуется резким снижением сердечной функции, которое приводит к острому почечному повреждению (ОПП). Причинами такого состояния могут выступать контраст-индуцированная нефропатия после коронароангиографии, острая сердечная недостаточность (ОСН), острый коронарный синдром (ОКС), оперативные вмешательства на сердце [123; 126].

Хронический КРС (тип 2) представляет собой хроническую сердечную дисфункцию, ведущую к ХБП. Данное состояние нередко возникает на фоне ишемической болезни сердца, АГ, врожденных заболеваний сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [76; 61].

Резкое снижение почечной функции, ведущее к развитию ОСН характеризует третий тип КРС – острый ренокардиальный синдром. К основным причинам его развития относят острый отек легких при ОПП, аритмии, контраст-индуцированную нефропатию [97].

Хронический ренокардиальный синдром – это почечная недостаточность, ведущая к хронической сердечной дисфункции. В качестве причин выступают гипертрофия миокарда левого желудочка при ХБП, кардиоваскулярная дисфункция при ХБП, аутосомно-доминантный поликистоз почек [85; 108].

Также развитие КРС возможно при иных коморбидных состояниях, ведущих к потере сердечной и почечной функции (сахарный диабет, амилоидоз, сепсис, саркоидоз, системная красная волчанка и т. д.) [57; 140].

Под гипертензивной нефропатией понимают патологический процесс, заключающийся в ремоделировании почечной ткани (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз). Длительное время единственным вариантом поражения почек при АГ считали нефроангиосклероз. К его развитию также предрасполагают сопутствующие СД 2 типа гиперурикемия, атеросклеротический стеноз почечной артерии [41].

В системе кровообращения почка выполняет роль своеобразного регулятора, определяющего величину САД и обеспечивающего по механизму обратной связи его долгосрочную стабилизацию на определенном уровне.

Условием развития АГ является смещение кривой зависимости выделительной функции почки от величины САД в сторону более высоких её значений. Этот феномен получил название «переключения почки» [9]. Одними из основных механизмов, поддерживающих кардиоренальный континуум, являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитие эндотелиальной дисфункции [26]. Ангиотензин II вызывает спазм приносящей и выносящей артериол клубочка, что приводит к снижению кровоснабжения структур почечного тубулоинтерстиция. В результате его гипоперфузии происходит активация фибротической трансформации [21; 31]. С другой стороны, почки, поврежденные в результате течения АГ, могут синтезировать вещества, которые усиливают повреждение сосудистого русла, и способствовать вовлечению других органов-мишеней. И, как следствие, приводят к развитию сердечно сосудистых осложнений.

Важно подчеркнуть тот факт, что почечный фактор замыкает «порочный круг» патогенеза АГ, так как развивающийся нефроангиосклероз и следующая за ним ишемия почек включают ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Артериальная гипертензия является известным фактором риска снижения СКФ. Данные некоторых исследований демонстрируют наличие прямой связи между АГ и ХБП [28]. Кроме того, разные типы вариабельности АД могут в разной степени оказывать влияние на фильтрационную способность почек. Наиболее неблагоприятным типом вариабельности артериального давления

является повышение артериального давления в 3-м измерении более чем на 5 мм рт. ст. Имеются данные о взаимосвязи снижения СКФ и повышения уровня тропонина Т у пациентов в связи с ростом САД при повторных измерениях [38].

Тот факт, что сердечно-сосудистые факторы риска являются ключевыми для формирования стойкого ухудшения функции почек, не вызывает сомнения. А нарушение функции почек при АГ, в свою очередь, становится самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [113]. Согласно данным большого числа проспективных исследований, даже незначительное снижение СКФ связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Известно, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у больных со сниженной функцией почек выше на 64 %, чем у лиц с нормальной почечной функцией [75].

В одном из исследований, выполненном на 368 больных хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального классов, в возрасте 18–84 лет, нарушение функции почек наблюдается у одной трети больных. В старших возрастных группах чаще регистрировалась ХБП, причем среди этих больных преобладали женщины. У больных с ХБП чаще, чем в группе контроля, регистрировались сахарный диабет, фибрилляция предсердий, отмечался более низкий уровень гемоглобина. Чаще у больных с ХБП причиной хронической сердечной недостаточности была АГ [50].

В исследовании ЭССЕ-РФ при многофакторном регрессионном анализе было показано, что все показатели кардиометаболических факторов риска, такие как: САД, холестерин липопротеины низкой плотности (ХС-ЛНП), триглицериды (ТГ), ИМТ, глюкоза, были независимо связаны со снижением СКФ [34]. Еще ряд исследований, выполненных на животных, показали корреляции между дислипидемией, начальными проявлениями гломерулосклероза и эндотелиальной дисфункции [66; 109; 119]. Данные, полученные на людях, демонстрируют, что повышенный уровень общего холестерина, ХС без фракции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и сниженный уровень ХС-ЛВП связаны с повышенным риском снижения почечной функции у здоровых мужчин

[62; 74]. В своем исследовании Muntner с соавт. обнаружили, что у лиц с более высоким уровнем ТГ и более низким уровнем ХС-ЛВП был более высокий уровень креатинин сыворотки крови [115]. Помимо прогрессирования атеросклероза в микроциркуляторном русле почки, патофизиологической основой для связи дислипидемии и сниженной функции почек принято считать отложение липидов в клубочках почек, активацию цитокинов и факторов роста, связанных с воспалением и фиброгенезом [56].

В РФ независимых данных об ассоциациях дисфункции почек с АГ и другими сердечно-сосудистыми и метаболическими факторами риска недостаточно. Наличие ХБП критически ухудшает прогноз у кардиологических пациентов, повышая риск смерти от сердечных причин в 10–20 раз. Учитывая это, представление об ассоциациях кардиометаболических факторов риска и снижения функции почек является крайне важным для проведения профилактических мероприятий и пересмотра подходов к оценке сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста.

1.4 Маркеры дисфункции почек

Безусловно, «золотым стандартом» определения СКФ является метод оценки клиренса по инулину, однако высокая стоимость данного исследования потребовала поиска более дешевых методов. В 2002 году согласно рекомендациям KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) широкое применение получила формула MDRD [67], однако в 2012 году от этого расчетного метода отказались из-за того, что по данной формуле значения СКФ оказываются значительно заниженными, и с 2012 года экспертами KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) рекомендуется метод расчета СКФ по формуле СКД-EPI. Результаты, полученные при расчете по этой формуле, наиболее сопоставимы с результатами по методу оценки клиренса по инулину [59].

В 2009 году Levey A. S. с соавт. провели сравнительный анализ двух формул: MDRD и СКД-EPI [80], показавший, что отклонение кривой СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, существенно больше от клиренса по инулину, чем кривой СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI. В исследовании Stevens L.A. с соавт. в 2010 г. также было показано, что расчет по формуле СКД-EPI является более точным, чем по формуле MDRD [83], при СКФ выше 60 мл/мин/1,73 см² формула MDRD дает неточные (заниженные) результаты [145]. Основываясь на данных выполненных ранее исследований и рекомендациях KDIGO 2012 года, правомочно считать, что расчеты, произведенные по формуле СКД-EPI, более объективно отражают значения СКФ, чем полученные при использовании формулы MDRD. Однако и этот метод является не точным. Связано это с тем, что при расчетах не учитываются такие индивидуальные особенности как масса тела, соотношение мышечной и жировой массы, особенности питания и т. д.

В настоящее время одним из основных критериев поражения почек при АГ является МАУ. В норме у взрослых лиц выделение белка с мочой составляет 50 мг/сут, для альбумина этот показатель ниже – 10 мг/сут. В случае, если свойства почечного фильтра нарушаются, приводя к снижению избирательности в фильтрации заряженных молекул, или при патологических изменениях в канальцах, экскреция альбумина возрастает [89]. Увеличенная экскреция альбумина считается чувствительным маркером повреждения почки при СД, поражении клубочков и АГ, и, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек. Однако инфекции мочевыводящих путей, лихорадки, вертикальное положение тела, физические нагрузки, повышенное потребление белков с пищей, беременность, сердечная недостаточность и прием некоторых лекарственных препаратов, вызывающих защелачивание мочи, может показывать ложноположительные результаты. Кроме того, особенности сбора мочи и проведения анализа, делают этот метод недостаточно точным и информативным.

Цистатин С представляет собой белок из семейства ингибиторов цистеин-протеиназы. Он синтезируется всеми клетками и обнаруживается во всех

биологических жидкостях. Цистатин С свободно фильтруется через клубочковую мембрану, благодаря низкой молекулярной массе. Благодаря этому уровень цистатина С является достаточно стабильным показателем. Именно эти свойства позволяют рассматривать цистатин С как показатель, который может отражать почечную функцию. Было показано, что цистатин С является надежным маркером СКФ при СД 2 типа и АГ, позволяя диагностировать ХБП при отсутствии микроальбуминурии [48]. В еще одном исследовании было показано, что цистатин С может использоваться как универсальный прогностический маркер развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию [37]. Исследование показателей цистатина С в сочетании с показателями креатинина дает возможность более полно оценивать фильтрационную функцию почек, позволяя выявить почечную патологию на ранней стадии. Цистатин С обладает большей стабильностью по сравнению с общепринятыми маркерами поражения почек [15]. Цистатин С является маркером, способным на ранних сроках определить ОПП после кардиохирургических вмешательств, и в целом является высокочувствительным маркером для КРС 1-го типа. Кроме этого, цистатин С может выступать в качестве высокочувствительного маркера сердечно-сосудистых событий, независимый от кардиальных тропонинов, натрийуретического пептида, С-реактивного белка и др. [68]. Эксперты KDIGO рекомендуют использовать определения СКФ по цистатину С в случае, когда уровень СКФ составляет 45–60 мл/мин/1,73 см² при отсутствии других маркеров повреждения почек, а также при необходимости в качестве альтернативы, дополняющей расчет СКФ по креатинину с использованием формулы СКD-EPI. Ограничения для расчета СКФ по цистатину С включают популяционные различия, нарушение функции щитовидной железы, прием кортикостероидов и наличия гетерофильных антител к цистатину С. А также высокая стоимость данного метода исследования.

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL), впервые выделенный из супернатантов активированных нейтрофилов полипептид, экспрессируется во многих тканях

человека, таких как почки, трахея, легкие, желудок и кишечник. В настоящее время измерение уровня NGAL в моче и в крови в основном используется для диагностики острого почечного повреждения, однако также велик интерес к NGAL как к биомаркеру поражения почек при ХБП и не ренальных заболеваний. Экспрессия и секреция NGAL в кровь производится клетками, которые находятся в состоянии стресса. Как пример, вследствие воспалительного процесса, при ишемии или неопластической пролиферации в тканях. Стресс, связанный с ишемическим поражением почечной паренхимы на ранних стадиях ХБП у больных АГ, вызывает активный синтез NGAL иммунными клетками и клетками почечных канальцев. В исследовании К. М. Choi доказано, что повышение уровня NGAL в крови независимо связано с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и систолическим АД [99]. Также очень важно, что NGAL – независимый от СКФ маркер. Считается, что NGAL определяются намного раньше снижения СКФ [10; 105]. Так, исследование, проведенное на 49 больных АГ, показало, что для ранней диагностики поражения тубулоинтерстициальной ткани почек возможно выявление концентрации NGAL в крови и моче [20]. В работе А. М. Blazquez-Medela с соавт. установлено, что сочетание гипертензии и гипергликемии вызывает повышенную экскрецию NGAL у крыс при отсутствии признаков почечного повреждения [92]. У больных с ХБП уровень NGAL в крови коррелирует с тяжестью патологии [10]. Для пациентов с АГ показана возможность использования содержания NGAL в моче как маркера ХБП: чем больше выражено повреждение почек, тем больше повышается уровень NGAL в крови и моче [23]. Aksan G. с соавт. [129] обнаружили значительное увеличение концентрации NGAL в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и отсутствием снижения АД в ночные часы, а также корреляцию между содержанием NGAL и величиной АД по данным суточного мониторирования [128]. Также уровень NGAL в крови является предиктором возникновения хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией [137]. Есть данные, что ренальное нарушение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью характеризуется не только снижением

СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, оценить которые возможно по повышению концентрации NGAL в моче [143].

Молекула повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), член семейства TIM суперсемейства иммуноглобулинов, представляет собой трансмембранный гликопротеин с эктодоменом, содержащим Ig-подобный и муциновый домен. Это семейство вовлечено в регуляцию Th1- и Th2-опосредованного иммунитета. У человека идентифицировано три гена TIM/KIM (номера 1, 3 и 4). Установлено также, что KIM-1 может циркулировать в кровотоке в растворимой форме. KIM-1 не определяется в ткани здоровой почки, но синтезируется в очень высокой концентрации эпителиальными клетками проксимальных канальцев после ишемического или токсического повреждения в ответ на нефротоксины. Установлено, что KIM-1 является маркером медленно прогрессирующего повреждения почек при артериальной гипертензии при нормальном уровне креатинина и СКФ [139]. В моче пациентов с артериальной гипертензией, существующей не менее 5 лет, обнаружено высокое содержание KIM-1, положительно коррелировавшее с величиной АД и с продолжительностью артериальной гипертензии [142]. Waanders F.с соавт. [88] провели исследование среди лиц с недиабетической нефропатией и показали, что концентрация KIM-1 значительно повышена у больных с протеинурией в сравнении с контрольной группой и имеет сильную прямую корреляционную связь с выраженностью протеинурии [88]. Результаты одного из исследований показали, что KIM-1 может отражать течение ХБП, потенциально может выявлять лиц, подверженных повышенному риску развития ХБП, причем механизмы развития болезни могут отличаться от тех, которые связаны с альбуминурией [136]. KIM-1 используется в качестве маркера кардиоренального синдрома, при обследовании 2011 пациентов с хронической сердечной недостаточностью KIM-1 показал себя как независимый предиктор ухудшения ренальной функции, а также неблагоприятных клинических исходов [141]. KIM-1 и NGAL были включены Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMEA) и Управлением по

санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, USFDA) в список маркеров почечного повреждения, которые могут использоваться в протоколах создания новых лекарственных средств.

У каждого из представленных выше методов оценки функции почек есть ряд недостатков. В настоящее время исследований, направленных на поиск ранних и надежных биомаркеров повреждения почек при АГ, проводится в недостаточном количестве и зачастую их результаты бывают крайне противоречивы.

Симметричный диметиларгинин (СДМА) является метилированным производным аминокислоты L-аргинина. Он выделяется преимущественно почками, поэтому его концентрация в плазме отражает почечную функцию.

Повышенный уровень СДМА выявляется при нарушении функции почек и может выступать в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [19]. Наиболее активно в настоящее время СДМА используется в ветеринарии для определения почечной недостаточности у животных с сердечно-сосудистой патологией [49].

В мета-анализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов показана высокая корреляция концентрации СДМА с референс-методом определения СКФ по клиренсу инулина [134]. Исследование Fliser с соавт. [65] показало очень тесную корреляцию между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА. Авторы предположили, что СДМА может служить маркером функции почек [65]. Еще одно исследование продемонстрировало, что СДМА у кроликов с высоким содержанием жиров и холестерина повышается в сыворотке крови, независимо от функции почек [148]. Анализ зарубежных исследователей выявил значительную положительную связь концентраций асимметричного диметиларгинина и СДМА с больничной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и трехмесячной смертностью от них же. Эти ассоциации оставались значительными после поправки на возраст, пол, АД, ХС-ЛНП, СКФ [127]. Это

может говорить о том, что уровень СДМА в сыворотке крови может отражать и сердечно-сосудистые поражения.

В одном из исследований повышенный уровень СДМА наблюдался не только при нарушении функции почек, но и указывал на риск развития сердечно-сосудистой патологии, а также смерти, связанной с почечной недостаточностью [133]. У пациентов с начальными стадиями снижения функции почек во всех возрастных группах регистрируется повышенная концентрация СДМА, которая имеет статистически значимую связь со СКФ [138]. Недавно опубликованное исследование, выполненное на 528 пациентах с ХБП 2–4-й стадий, подчеркнуло потенциальную патофизиологическую роль СДМА в прогрессирование ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза [132]. Недостаточное количество исследований и некоторая противоречивость данных делает данный маркер интересным для дальнейшего изучения.

Уромодулин (протеин Тамма-Хорсфалла) – гликопротеин, продуцируемый толстым восходящим отделом петли Генле и начальной частью извитого дистального канальца. У здоровых лиц экскретируется около 20–70 мг уромодулина в день. Он является самым часто встречаемым белком мочи. Уромодулин преобразовывает клеточную адгезию и сигнальную трансдукцию по средствам взаимодействия с цитокинами, и ингибирует агрегацию кристаллов кальция. Уромодулин препятствует формированию камней в почках, так как снижает преципитацию оксалатов кальция. Уромодулин также действует как фактор защиты против инфекции почек, вызываемых различными уропатогенами, в том числе *Esherichia coli*, *Staphylococcus saprophyticus*.

В настоящее время есть исследования, которые показали, что уромодулин может быть задействован еще в целом ряде механизмов, в том числе, определяющих развитие и прогрессирование повреждений почек и формирование артериальной гипертензии.

В последние годы возрос интерес к изучению концентрации уромодулина в сыворотке крови. В исследовании, выполненном на 28 пациентах с различными нефропатиями, концентрация уромодулина в моче значимо обратно

коррелировала с выраженностью тубулярной атрофии и величиной среднего систолического АД в дневные часы. Концентрация уромодулина в сыворотке была прямо связана со СКФ и обратно с выраженностью атрофии канальцев, сывороточной концентрацией креатинина и прямо коррелировала со средним дневным АД [45]. Более того, оказалось, что величина сывороточной концентрации уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, цистатин С) [116; 129].

Еще одно интересное исследование было опубликовано в 2016 году, авторы пришли к выводу что концентрации уромодулина в сыворотке крови ассоциированы с параметрами почечной экскреции важнейших ионов. А также что более высокие уровни сывороточного уромодулина могут способствовать ренальной ретенции электролитов [46].

Ретинол-связывающий белок-4 (РСБ-4) – низкомолекулярный белок-липокалин, который является основным переносчиком и депо витамина А в крови, помогая организму адаптироваться к колебаниям поступления ретинола с пищей. Основным органом, где синтезируется РСБ-4, является печень. Но и другие органы и ткани (жировая ткань, почки, легкие, сердце, скелетные мышцы, селезенка, глаза и тестикулы) также способны синтезировать этот белок. РСБ-4 синтезируется на рибосомах в печени. В плазме РСБ находится в связанном виде с транстретином, который выполняет функцию системы транспорта витамина А и предотвращает экскрецию РСБ-4 с мочой.

В исследовании Blumczynski A. с соавт. [96] установлено, что РСБ-4 в моче может быть перспективным биомаркером ранней тубулоинтерстициальной травмы почек и использоваться для диагностики и мониторинга этой патологии. Также исследование показало, что уровень РСБ-4 мочи может повышаться при нефропатии на фоне течения АГ [96].

Увеличение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови связано с резистентностью к инсулину, развитием сахарного диабета 2 типа и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение,

непереносимость глюкозы, дислипидемия и гипертензия. Концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа [124]. В еще одном исследовании женщин, больных АГ, было замечено значительное повышение уровня РСБ-4 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [125]. Есть данные, что повышенный уровень РСБ-4 имеет значимую связь с возрастом, ИМТ, длительностью АГ, повышенным уровнем мочевой кислоты, показателями скорости пульсовой волны [7]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [58; 102].

В связи с небольшим количеством исследований у взрослого населения, относительно возможности использования РСБ-4 как маркера повреждения почек при АГ, его дальнейшее изучение представляет несомненный интерес.

Трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1) принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. У млекопитающих существуют три изоформы TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3). TGF- β 1 был первой обнаруженной изоформой трансформирующего фактора роста. TGF- β 1 обладает ингибирующей активностью по отношению к Т- и В-клеточной пролиферации, а также к созреванию и активации макрофагов. Он ингибирует активность НК-клеток, лимфокин-активированных киллеров и блокирует продукцию цитокинов. TGF- β 1 участвует в патогенезе гломерулярных заболеваний, таких, как диабетическая нефропатия и гломерулосклероз.

TGF- β 1 играет важную роль в процессе прогрессирования хронической болезни почек, и блокада этого цитокина в экспериментальных моделях предотвращает прогрессирование почечной недостаточности [70]. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в прогрессии хронической болезни почек также не вызывает сомнений. Экспериментальные исследования показали, двунаправленная деятельность TGF- β 1 и РААС: ренин индуцирует активацию TGF- β 1 и TGF- β 1 также стимулирует ангиотензин II [60]. Также

известно, что уровень TGF- β 1 коррелирует с площадью тубулоинтерстициального фиброза. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF- β 1 с активностью ренина в плазме наряду с повышением АД, микроальбуминурией [77].

Нанчикеева М. Л. [27], включив в группу обследования пациентов с АГ и почечной дисфункцией, определила прямую корреляционную связь между микроальбуминурией и уровнем экскреции с мочой ИАП-1, TGF- β 1, VEGF и коллагена IV типа, которые способны отражать наличие эндотелиальной дисфункции и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза [27].

Ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1) – относится к белкам острой фазы, концентрация в плазме которого увеличивается вместе с ростом уровня ИЛ-1. Повышение ИАП-1 регистрируется при тромбозах, раке, болезнях печени, в послеоперационном периоде, при септическом шоке, при инфаркте миокарда и коронарных заболеваниях. Резкое повышение ИАП-1 в плазме характерно для синдром привычного невынашивания беременности.

Были получены данные, которые показали значимое повышение уровня ИАП-1 у больных с начальными стадиями снижения СКФ и его дальнейшее повышение по мере снижения СКФ. Это может свидетельствовать о патогенетическом значении ИАП-1 в развитии фиброза почек в связи с прогрессированием ХБП [106]. Было показано, что у больных АГ отмечалось повышение экскреции с мочой TGF- β 1, VEGF, ИАП-1 и коллагена IV типа. Авторы сделали вывод, что увеличение содержания в моче этих маркеров может рассматриваться как ранний признак гипертонического поражения почек, рост мочевого экскреции коллагена IV типа ассоциирован с микроальбуминемией и свидетельствует в пользу активации процессов почечного фиброгенеза [21]. Ishikawa А. с соавт. [122], проводя исследование на больных после трансплантации почки, выяснили, что у пациентов с ранним отторжением трансплантата определялся повышенный уровень ИАП-1 [122]. Поскольку ИАП-1 играет важную роль в почечном фиброзе, Chow с соавт. [117] исследовали, играет ли сывороточный ИАП-1 роль в прогнозировании хронической нефропатии

аллотрансплантата. Они обследовали 50 реципиентов почечного трансплантата, чтобы определить, существует ли корреляция между сывороточными уровнями ИАП-1 и индексом хронического повреждения аллотрансплантата. Они обнаружили, что показатель индексом хронического повреждения аллотрансплантата был связан с активностью ИАП-1 в сыворотке, и пришли к выводу, что уровень ИАП-1 в сыворотке может быть потенциальным маркером для прогнозирования снижения функции почечного трансплантата [117].

Таким образом, представленные в обзоре биомаркеры, несомненно, способны отражать наличие поражения почек при различных заболеваниях. Однако в настоящее время исследований, касающихся ранней диагностики поражения почек при АГ недостаточно. В связи с чем, исследования в этой области крайне актуальны.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы исследования

В НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН на протяжении 2013–2016 гг. выполнялось одномоментное популяционное обследование лиц, проживающих в одном из районов г. Новосибирска. Исследование выполнено в рамках: 1) бюджетной темы № 0324-2018-0001 (№АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению»; 2) бюджетной темы при поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048; 3) финансовой поддержки гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ № НШ – 2595.2020.7. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Выборка строилась с использованием базы Территориального Фонда обязательного медицинского страхования Новосибирской области, включавшей лиц 25–44 лет, зарегистрированных в одном из районов города Новосибирска с типовой производственной, социальной, популяционно-демографической и транспортной структурам и уровню миграции населения. На этой базе с помощью генератора случайных чисел была составлена случайная репрезентативная выборка, включившая 2000 человек. Как известно, молодые возрастные группы являются наиболее неподатливыми в плане отклика (около 15–20 %), поэтому применялись методы поэтапного эпидемиологического стимулирования (почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ). Через скрининг-центр НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН прошли обследование 1074 человек, количество мужчин составило 468 человек (43,6 %), женщин – 606 (56,4 %). Отклик составил 53,7 %. У мужчин средний возраст составил $(35,8 \pm 5,9)$ лет, у женщин – $(36,1 \pm 6,0)$ лет. Всеми лицами было

подписано информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Протокол исследования включал опрос, клинический осмотр, измерение АД, антропометрию, биохимические исследования крови. Все исследования проводились стандартизированными методами обученной бригадой.

2.2 Антропометрические методы

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, вес, окружность талии (ОТ). Рост респондентов измеряли с помощью вертикального ростомера в положении стоя без обуви с точностью до 0,5 см. Для измерения массы тела использовали выверенные электронные медицинские весы, вес регистрировали с точностью до 100 граммов. ИМТ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)} \quad (1)$$

Определение ОТ производили с помощью сантиметровой ленты, которую накладывали горизонтально четко между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Ожирение регистрировали при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, абдоминальное ожирение (АО) – при $\text{ОТ} \geq 94 \text{ см}$ у мужчин и при $\text{ОТ} \geq 80 \text{ см}$ у женщин.

2.3 Измерение артериального давления

АД измеряли трижды с двухминутным интервалом, накладывая манжету на расстоянии 2,5 см от верхнего края локтевой ямки на правой руке, после пятиминутного отдыха в спокойной обстановке в положении сидя при помощи автоматического тонометра Omron M5-I, регистрировалось среднее значение трех измерений.

Диагноз АГ определяли при уровне САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или уровне ДАД ≥ 90 мм рт. ст., а также при указании на прием лекарственных средств, регулирующих АД.

Для анализа выделяли следующие категории АД (РМОАГ, 2013 г.): оптимальное – при САД < 120 и ДАД < 80 мм рт. ст.; нормальное АД при САД от 120 до 129 мм рт. ст. и/или ДАД от 80 до 84 мм рт. ст.; высокое нормальное АД – САД от 130 до 139 мм рт. ст. и/или ДАД от 85 до 89 мм рт. ст.; АГ 1-й степени регистрировалась при САД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или ДАД от 90 до 99 мм рт. ст.; АГ 2-й степени – при САД от 160 до 179 мм рт. ст. и/или ДАД от 100 до 109 мм рт. ст.; АГ 3-й степени – при САД ≥ 180 и ДАД ≥ 110 мм рт. ст. По данным анкетирования лиц, принимающих гипотензивные препараты, выявлено не было. Кроме того, выделены следующие группы: изолированная систолическая АГ (ИСАГ), когда уровень САД был ≥ 140 мм рт. ст., а ДАД < 90 мм рт. ст.; изолированная диастолическая АГ (ИДАГ) (САД < 140 мм рт. ст. и ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) (рисунок 1).

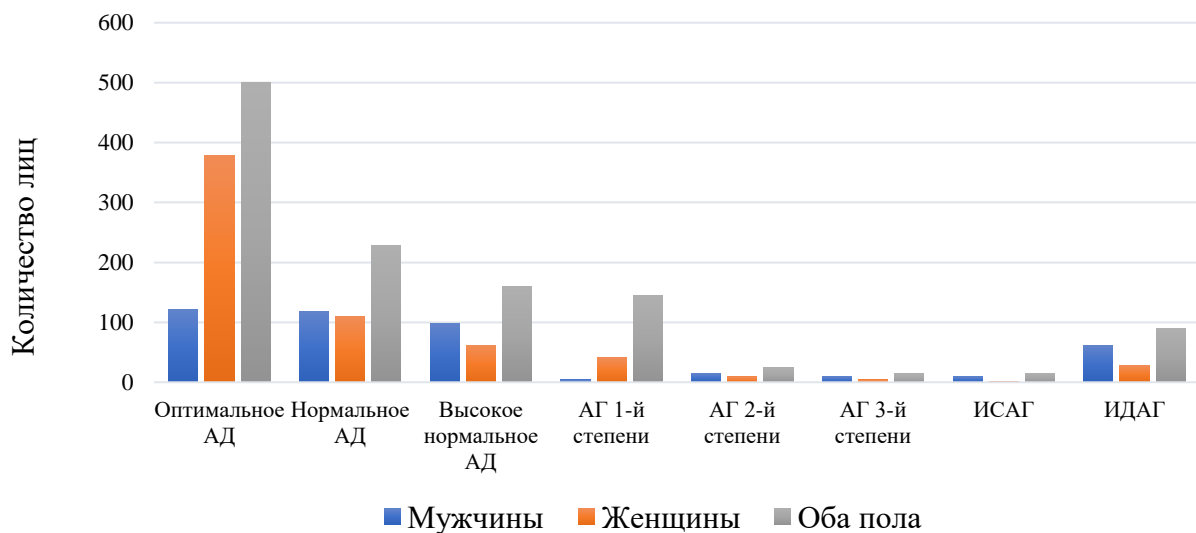


Рисунок 1 – Распределение категорий АД у лиц 25–44 лет

2.4 Оценка функции почек

Согласно национальным рекомендациям 2012 года KDIGO расчёт СКФ выполнялся по формуле СКD-EPI, которая учитывает расу, пол, возраст и креатинин сыворотки крови. Снижение СКФ регистрировалось при СКФ < 90 мл/мин/1,73 см², нормальная СКФ – при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см² (рисунок 2). Микроальбумиурия у обследуемых не определялась.

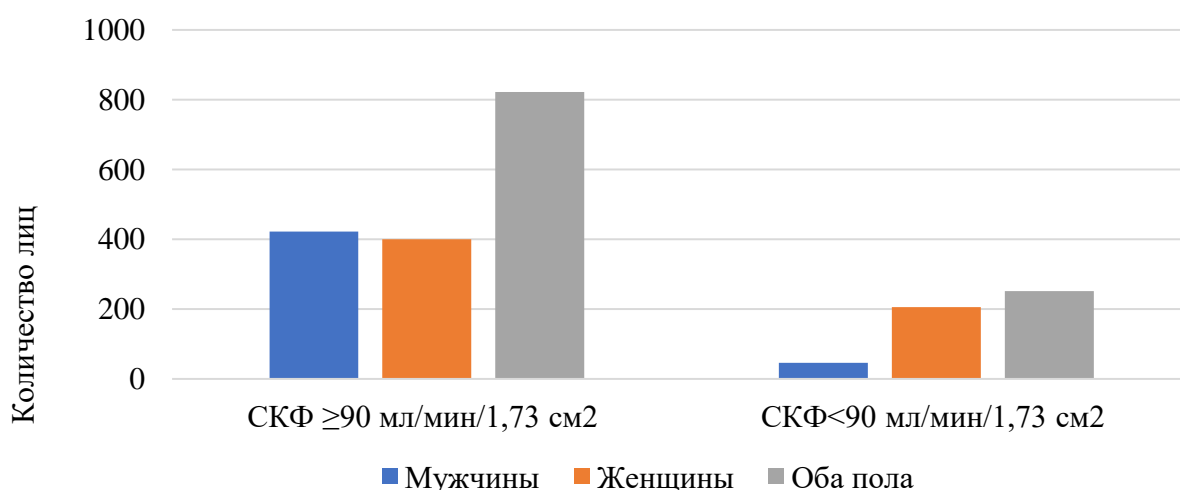


Рисунок 2 – Распределения уровня СКФ_(СКD-EPI)

2.5 Биохимические исследования крови

У всех обследуемых однократно утром натощак (через 12 ч после приема пищи) забиралась кровь из локтевой вены. Показатели липидного профиля, такие как ТГ, ХС-ЛВП и ХС-ЛНП плотности, уровень глюкозы сыворотки крови и уровень креатинина крови измеряли энзиматическими методами, используя стандартные реактивы Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Для пересчета глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови использовали формулу:

$$\text{Глюкоза плазмы (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$$

В исследование по оценке значимости потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ были включены 147 человек. Были сформированы 4 группы: 1-я группа – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я группа – с АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я группа – с АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я группа – с АД < 40/90 мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Группы были сопоставимы по полу, возрасту. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп

Группы		1 группа АГ и СКФ < 90	2 группа АГ и СКФ ≥ 90	3 группа АД < 140/90 и СКФ < 90	4 группа АД < 140/90 и СКФ ≥ 90
Пол, возраст	n	18	19	17	16
	возраст, лет M ± SD	42,09 ± 3,49	40,31 ± 3,68	39,68 ± 3,59	40,07 ± 4,17
Женщины	n	19	18	20	18
	возраст, лет M ± SD	41,25 ± 3,93	42,37 ± 2,46	42,28 ± 3,30	41,76 ± 2,59
Оба пола	n	37	37	37	36
	возраст, лет M ± SD	41,66 ± 3,70	41,31 ± 3,27	41,09 ± 3,63	40,93 ± 3,52
Примечание: n – количество; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение.					

У всех лиц в сыворотке крови были исследованы уровни СДМА (наборы Immundiagnostik), уромодулина (наборы BioVendor), РСБ-4 (наборы Immundiagnostik), TGF-β (наборы Bender Medsystems), ИАП-1 (наборы Technoclone) с использованием стандартных тест систем ELISAs на анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

2.6 Анализ распределения изучаемых показателей систолического артериального давления, диастолического артериального давления и скорости клубочковой фильтрации

В рамках настоящего исследования были выполнены анализ распределения изучаемых показателей САД, ДАД и СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ. Далее представлены гистограммы распределения изучаемых показателей.

Средний уровень САД составил 120,19 мм рт. ст., стандартное отклонение 15,50. Распределение показателя САД по данным теста Колмогорова-Смирнова среди мужчин оказалось близким к нормальному (рисунок 3), среди женщин – ненормальным (рисунок 4) ($p = 0,051$) и ($p = 0,008$) соответственно.

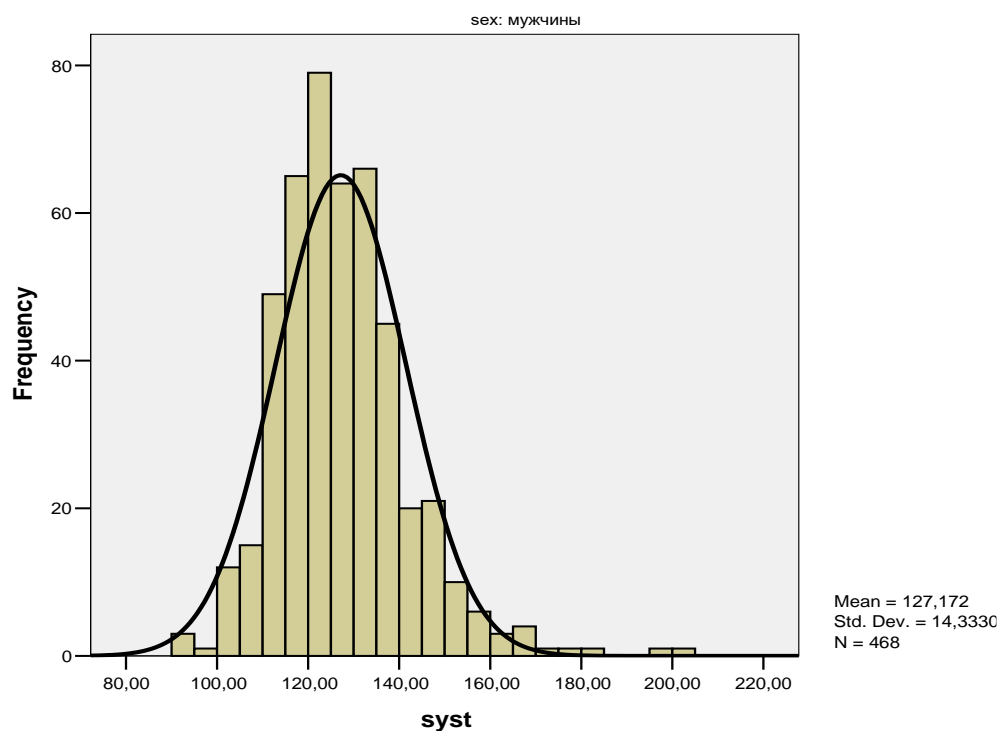


Рисунок 3 – Гистограмма распределения САД среди мужчин (n = 468)

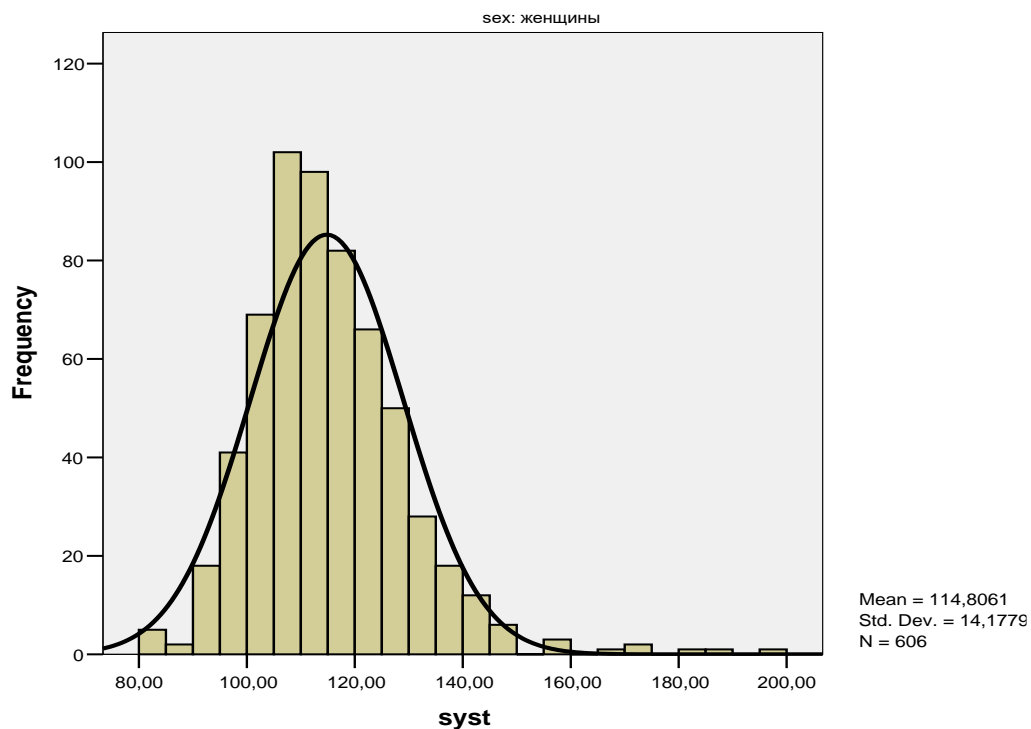


Рисунок 4 – Гистограмма распределения САД среди женщин (n = 606)

Средний уровень ДАД составил 78,81 мм рт. ст., стандартное отклонение 11,20. Распределение показателей ДАД в зависимости от пола по данным теста Колмогорова-Смирнова оказались нормальными ($p = 0,26$) и ($p = 0,07$) соответственно (рисунок 5, 6).

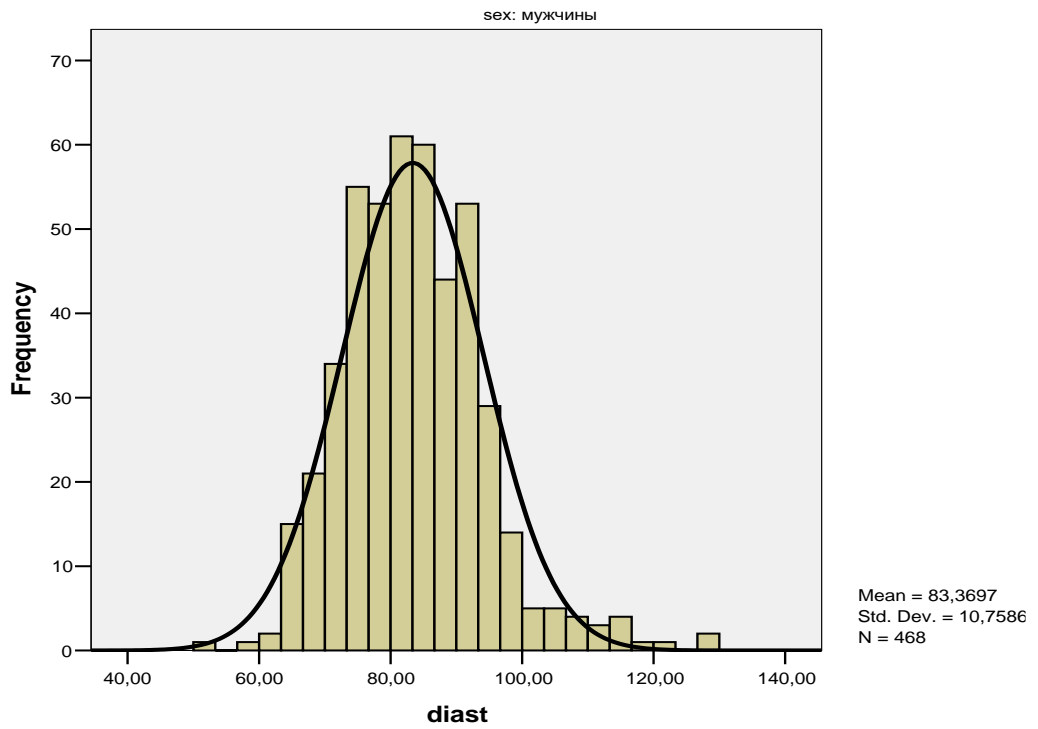


Рисунок 5 – Гистограмма распределения ДАД среди мужчин (n = 468)

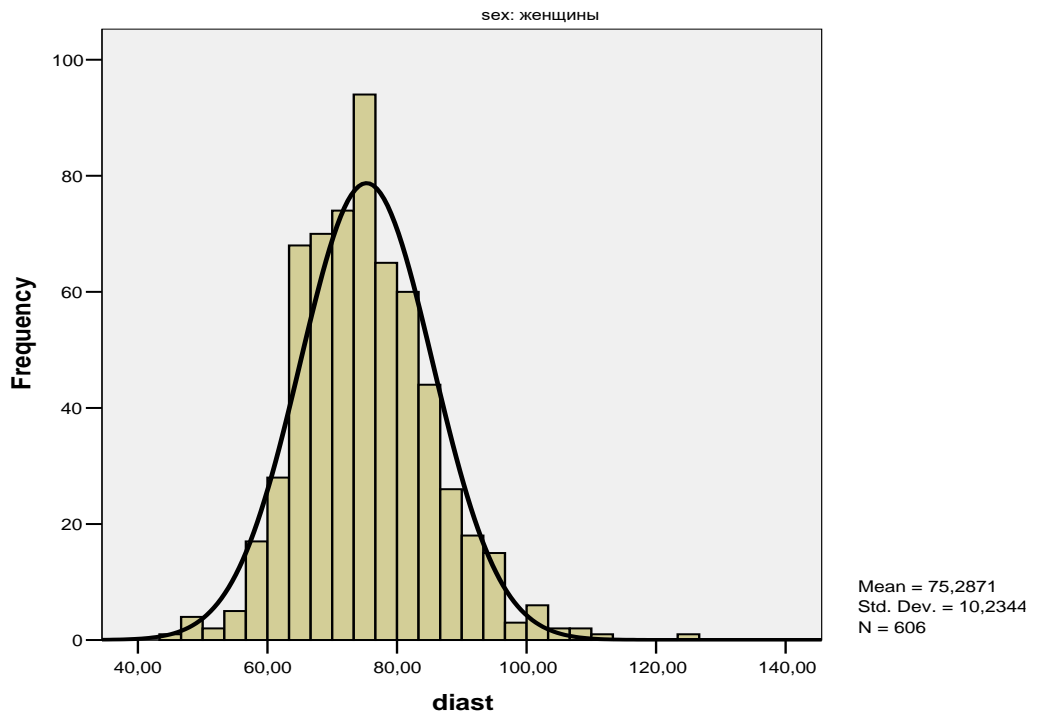


Рисунок 6 – Гистограмма распределения ДАД среди женщин (n = 606)

Средний уровень СКФ_(СКД-ЕРІ) составил 99,99 мл/мин/1,73 см², стандартное отклонение 13,58. Распределение показателя СКФ_(СКД-ЕРІ) по данным теста Колмогорова-Смирнова оказалось ненормальным среди мужчин ($p = 0,006$) (рисунок 7) и нормальным среди женщин ($p = 0,58$) (рисунок 8).

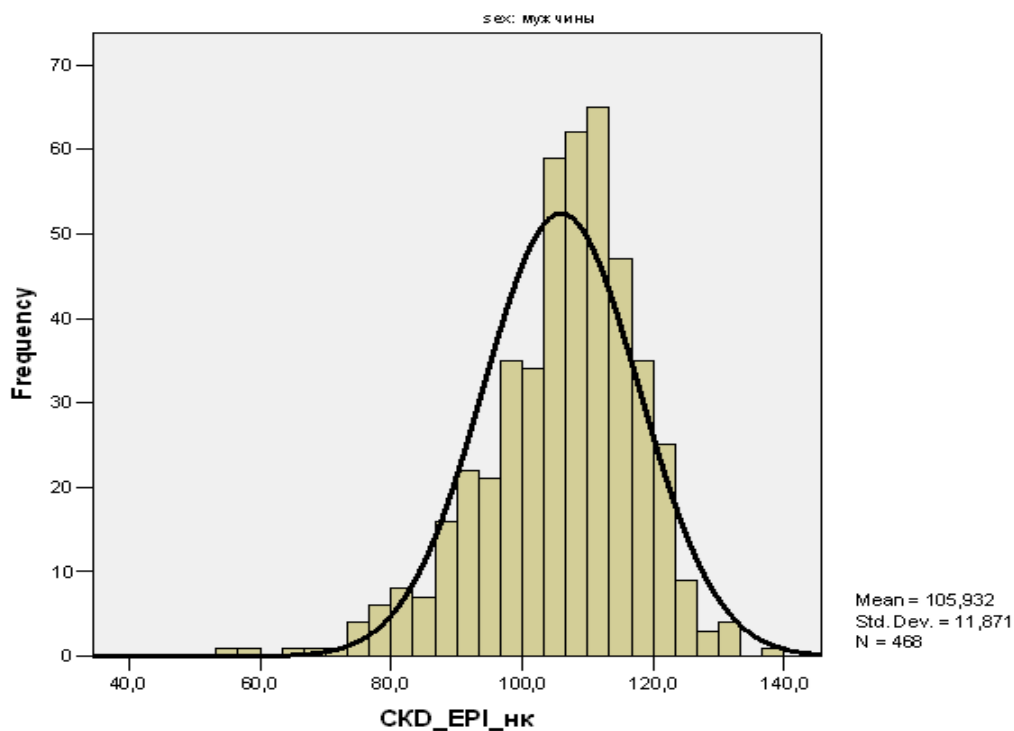


Рисунок 7 – Гистограмма распределения СКФ_(СКД-ЕРІ) среди мужчин ($n = 468$)

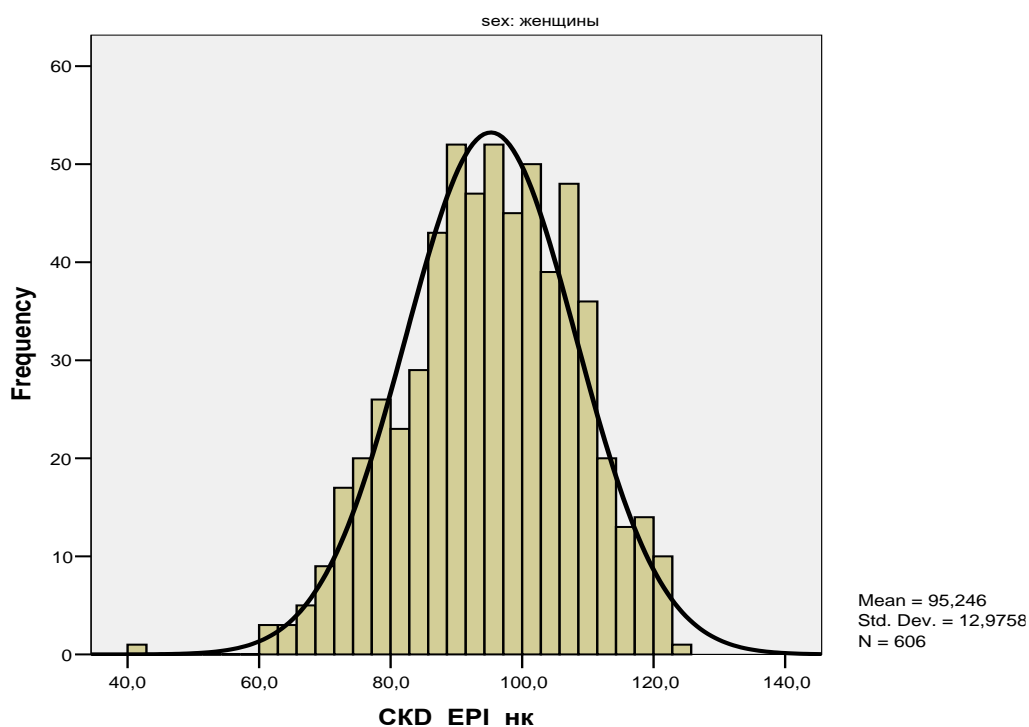


Рисунок 8 – Гистограмма распределения СКФ_(СКД-ЕРІ) среди женщин (n = 606)

2.7 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0). Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные величины – n (%), как $(M \pm m)$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего, SD – стандартное отклонение; Me [25; 75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили, как 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) и как доля (%). Для выборок использовались общепринятые методы сравнения – U-критерий Манна-Уитни для сравнения Медиан и t-критерий Стьюдента для сравнения средних значений. Для сравнения выборок с условно нормальными и повышенными значениями использовали критерий χ^2 . Оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа (Стьюдента). Также оценка ассоциаций признаков оценивалась с помощью множественного линейного регрессионного анализа, который выполнялся с соблюдением

следующих условий: независимость наблюдений, непрерывная зависимая переменная, линейная зависимость между переменной отклика и каждой независимой переменной, дисперсия каждой из независимых переменных > 0 , отсутствие мультиколлинеарности, независимость остатков, нормальное распределение остатков с ($M = 0$), гомоскедастичность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали за ($p > 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространенность категорий артериального давления и дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска

Изучены средние значения САД и ДАД у жителей 25–44 лет г. Новосибирска (таблица 2, 3). Выявлено, что средние уровни САД и ДАД у женщин оказались значимо ниже, чем у мужчин в соответствующих возрастных группах ($p < 0,0001$). Как у мужчин, так и у женщин, анализируемые показатели в старшей возрастной группе были значимо выше, чем в младшей. Те же различия сохранялись и при сравнении медиан, изучаемых показателей.

Таблица 2 – Средние уровни САД у лиц 25–44 лет

Пол	Статистические переменные	25–34 лет	35–44 лет	p
мужчины	М (95 % ДИ)	126,6 (122,9;126,4)	128,6 (126,8;130,4)	0,003
	Me [25 %;75 %]	123,0 [115,0;132,5]	127,5 [119,0;136,5]	0,036
женщины	М (95 % ДИ)	111,9 (110,4;113,3)	116,5 (115,0;118,1)	0,0001
	Me [25 %;75 %]	111,0 [104,5;118,5]	115,0 [106,0;125,0]	0,0001
Примечание: М – среднее значение; ДИ – доверительный интервал; p – для различий между возрастными группами; Me – медиана.				

Таблица 3 – Средние уровни ДАД у лиц 25–44 лет

Пол	Статистические переменные	25–34 лет	35–44 лет	p
мужчины	М (95 % ДИ)	80,1 (78,8;81,5)	85,3 (84,1;86,6)	0,0001
	Me [25 %;75 %]	78,75 [73,0;86,63]	84,5 [78,0;91,5]	0,0001
женщины	М (95 % ДИ)	72,8 (71,7;73,9)	76,7 (75,6;73,9)	0,0001
	Me [25 %;75 %]	72,0 [66,5;78,0]	76,0 [70,0;83,0]	0,0001
Примечание: М – среднее значение; ДИ – доверительный интервал; p – для различий между возрастными группами; Me – медиана.				

Согласно данным таблицы 4, оптимальное АД чаще регистрировалось у женщин, чем у мужчин в обеих возрастных группах ($p < 0,0001$), при этом доля лиц с оптимальным АД в старшей возрастной группе была меньше, чем в младшей, как у мужчин ($p = 0,001$), так и у женщин ($p = 0,0001$). Доля лиц с нормальным АД среди мужчин была больше, чем среди женщин в обеих возрастных группах, при этом статистическая значимость различий была достигнута лишь в группе 25–34 лет.

В возрастной группе 35–44 лет у мужчин отмечено уменьшение доли лиц с АД $< 140/90$ мм рт. ст., увеличение доли лиц с АГ 1-й степени ($p = 0,004$) и 2-й степени, появление лиц с АГ 3-й степени; у женщин – увеличение доли лиц с нормальным, высоким нормальным АД, с АГ 1-й степени ($p = 0,006$), появление лиц с АГ 2-й и 3-й степени по сравнению с группой 25–34 лет. Распространенность повышения АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. в возрасте 25–34 года у мужчин составила 17,5 %, у женщин – 3,1 % ($p < 0,0001$); в возрасте 35–44 лет у мужчин – 34,7 %, у женщин – 12,5 % ($p < 0,0001$). ИСАГ выявлена у 15 (1,4 %) человек (у 2,1 % мужчин и у 0,8 % женщин), ИДАГ – в 8,4 % случаев (у 13,2 % мужчин и у 4,6 % женщин).

Таблица 4 – Распределение категорий АД у лиц 25–44 лет

Пол	Возраст, годы	Категории АД													
		оптимальное < 120/80 мм рт. ст.		нормальное 120–129/80–84 мм рт. ст.		высокое нормальное 130–139/85–89 мм рт. ст.		АГ, степень						Всего с АГ, ≥ 140/90 мм рт.ст.	
								1-я, 140–159/90–99 мм рт. ст.		2-я, 160–179/100–109 мм рт. ст.		3-я, ≥ 180/110 мм рт. ст.			
		n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%	n	%
Мужчины	25–34 n = 188	64	34,0	49	26,1*	42	22,3**	29	15,4***	4	2,1*	0	0	33	17,5***
	35–44 n = 280	58	20,6	69	24,7	56	19,9*	75	26,8***	11	4,1	10	3,8*	96	34,7***
	25–44 n = 468	122	25,9	118	25,3	98	20,9***	104	22,3***	15	3,3	10	2,3*	129	28,0***
Женщины	25–34 n = 228	166	72,8***	35	15,3	20	8,8	7	3,1	0	0	0	0	7	3,1
	35–44 n = 378	213	56,3***	75	20,0	42	11,2	34	8,9	9	2,6	4	1,0	47	12,5
	25–44 n = 606	379	62,4***	110	18,3	62	10,3	41	6,7	9	1,6	4	0,6	54	9,0
Оба пола	25–34 n = 416	230	55,3	84	20,2	62	14,9	36	8,6	4	1,0	0	0	40	9,6
	35–44 n = 658	269	40,9	145	22,1	99	15,0	109	16,6	22	3,3	14	2,2	146	22,1
	25–44 n = 1074	499	46,4	229	21,4	161	14,9	145	13,6	26	2,4	14	1,4	186	17,3
Примечание: * – (p < 0,05); ** – (p < 0,01); *** – (p < 0,001) – для гендерных различий в возрастных группах при соответствующей категории АД.															

АГ в целом в обследованной группе зарегистрирована у 17,3 % лиц (у мужчин – 28,0 %, у женщин – 9 %). У мужчин частота САД ≥ 140 мм рт. ст. составила 14,7 %, ДАД ≥ 90 мм рт. ст. – 25,9 %; у женщин – 4,5 % и 8,3 % соответственно. Среди мужчин с АГ доля лиц с ИСАГ была 8 %, с ИДАГ – 47 %, с систолодиастолической АГ – 45 %; среди женщин с АГ – 9 %, 51 %, 40 % соответственно.

Таким образом, у жителей 25–44 лет г. Новосибирска распространенность АГ у мужчин составила 28 %, у женщин – 9 %; частота выявления АГ 1-й степени у мужчин достигала 22,3 %, 2-й степени – 3,3 %, 3-й степени – 2,3 %; у женщин – 6,7; 1,6 и 0,7 % соответственно.

Нами были изучены средние значения уровня СКФ у молодых лиц г. Новосибирска. Средний уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, у людей 25–44 лет составил 99,9 мл/мин/1,73 см². В группе 25–34 года средняя СКФ составила 104,41 мл/мин/1,73 см², а в группе 35–44 лет – 96,75 мл/мин/1,73 см². Как видно из таблицы 5, выявлены статистически значимые различия средних значений СКФ как у мужчин, так и у женщин в соответствующих возрастных группах ($p < 0,0001$). Среднее значение СКФ у женщин составило 95,25 мл/мин/1,73 см², у мужчин – 105,93 мл/мин/1,73 см², ($p < 0,0001$); среднее значение креатинина крови – 80,01 мкмоль/л у мужчин и 71,29 мкмоль/л у женщин ($p < 0,0001$).

Таблица 5 – Средние уровни СКФ_(СКД-ЕРІ) у молодых лиц г. Новосибирска

СКФ	Пол	Возраст, лет	М (95 % CI)	Ме [25 %;75 %]	p
СКД-ЕРІ мл/мин/ /1,73 см ²	мужчины	25–34	109,99 (108,45–111,52)	112,25 [101,89; 117,56]	0,0001
		35–44	102,37 (100,88–103,86)	105,35 [97,50; 110,94]	0,0001
	женщины	25–34	99,8 (98,2–102,4)	100,94 [90,51; 109,08]	0,0001
		35–44	92,58 (91,27–93,89)	92,96 [84,60; 101,47]	0,0001
Примечание: М – среднее значение; 95 % CI – 95 % доверительный интервал, p – достоверность различий средних значений СКФ между возрастными группами; Ме – медиана.					

Выполнен анализ распределения различных уровней СКФ по полу и возрасту у людей 25–44 лет г. Новосибирска (таблица 6). Высокая или оптимальная СКФ чаще регистрировалась среди мужчин, чем среди женщин в обеих возрастных группах ($p < 0,0001$), при этом доля лиц с оптимальной СКФ была меньше в старшей возрастной группе, чем в младшей, как у мужчин ($p < 0,0001$), так и у женщин ($p < 0,0001$). Доля лиц с незначительно сниженной СКФ среди женщин была больше, чем среди мужчин, при этом в обеих возрастных группах была достигнута значимость ($p < 0,0001$).

Таблица 6 – Распределение уровня СКФ (СКД-ЕРІ)

Пол	Возраст, лет	СКФ \geq 90		60 \leq СКФ < 90		СКФ < 60	
		N	%	N	%	n	%
Мужчины	25–34, n = 204	194	95,1***	10	4,9	0	0
	35–44, n = 264	228	86,4***	34	12,9	2	0,8
	25–44, n = 468	422	90,2***	44	9,4	2	0,4
Женщины	25–34, n = 251	193	76,9	58	23,1***	0	0
	35–44, n = 355	207	58,3	147	41,4***	1	0,3
	25–44, n = 606	400	66,0	205	33,8***	1	0,2
Оба пола	25–34, n = 455	387	85,1	68	14,9	0	0
	35–44, n = 619	435	70,3	181	29,2	3	0,5
	25–44, n = 1074	822	76,5	249	23,2	3	0,3

Примечание: *** – достоверность гендерных различий в соответствующих возрастных группах, при соответствующей СКФ на уровне ($p < 0,0001$); n – абсолютное число.

Частота уровней СКФ, рассчитанных по формуле СКД-ЕРІ ≥ 90 мл/мин/1,73 см², в возрасте 25–34 года составила у мужчин 95,1 %, у женщин – 76,9 % ($p < 0,0001$); в 35–44 лет у мужчин – 86,4 %, у женщин – 58,3 % ($p < 0,0001$). В возрастной группе 35–44 лет как у мужчин, так и у женщин отмечено появление категорий лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² (2 мужчин – 0,8 %; 1 женщина – 0,4 %).

Таким образом, проведенное нами исследование позволило оценить распространенность снижения СКФ, половые различия, возрастную динамику

частоты, средние значения СКФ у молодых мужчин и женщин г. Новосибирска, получить представление о популяционных закономерностях изучаемых показателей.

Анализ встречаемости отдельных уровней СКФ у мужчин и женщин позволяет составить представление о частоте встречаемости поражения почек и оценить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности в популяции. В нашем исследовании оптимальный или высокий уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, был определен у 90,2 % мужчин и 66,0 % женщин соответственно. Доля лиц с незначительно сниженной СКФ составила у мужчин – 9,4 % (в группе 25–34 лет – 4,9 %; 35–44 лет – 12,9 %), у женщин – 33,8 % (25–34 лет – 23,1 %; 35–44 лет – 41,4 %), с умеренно сниженной СКФ у мужчин – 0,4 %, у женщин – 0,2 %. Зарегистрированы характерные для ХБП тенденция к снижению СКФ с возрастом (рисунок 9).

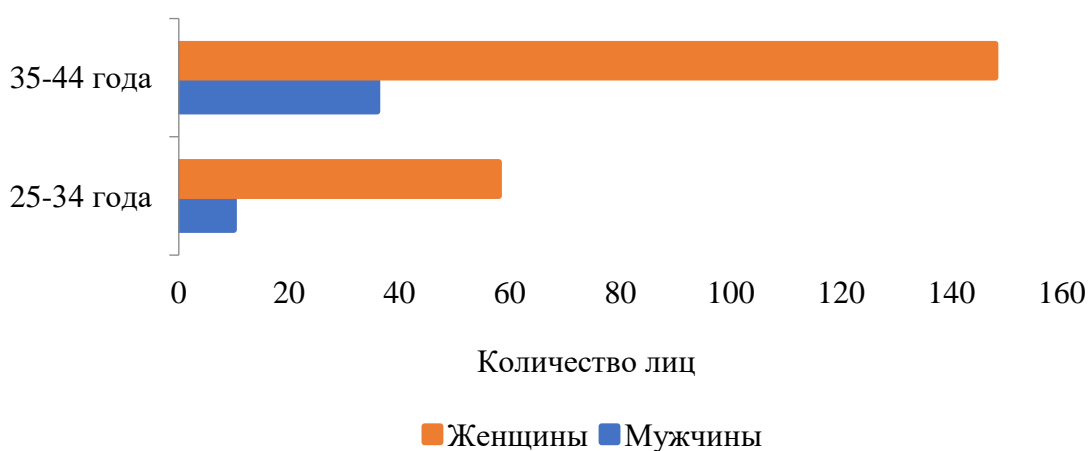


Рисунок 9 – Динамика увеличения лиц со сниженной СКФ в зависимости от возраста

Приоритетной гипотезой выявленных половых различий является большая частота именно среди молодых женщин заболеваний мочевыводящих путей. Так, пиелонефрит, самое частое заболевание почек в любых возрастных группах, составляет около 2/3 всех урологических заболеваний. Первый и второй пики

приходятся на раннее детство и активный репродуктивный возраст, и характеризуются значительным преобладанием женщин, что связано с особенностями строения женской мочеполовой сферы. В молодом возрасте у женщин пиелонефрит возникает в 7 раз чаще, чем у мужчин [97].

3.2 Ассоциации артериального давления и дисфункции почек у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска

На первом этапе анализа ассоциаций АД и дисфункции почек были выделены 2 подгруппы обследуемых по уровню СКФ: 1-я – лица с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²); 2-я – лица со сниженной функцией почек (СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²). Среди мужчин доли 1-й и 2-й группы составили 90,2 % и 9,8 %, среди женщин – 66,0 % и 34,0 % соответственно.

У женщин регистрировались более низкие средние значения САД и ДАД, чем у мужчин, независимо от величины СКФ. При этом только у мужчин средние значения ДАД оказались значимо выше при сниженной СКФ, чем при её нормальных значениях (таблица 7).

Таблица 7 – Средние значения АД в зависимости от величины СКФ

АД	Пол	СКФ \geq 90	СКФ <90	p ₂
		всего мужчин, n = 422 всего женщин, n = 400	всего мужчин, n = 46 всего женщин, n = 206	
САД, мм рт. ст.	мужчины	126,8 ± 14,15	130,6 ± 15,7	0,088
	женщины	114,69 ± 14,62	115,04 ± 13,31	0,770
	p ₁	< 0,0001	< 0,0001	—
ДАД, мм рт. ст.	мужчины	82,99 ± 10,6	86,82 ± 11,68	0,022
	женщины	74,83 ± 10,32	76,17 ± 10,07	0,129
	p ₁	< 0,0001	< 0,0001	—

Примечание: p₁ – достоверность различий средних значений АД между мужчинами и женщинами; p₂ – достоверность различий средних значений АД в зависимости от наличия снижения СКФ у лиц соответствующего пола.

Также, нами была выполнена обратная оценка частоты встречаемости АГ у лиц со сниженной функцией почек. Учитывая высокую распространенность изолированных форм АГ, для анализа были отдельно выделены ИСАГ и ИДАГ. Всего у лиц со сниженной СКФ АГ встречалась у 38 человек (15,07 %). Среди них 3 человека с ИСАГ (7,9 %), 20 человек с ИДАГ (52,6 %) и 15 человек с систолодиастолической АГ. У лиц со сниженной функцией почек ИДАГ встречалась в 6,7 раза чаще, чем ИСАГ ($p = 0,00006$). Значимых различий встречаемости ИДАГ и систолодиастолической АГ у лиц со сниженной функцией почек обнаружено не было ($p = 0,25$). Отдельное внимание хочется обратить на то, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² регистрировалось только у лиц с систолодиастолической АГ (таблица 8).

Таблица 8 – Частота АГ у лиц со сниженной функцией почек

Показатели	СКФ < 90 мл/мин/1,73 см ²					
	Мужчины всего, n = 46		Женщины всего, n = 206		Оба пола всего, n = 252	
	n	%	n	%	n	%
АГ	19	41,3	19	9,2	38	15,07
ИСАГ	1	2,3	2	1,0	3	1,2
ИДАГ	9	20,5	11	5,4	20	7,9
Примечание: n- абсолютное число.						

Средние значения СКФ оказались значимо ниже при АГ, повышенном САД, повышенном ДАД, гиперХС-ЛНП, гипоХС-ЛВП, гиперТГ, гиперГл, ОТ > 94 см у мужчин и только при гиперХС-ЛНП у женщин, при этом статистическая значимость различий средних значений СКФ в зависимости от наличия АГ у женщин оказалась близка к значимой (таблица 9).

Таблица 9 – Средние значения СКФ в зависимости от наличия кардиометаболических факторов риска

Показатели		СКФ (мл/мин/1,73 см ²)					
		Мужчины всего, n = 468			Женщины всего, n = 606		
		N	M ± SD	p ₁	n	M ± SD	p ₂
САД, мм рт. ст.	≥ 140	69	101,93 ± 13,39	0,002	27	91,37 ± 13,73	0,113
	< 140	399	106,62 ± 11,47		579	95,43 ± 12,92	
ДАД, мм рт.ст.	≥ 90	121	102,05 ± 12,84	< 0,0001	50	92,62 ± 11,96	0,112
	<90	347	107,29 ± 11,22		556	95,48 ± 13,05	
АГ ≥ 140/90 мм рт. ст.	есть	131	101,90 ± 12,66	< 0,0001	55	92,22 ± 11,96	0,055
	нет	337	107,50 ± 11,18		551	95,55 ± 13,05	
ХС-ЛНП, ммоль/л	> 3	303	104,85 ± 12,47	0,008	357	93,79 ± 12,83	0,001
	≤ 3	165	107,91 ± 10,44		249	97,34 ± 12,93	
ХС-ЛВП, ммоль/л	< 1/1,2	95	103,44 ± 14,12	0,047	171	95,21 ± 13,01	0,965
	≥ 1/1,2	373	106,57 ± 11,16		435	95,26 ± 12,98	
ТГ, ммоль/л	≥ 1,7	115	103,39 ± 14,07	0,020	60	96,12 ± 11,44	0,581
	< 1,7	353	106,76 ± 10,96		546	95,15 ± 13,14	
Гл, ммоль/л	≥ 6,1	176	103,55 ± 12,65	0,001	110	94,89 ± 11,82	0,750
	< 6,1	292	107,37 ± 11,15		496	95,33 ± 13,23	
ИМТ, кг/м ²	≥ 30	92	104,40 ± 13,17	0,166	113	94,14 ± 11,49	0,313
	< 30	376	106,31 ± 11,52		493	95,50 ± 13,29	
ОТ, см	> 80/94	194	104,46 ± 12,16	0,024	270	96,12 ± 13,41	0,136
	≤ 80/94	274	106,97 ± 11,57		336	94,54 ± 13,41	
ОТ, см	> 102/88	78	104,16 ± 13,55	0,148	150	94,94 ± 11,98	0,737
	≤ 102/88	390	106,29 ± 11,49		456	95,35 ± 13,30	

Примечание: n – абсолютное число; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение, p₁ – достоверность различий среднего значения СКФ между повышенными и нормальными значениями соответствующего кардиометаболического фактора риска у мужчин; p₂ – достоверность различий среднего значения СКФ между повышенными и нормальными значениями соответствующего кардиометаболического фактора риска у женщин.

Проведенный далее корреляционный анализ (при скорректированном эффекте возраста) выявил значимые отрицательные корреляционные связи между СКФ и ДАД (-0,115; $p = 0,013$); СКФ и ТГ (-0,207; $p = 0,0001$) у мужчин; между СКФ и ХС-ЛНП у мужчин и женщин (-0,121; $p = 0,009$ и (-0,102; $p = 0,012$) соответственно и положительную между СКФ и ОТ (0,087; $p = 0,033$) у женщин.

По результатам выполненного далее однофакторного анализа (со стандартизацией по возрасту) ассоциаций СКФ с кардиометаболическими факторами риска вероятность сниженной СКФ была в 2 раза выше при наличии АГ (ОШ = 1,948; ДИ 1,042–3,640; $p = 0,034$), при повышенном ДАД (ОШ = 1,991; ДИ 1,058–3,747; $p = 0,030$), почти в 3 раза выше при гиперХС-ЛНП (ОШ = 2,814; ДИ 1,280–6,186; $p = 0,008$) у мужчин и в 1,6 раза выше у женщин (ОШ = 1,625; ДИ 1,145–2,305; $p = 0,006$). У мужчин с АГ частота СКФ < 90 мл/мин/1,73 см² составила 14,5 %, без АГ – 9,8 %; у женщин – 34,5 % и 34,0 % соответственно (таблица 10)

Таблица 10 – Однофакторный анализ ассоциаций сниженной СКФ с кардиометаболическими факторами риска

Показатели	Мужчины, n = 468		Женщины, n = 606	
	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
САД \geq 140 мм рт. ст.	1,709 (0,805–3,628)	0,159	0,810 (0,348–1,884)	0,624
ДАД \geq 90 мм рт. ст.	1,991 (1,058–3,747)	0,030	1,000 (0,543–1,843)	0,999
АГ	1,948 (1,042–3,640)	0,034	1,027 (0,573–1,841)	0,928
ХС-ЛНП > 3 ммоль/л	2,814 (1,280–6,186)	0,008	1,625 (1,145–2,305)	0,006
ХС-ЛВП < 1/1,2 ммоль/л	1,842 0,940–3,611	0,072	0,828 0,567–1,210	0,328

Продолжение таблицы 10

Показатели	Мужчины, n = 468		Женщины, n = 606	
	ОШ (95 % ДИ)	р	ОШ (95 % ДИ)	р
ТГ \geq 1,7 ммоль/л	1,740 (0,911–3,324)	0,090	0,747 (0,415–1,345)	0,330
Гл \geq 6,1 ммоль/л	1,447 (0,784–2,671)	0,236	0,887 (0,570–1,380)	0,594
ИМТ \geq 30 кг/м ²	1,323 (0,644–2,717)	0,444	1,079 (0,703–1,657)	0,727
ОТ > 80/94 см	0,993 (0,535–1,843)	0,983	0,746 (0,530–1,049)	0,091
Примечание: ОШ – отношение шансов, 95 %; ДИ – 95 % доверительный интервал, р – степень достоверности ассоциаций.				

Для выполнения многофакторного регрессионного анализа было сформировано 6 моделей отдельно для мужчин и для женщин с различным сочетанием кардиометаболических факторов риска. В качестве зависимой переменной была принята СКФ, в качестве независимых переменных – возраст, ТГ, ХС-ЛНП, глюкоза, САД, ДАД, ОТ. Модель 1 включала ТГ, ХС-ЛНП, глюкозу, САД, ОТ; модель 2 включала ХС-ЛНП, глюкозу, САД и ОТ; модель 3 – ТГ, глюкозу, САД, и ОТ; модель 4 – ТГ, ХС-ЛНП, глюкозу, ДАД и ОТ; модель 5 – ХС-ЛНП, глюкозу, ДАД и ОТ; модель 6 – ТГ, глюкозу, ДАД и ОТ. Все модели включали возраст (таблица 11).

Таблица 11 – Ассоциации СКФ с кардиометаболическими факторами риска по результатам многофакторного анализа у мужчин

Показатели		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
В (SE) у мужчин, n = 468	Возраст, лет	-0,648 (0,089); p < 0,0001	-0,669 (0,091); p < 0,0001	-0,676 (0,089); p < 0,0001	-0,632 (0,091); p < 0,0001	-0,640 (0,092); p < 0,0001	-0,657 (0,090); p < 0,0001
	ТГ, ммоль/л	-2,315 (0,531) p < 0,0001	—	-2,407 (0,532) p < 0,0001	-2,227 (0,537) p < 0,0001	—	-2,313 (0,537) p < 0,0001
	ХС-ЛНП, ммоль/л	-1,222 (0,578) p = 0,035	-1,430 (0,587) p = 0,015	—	-1,197 (0,577) p = 0,039	-1,383 (0,586) p = 0,019	—
	Гл, ммоль/л	-0,493 (0,425) p = 0,246	-0,639 (0,432) p = 0,140	-0,498 (0,427) p = 0,244	-0,478 (0,424) p = 0,260	-0,609 (0,430) p = 0,157	-0,484 (0,425) p = 0,256
	САД, мм рт. ст.	-0,025 (0,038) p = 0,506	-0,053 (0,038) p = 0,173	-0,033 (0,038) p = 0,391	—	—	—
	ДАД, мм рт. ст.	—	—	—	-0,064 (0,052) p = 0,223	-0,112 (0,052) p = 0,032	-0,073 (0,052) p = 0,163
	ОТ, см	0,100 (0,046) p = 0,031	0,038 (0,045) p = 0,396	0,093 (0,046) p = 0,044	0,103 (0,046) p=0,024	0,046 (0,044) p = 0,298	0,097 (0,046) p = 0,035
	R ² модели	19 %	15,7 %	18,2 %	19,2 %	16,2 %	18,5 %

Продолжение таблицы 11

Показатели		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
В (SE) показателей у женщин, n = 606	Возраст, лет	-0,675 (0,087) p < 0,0001	-0,675 (0,087) p < 0,0001	-0,705 (0,087) p < 0,0001	-0,650 (0,087) p < 0,0001	-0,649 (0,087) p < 0,0001	-0,678 (0,086) p < 0,0001
	ТГ, ммоль/л	-0,339 (0,799) p=0,671	—	-0,515 (0,801) p=0,520	-0,228 (0,796) p=0,775	—	-0,393 (0,797) p=0,622
	ХС-ЛНП, ммоль/л	-1,681 (0,631) p = 0,008	-1,703 (0,628) p = 0,007	—	-1,630 (0,628) p = 0,010	-1,644 (0,626) p = 0,009	—
	Гл, ммоль/л	0,757 (0,858) p = 0,377	0,724 (0,853) p = 0,397	0,580 (0,859) p = 0,500	0,959 (0,856) p = 0,263	0,937 (0,852) p = 0,272	0,795 (0,858) p = 0,354
	САД, мм рт. ст.	-0,034 (0,040) p = 0,390	-0,035 (0,039) p = 0,369	-0,035 (0,040) p = 0,377	—	—	—
	ДАД, мм рт. ст.	—	—	—	-0,133 (0,054) p = 0,014	-0,135 (0,054) p = 0,013	-0,138 (0,054) p = 0,011
	ОТ, см	0,100 (0,043) p = 0,021	0,096 (0,042) p = 0,023	0,098 (0,043) p = 0,024	0,117 (0,042) p = 0,006	0,115 (0,041) p = 0,006	0,116 (0,043) p = 0,007
	R ² модели	11,9 %	11,9 %	10,9 %	12,7 %	12,7 %	11,7 %
Примечание: В – коэффициент регрессии; SE – стандартная ошибка коэффициента регрессии; p – достоверность связи; R ² – коэффициент детерминации.							

Не было выявлено ассоциаций СКФ с САД ни у мужчин, ни у женщин, при этом, во всех моделях определялась значимая отрицательная связь СКФ с возрастом, что подтверждает известный факт о снижении почечного кровотока и СКФ у здоровых лиц вследствие возрастной инволюции [126]. У мужчин определялась обратная связь СКФ с ХС-ЛНП, ТГ, прямая – с ОТ. Статистически значимая обратная ассоциация СКФ с ДАД достигалась лишь при исключении из модели ТГ (модель 5). Необходимо отметить, что максимальные значения коэффициента детерминации (R^2), показателя, характеризующего долю дисперсии зависимой переменной, объясненной при помощи предикторов, достигались в моделях, включающих ТГ. У женщин определялась обратная связь СКФ с ХС-ЛНП, прямая – с ОТ. Вне зависимости от наличия в модели ТГ или ХС-ЛНП выявлена значимая обратная ассоциация СКФ с ДАД у женщин. При пошаговом анализе была подтверждена значимость всех достигнутых ассоциаций за исключением связи СКФ с ОТ у мужчин.

Из полученных результатов обращают на себя внимание выявленные ассоциации СКФ с ДАД, а не с САД. Объяснение этому факту может быть найдено в выполненных ранее наблюдательных проспективных когортных исследованиях и крупномасштабном мета-анализе, которые показали, что ДАД и ИДАГ приводят к коронарному риску именно у молодых пациентов, тогда как САД является преобладающим фактором риска у пожилых людей [74]. Именно ДАД обладает прогностической значимостью в отношении риска развития ИБС и АГ у лиц моложе 50 лет [73]. Известно, что повышение ДАД тесно связано с увеличением сосудистого сопротивления, вызванного симпатической нервной активацией, которая уменьшается с возрастом. Увеличение симпатической активности уменьшает почечный кровоток и СКФ, поскольку почки богато иннервированы адренергическими нервными окончаниями, а увеличение частоты сердечных сокращений является независимым предиктором для увеличения ДАД у молодых лиц. Вероятнее всего, у молодых лиц утверждение о большем влиянии именно ДАД, а не САД, справедливо как в отношении риска ССЗ, так и в отношении риска нарушения функции почек.

Таким образом, в результате выполненного исследования впервые были проанализированы взаимосвязи сниженной функции почек с АГ и другими кардиометаболическими факторами риска у людей 25–44 лет г. Новосибирска. Только у мужчин определялась связь АГ со сниженной функцией почек, регистрируемой при СКФ < 90 мл/мин/1,73 см². При этом всесторонний анализ взаимосвязей основных кардиометаболических факторов риска с СКФ убедительно продемонстрировал независимую ассоциацию СКФ с ХС-ЛНП, СКФ с ДАД у обоих полов, СКФ с ТГ у мужчин.

3.3 Оценка значимости некоторых потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при артериальной гипертензии

В исследование по оценке значимости потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ были включены 147 человек. Были сформированы 4 подгруппы: 1-я подгруппа – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я подгруппа – с АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я подгруппа – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я подгруппа – с АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту ($p > 0,05$).

В качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ в нашем исследовании были приняты СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF- β , уромодулин. В каждой из четырех сформированных (на основании наличия АГ и снижения СКФ) групп были изучены средние значения исследуемых потенциальных биомаркеров, СКФ, АД, ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристики обследованных подгрупп лиц

Статистические переменные	Группа 1 АГ и СКФ < 90	Группа 2 АГ и СКФ ≥ 90	Группа 3 АД < 140/90 и СКФ < 90	Группа 4 АД < 140/90 и СКФ ≥ 90	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄
СДМА, мкмоль/л	1,30 [1,08; 2,01]	1,19 [0,93; 1,45]	1,36 [0,84; 1,80]	1,24 [1,00; 1,90]	0,141	0,375	0,463
Уромодулин, нг/мл	164,86 [130,32; 230,76]	175,19 [112,66; 216,57]	175,44 [150,32; 203,01]	188,90 [94,08; 315,87]	0,693	0,513	0,921
РСБ-4, мкг/мл	88,64 * [80,95; 107,05]	87,07 [80,59; 94,36]	85,17 [77,02; 90,53]	80,05 [72,02; 88,96]	0,321	0,039	0,011
ИАП-1, нг/мл	162,99 [136,25; 180,61]	163,09 [132,03; 179,77]	150,71 [131,36; 175,62]	162,04 [133,11; 186,57]	0,774	0,285	0,902
TGF-β, мкг/мл	23,16 * [13,65; 40,14]	16,98 [9,02; 36,24]	15,99 [8,33; 25,64]	21,43 [12,42; 39,16]	0,328	0,026	0,851
СКФ, мл/мин/1,73 см ³	82,70 [77,47; 88,12]	101,47 [93,48; 107,91]	84,07 [77,45; 88,51]	105,75 [98,58; 108,89]	< 0,0001	0,608	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	139,00 [130,25; 146,75]	141,50 [133,75; 148,00]	118,00 [112,50; 12,25]	119,50 [112,63; 126,50]	0,405	< 0,0001	< 0,0001
ДАД, мм рт. ст.	93,50 [90,50; 100,00]	95,00 [91,25; 101,00]	79,00 [73,25; 83,75]	77,75 [69,38; 82,88]	0,442	< 0,0001	< 0,0001
ИМТ, кг/м ²	28,86 [25,81; 31,95]	28,04 [23,80; 32,29]	25,16 [23,22; 28,79]	25,91 [23,07; 29,55]	0,713	0,008	0,040

Продолжение таблицы 12

Статистические переменные	Группа 1 АГ и СКФ < 90	Группа 2 АГ и СКФ \geq 90	Группа 3 АД < 140/90 и СКФ < 90	Группа 4 АД < 140/90 и СКФ \geq 90	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄
ОТ, см	93,00 [87,00; 102,80]	92,80 [83,00; 103,00]	85,20 [78,90; 93,00]	88,00 [79,13; 98,90]	0,774	0,002	0,053
Глюкоза, ммоль/л	6,04 [5,51; 6,67]	6,15 [5,73; 6,46]	5,62 [5,29; 6,04]	5,52 [5,19; 6,15]	0,475	0,005	0,018
Примечание: p - достоверность различий (средних значений / количества) соответствующего параметра между группами, n – абсолютное количество наблюдений.							

Максимальные значения СДМА определялись в группах со сниженной СКФ (рисунок 10). Минимальные значения уромодулина зарегистрированы в 1-й группе, максимальные – в 4-й (рисунок 11). При этом уровень РСБ-4 оказался значимо выше у лиц с АГ и сниженной СКФ по сравнению с 3-й и 4-й группами лиц (рисунок 12). Значения ИАП-1 (рисунок 13) и TGF- β оказались близкими в 1-й и 4-й группах, при этом достигнута статистическая значимость различий между средними значениями TGF- β 1-й и 3-й групп (значения TGF- β оказались выше в 1,5 раза у лиц с АГ и сниженной СКФ, чем у лиц без АГ со сниженной СКФ) (рисунок 14).

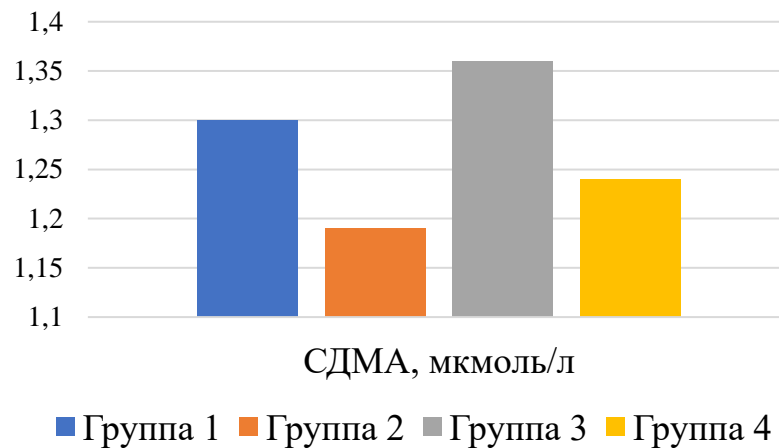


Рисунок 10 – Уровни СДМА в группах

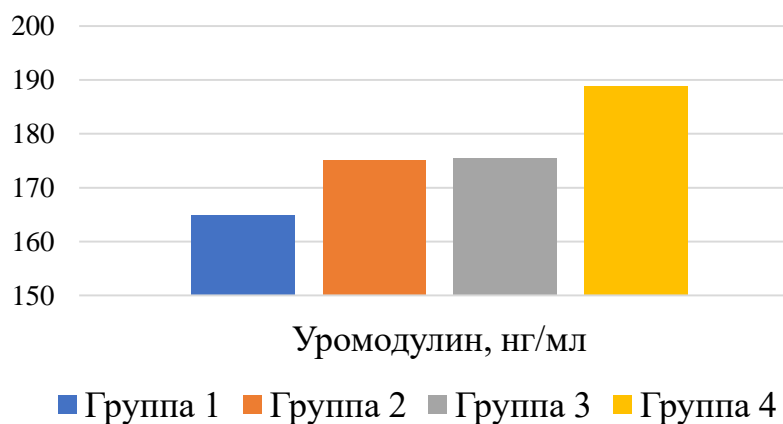


Рисунок 11 – Уровни уромодулина в группах

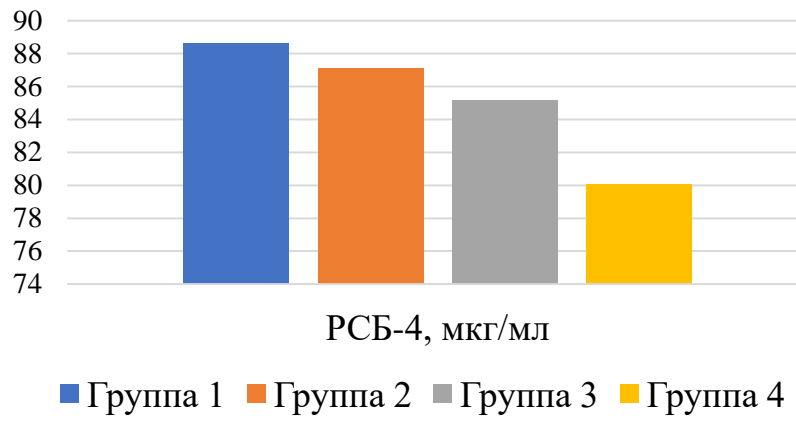


Рисунок 12 – Уровни РСБ-4 в группах

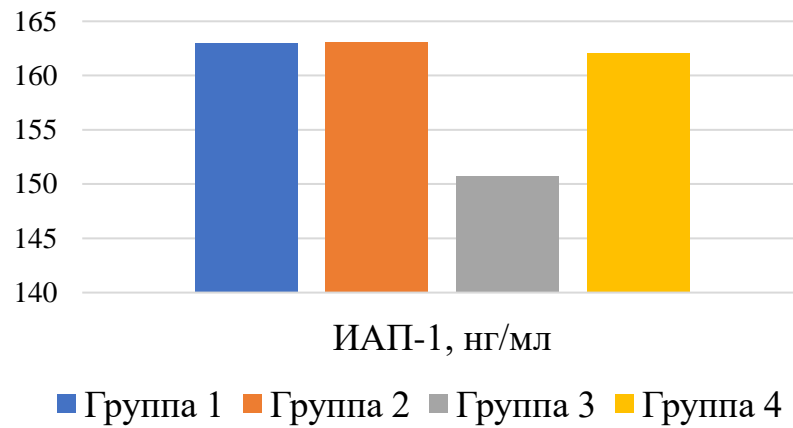


Рисунок 13 – Уровни ИАП-1 в группах

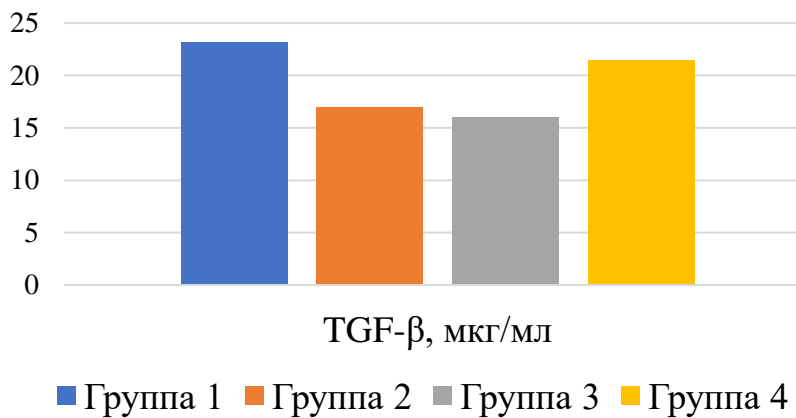


Рисунок 14 – Уровни TGF-β в группах

Значения ИМТ, ОТ, глюкозы плазмы крови и количество лиц с ожирением, в т. ч. с абдоминальным, СД оказались наибольшими в 1-й и 2-й группах (группы с наличием АГ).

Также были изучены корреляционные связи СДМА, РСБ-4, ИАП-1, TGF- β , уромодулина с СКФ в каждой из выделенных подгрупп (таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционные связи изучаемых биомаркеров с СКФ_(СКД-ЕРП) по группам

Маркеры	Группа 1 АГ и СКФ < 90	Группа 2 АГ и СКФ \geq 90	Группа 3 АД < 140/90 и СКФ < 90	Группа 4 АД < 140/90 и СКФ \geq 90
СДМА, мкмоль/л	r = -0,324 p = 0,048	r = 0,084 p = 0,621	r = 0,043 p = 0,800	r = -0,171 p = 0,318
Уромодулин, нг/мл	r = -0,022 p = 0,898	r = -0,099 p = 0,560	r = -0,003 p = 0,985	r = -0,061 p = 0,725
РСБ-4, мкг/мл	r = -0,015 p = 0,929	r = 0,071 p = 0,677	r = 0,107 p = 0,541	r = -0,052 p = 0,770
ИАП-1, нг/мл	r = 0,270 p=0,112	r = -0,234 p=0,164	r = -0,81 p = 0,645	r = -0,264 p = 0,132
TGF- β , нг/мл	r = -0,452 p = 0,005	r = -0,211 p = 0,211	r = 0,043 p = 0,801	r = -0,514 p = 0,001
Примечание: p – достоверность различий.				

В 1-й группе определялась значимая корреляционная связь СДМА и СКФ. Зарегистрирована отрицательная корреляционная связь TGF- β с СКФ в 1-й и 4-й группах. Помимо этого, выявлена значимая корреляционная связь между РСБ-4 и СДМА в 3-й (r = 0,400; p = 0,017) и 4-й группе (r = 0,403; p = 0,018), в 1-й группе – определялась тенденция (r = 0,289; p = 0,088).

Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать СДМА, РСБ-4, TGF- β в качестве потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ у лиц 25–44 лет.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность АГ, по данным исследований, находится в диапазоне 30–45 % в общей популяции и увеличивается по мере старения [54; 87].

Выполненное нами исследование позволило оценить распространенность АГ, распределение категорий АД, временную и возрастную динамику распространенности категорий, средние уровни АД у мужчин и женщин в неорганизованной популяции 25–45 лет города Новосибирска.

Известно, что по мере повышения АД риск развития сердечно-сосудистых осложнений непрерывно увеличивается. В нашем исследовании оптимальный уровень АД, сопряжённый с самым низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, определялся у 25,9 % мужчин и 62,44 % женщин. Доля лиц с $\text{АД} \geq 140/90$ мм рт. ст. составила у мужчин 28,0 %, у женщин 9,0 %. Зарегистрированы характерные для АГ тенденции: увеличение распространенности АГ с возрастом; высокая распространенность АГ, в том числе ИСАГ, ИДАГ; более высокие, чем у женщин, средние уровни АД у мужчин.

Аналогичные данные относительно женщин были получены в исследовании А. А. Иванова [16]. Средние цифры АД женщин в возрасте 41–50 лет оказались значимо выше, чем у женщин 31–40 лет, но оставались в пределах нормальных значений соответственно [16]. Согласно нашим данным, средние значения САД у женщин оказалось $(111,9 \pm 11,2)$ мм рт. ст., ДАД $(72,8 \pm 8,38)$ мм рт. ст. в возрастной группе 25–34 года и $(116,5 \pm 15,42)$ мм рт. ст. и $(76,7 \pm 10,93)$ мм рт. ст. соответственно в возрастной группе 35–44 года.

Выделение категории высокого нормального АД важно для построения программ первичной профилактики на популяционном и индивидуальном уровнях. По данным литературы, высокое нормальное АД, особенно сопряженное с наличием нескольких факторов риска развития ССЗ, приводит к АГ и сердечно-сосудистым осложнениям [98]. В нашем исследовании высокое нормальное давление чаще регистрировалось у мужчин (20,9 %), чем у женщин (10,3 %). Исследование, проведенное на 1379 человек в возрасте 20–44 года (регистр

Bogalusa Heart Study), продемонстрировало, что у 27 % наблюдалось высокое нормальное АД, причем у мужчин значимо чаще, чем у женщин (35 % против 22 %) [120], что сопоставимо с полученными нами данными.

Сопоставимые с нашими данными результаты были достигнуты в исследовании NHANES (2007–2008 гг.): распространенность $AG \geq 140/90$ мм рт. ст. у женщин в возрасте 20–44 лет составила 9,3 % без явной динамики за предшествующее десятилетие [94]. Данные Ю. Е. Ефремовой с соавт. [47] (результаты исследования ЭССЕ-РФ) о распространенности высокого нормального АД и АГ у лиц в возрасте 25–34 лет оказались близки к достигнутым аналогичным показателям в нашем исследовании и составили у мужчин 23,97 и 19,09 %; у женщин – 8,67 и 5,88 % соответственно. По нашим данным, у мужчин в возрасте 35–44 лет распространенность высокого нормального АД оказалась меньше (19,9 % против 23,25 %), АГ – больше (34,7 % против 28,12 %), чем в упомянутом выше исследовании, у женщин в возрасте 35–45 лет – близкие значения аналогичных показателей [47]. При этом корректному сопоставлению результатов исследований препятствовали принципиальные методологические различия. При одномоментном популяционном исследовании в городе Тюмени выявлена большая, чем в нашем исследовании, распространенность АГ среди мужчин: в группе 25–34 лет – 20,3 % против 17,6 %; в группе 35–44 лет – 55,3 % против 34,7 % [2].

Благодаря крупным международным исследованиям ВОЗ MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of cardiovascular disease), НАРИЕЕ (Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: когортное исследование), выполненным на территории Российской Федерации (Москва, Новосибирск) в конце XX – начале XXI века по международным стандартам, с использованием валидизированных методов обследования, удалось получить истинное представление о распространенности основных факторов риска развития терапевтических заболеваний и самих заболеваний, в том числе в динамике. Целью исследования ВОЗ MONICA являлись изучение трендов сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости ишемической болезнью

сердца, мозговым инсультом и оценка связи этих трендов с изменением уровней известных факторов риска, образа жизни, медицинской помощи и социально-экономических характеристик, измеренных в одно и то же время в определенных популяциях различных стран. Данное исследование позволило оценить распространенность категорий АД в популяции Новосибирска (9827 человек) по объединенным данным трех скринингов в период 1985–1995 гг. [25; 33].

Полученные нами данные были сопоставлены с аналогичными показателями соответствующих возрастных групп в периоды 1984–1985 гг., 1988–1989 гг., 1994–1995 гг., 1994–1995 гг. (рисунок 15).

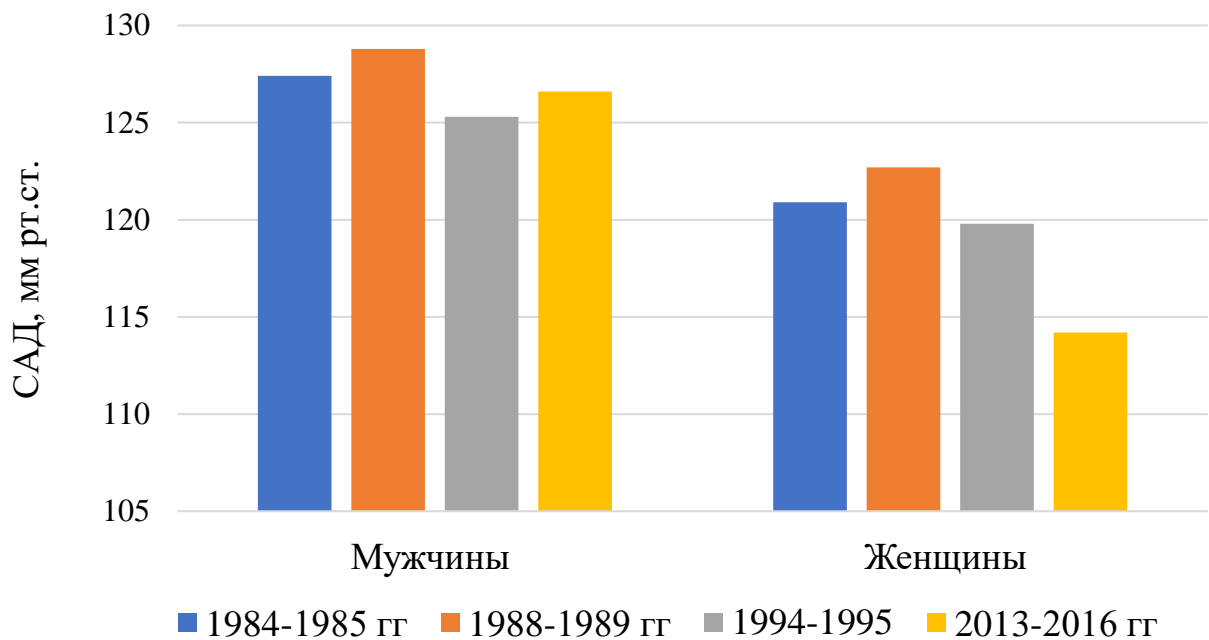


Рисунок 15 – Средние значения САД в популяции 25–44 лет г. Новосибирска в периоды с 1984 по 2016 гг.

Таблица 14 – Средние уровни САД и ДАД (мм рт. ст.) в популяции 25–45 лет г. Новосибирска (данные скринингов 1984–2016 гг.)

АД, мм рт. ст.	Пол	Возраст, годы	1984—1985 гг.	1988—1989 гг.	1994—1995 гг.	2013—2016 гг.
САД	мужской	25–34	126,5 (от 125,0 до 128,0)	126,6 (от 125,4 до 127,2)	123,9 (от 122,7 до 125,1)	124,6 (от 122,9 до 126,4)
		35–44	128,3 (от 126,8 до 129,5)	131,0 (от 129,5 до 132,5)	126,7 (от 124,9 до 128,3)	128,6 (от 126,8 до 130,4)
	женский	25–34	117,0 (от 115,7 до 118,3)	119,6 (от 118,4 до 120,8)	116,4 (от 115,2 до 117,6)	111,9 (от 110,4 до 113,3)
		35–44	124,7 (от 123,6 до 126,4)	125,7 (от 124,4 до 127,0)	123,1 (от 121,4 до 124,8)	116,5 (от 115,0 до 118,1)
ДАД	мужской	25–34	84,2 (от 83,1 до 85,3)	83,8 (от 82,9 до 84,7)	82,3 (от 81,2 до 83,4)	80,1 (от 78,8 до 81,5)
		35–44	87,1 (от 86,0 до 88,2)	89,5 (от 88,3 до 90,7)	85,0 (от 83,8 до 86,0)	85,3 (от 84,1 до 86,6)
	женский	25–34	78,2 (от 77,3 до 79,1)	80,4 (от 79,5 до 81,3)	76,7 (от 75,8 до 77,6)	72,8 (от 71,7 до 73,9)
		35–44	83,7 (от 82,6 до 84,8)	86,3 (от 85,3 до 87,3)	81,8 (от 80,7 до 82,9)	76,7 (от 75,6 до 77,8)
Примечания: * – данные представлены в виде М (95 % ДИ); М – среднее значение; ДИ – доверительный интервал.						

Из представленной таблицы 14 видно, что у женщин регистрировалась благоприятная тенденция средних уровней АД (в 2013–2016 гг. – самые низкие показатели), для мужчин же – отсутствие явной отрицательной динамики, положительная динамика для ДАД, при этом различия между средними уровнями АД у мужчин и женщин соответствующих возрастов оказалась максимальными в 2013–2016 гг.

В рамках проекта ВОЗ MONICA были изучены показатели распространенности различных уровней АД (ВНОК, 2004) в новосибирской популяции в 1985–1995 гг. [25]. По сравнению с 1985–1995 гг. в 2013–2016 гг. зарегистрировано уменьшение доли лиц с АГ как среди мужчин, так и среди женщин (в группе 25–34 лет у мужчин – 30,6 % против 17,55 %, у женщин – 13,6 % против 3,07 %; в группе 35–45 лет у мужчин – 44,1 % против 34,71 %, у женщин – 31,9 % против 12,5 %). Тенденция к снижению распространенности АГ наблюдалась и при многолетнем исследовании подросткового населения Новосибирска [36].

Кроме того, по данным литературы, отмечено снижение распространенности повышенного АД в период с 1975 г. по 2015 г. В странах с высоким и в некоторых странах со средним уровнем дохода [147].

Крупных исследований, позволяющих оценить распространенность ХБП в молодой российской популяции, не проводилось [39].

При анализе исследований, выполненных в отдельных регионах, можно предположить, что распространенность ХБП в России достаточно велика. По данным обследования лиц старше 60 лет, наблюдавшихся в поликлинике города Москвы в 2008 г., признаки ХБП отмечались в половине случаев [17]. Среди пациентов трудоспособного возраста, проходивших обследование в Коломенской центральной районной больнице, частота сниженного уровня СКФ составила 16 %. У лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, оказалась почти в 2 раза выше (26 %) [40]. Согласно данным государственного регистра Российского диализного общества, средний возраст больных, находящихся на диализе, приходится на 45–47 лет, т. е. на лиц трудоспособного возраста. Среди

них инвалидность по причине заболевания почек ежегодно получают 41,5 тыс. человек, при том, что затраты на лечение одного больного, находящегося на гемодиализе, составляет 1,15 млн. рублей в год [4].

Проведенное нами исследование позволило оценить распространенность снижения СКФ, половые различия, возрастную динамику частоты, средние значения СКФ у молодых мужчин и женщин в неорганизованной популяции г. Новосибирска, получить представление о популяционных закономерностях изучаемых показателей. Анализ встречаемости отдельных уровней СКФ у мужчин и женщин позволяет составить представление о частоте встречаемости поражения почек и оценить риск развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности в популяции.

В нашем исследовании оптимальный или высокий уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, был определен у 90,2 % мужчин и 66,0 % женщин соответственно. Доля лиц с незначительно сниженной СКФ составила у мужчин – 9,4 % (в группе 25–34 лет – 4,9 %; 35–44 лет – 12,9 %), у женщин – 33,8 % (25–34 лет – 23,1 %; 35–44 лет – 41,4 %), с умеренно сниженной СКФ у мужчин – 0,4 %, у женщин – 0,2 %. Зарегистрирована характерная для ХБП тенденция к снижению СКФ с возрастом.

Сопоставление полученных данных с аналогичными, а также определение тенденции показателей СКФ за длительный период в РФ оказалось затруднительным ввиду отсутствия сходных по дизайну исследований. При этом, в 2012 г. в РФ проведено исследование ЭССЕ-РФ в 12 регионах РФ, в котором использовалась систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка, сформированная по территориальному принципу на базе ЛПУ по методу Киша [52]. Средний уровень СКФ у пациентов всей выборки составил $(98,54 \pm 15,37)$ мл/мин/1,73 см², частота оптимальной или высокой СКФ оказалась значительно выше, чем незначительно сниженной. Умеренно, существенно и резко сниженная СКФ составила чуть больше одного процента, терминальная почечная недостаточность встречалась в 0,08 % случаев [34]. По сравнению с данными, полученными в исследовании ЭССЕ-РФ, мы получили схожие

результаты: так, распространенность оптимальной СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, составила 76,5 %, умеренно сниженной – 23,2 %, незначительно сниженной – 0,3 %.

Еще одно исследование выполнено в Азербайджане, где за 8 лет ведения регистра ХБП включено 702 (52,2 %) мужчин и 643 (47,8 %) женщин. Согласно возрастной и половой динамике, у мужчин снижение почечной функции регистрировалось чаще, чем у женщин, но имела тенденция к увеличению частоты почечной дисфункции с возрастом [3]. Согласно нашим данным, также отмечалась тенденция к снижению СКФ с возрастом, однако снижение функции почек чаще регистрировалось у мужчин.

Согласно данным исследования, выполненного в 2013 г. в г. Краснодаре, у лиц трудоспособного возраста (средний возраст $(41,8 \pm 10,2)$ года), показатели СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см² имели 53,9 % обследованных (40,8 % мужчин и 59,2 % женщин), незначительное снижение СКФ зарегистрировано у 38,7 % (51,5 % мужчин и 48,5 % женщин). Доля лиц со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² составила 7,4 % (62,9 % мужчин и 37,1 % женщин [35]). Согласно нашему исследованию, доля лиц с оптимальной или высокой СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, оказалась выше (76,5 %), а лиц с умеренно или незначительно сниженной СКФ – ниже (23,3 % и 0,3 % соответственно). Также выявлены половые различия: снижение СКФ чаще отмечают у женщин, чем у мужчин.

Основной гипотезой полученных в нашем исследовании половых различий, по-нашему мнению, является высокая встречаемость среди молодых женщин заболеваний мочевыводящих путей. По общемировым данным, пиелонефрит является самым частым заболеванием почек в любых возрастных группах, его частота составляет около 2/3 всех урологических заболеваний. Заболеваемость имеет волнообразный характер. Первый и второй пики выпадают на раннее детство и активный репродуктивный возраст. Они характеризуются тем, что среди заболевших значительно преобладают женщины. Этот феномен связан с особенностями строения женской мочеполовой системы. Согласно статистическим данным, девочки болеют чаще мальчиков в 8 раз в детском

возрасте, а в репродуктивном возрасте пиелонефрит у женщин возникает в 7 раз чаще, по сравнению с мужчинами [24].

Одной из задач нашего исследования является изучение ассоциаций почечной дисфункции с АГ и другими кардиометаболическими факторами риска, которые способны приводить к её развитию, у взрослого неорганизованного населения 25–44 лет г. Новосибирска. Более низкие средние значения креатинина крови были зарегистрированы среди женщин по сравнению с мужчинами (71,29 против 80,01 мкмоль/л), что возможно объясняется меньшей мышечной массой у женщин, которая является основным продуцентом креатинина [39].

Известным фактором риска, приводящим к снижению СКФ, является АГ. Обсервационные исследования демонстрируют наличие прямой взаимосвязи между АГ и ХБП [28].

По данным мета-анализа (315 321 пациент) в течение среднего периода наблюдения 6,5 лет снижение СКФ произошло у 6,6 % участников. Наличие высокого нормального АД и АГ значимо повышало риск развития ХБП. Также было обнаружено, что повышение САД и ДАД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось более высоким риском снижения СКФ. Также было отмечено, что повышение риска развития почечной дисфункции увеличивается с возрастом [93].

Еще одно исследование, проведённое на пациентах с АГ (средний возраст $(54,3 \pm 2,13)$ года) демонстрирует, что у пациентов с АГ в 36 % случаев отмечалось снижение уровня СКФ. Однако средние показатели СКФ у этих лиц оказались значительно ниже, чем в нашем исследовании (у женщин – 69,8 мл/мин/1,73 см²; у мужчин – 83,6 мл/мин/1,73 см²) [42]. Вероятно, более низкие уровни СКФ связаны с тем, что в исследование Е. И. Сычева были включены лица более старшего возраста. Есть данные, что имеется обратная корреляционная связь между уровнем СКФ и уровнями АД, как среди лиц с АГ, так и у лиц с нормальным АД [11].

Согласно данным, полученным в нашем исследовании, АГ значимо чаще встречалась у мужчин, чем у женщин (28,0 % против 9,8 %), а частота

повышенного уровня ДАД была значительно выше, чем повышение САД, как у мужчин (25,9 % против 14,7 %), так и у женщин (8,3 % против 4,5 %). Средние значения САД и ДАД вне зависимости от уровня СКФ оказались выше у мужчин. При том, что сниженная СКФ у мужчин регистрировалась значимо чаще при наличии АГ, чем без неё (14,5 % против 9,8 %), у женщин же наличие или отсутствие АГ не оказывало влияния на частоту снижения СКФ (34,5 % против 34,0 %). Средние значения СКФ также оказались значимо ниже у мужчин с АГ. Эти данные наглядно показывают, что взаимосвязь АГ и сниженной СКФ существует только среди мужчин. Это может быть обусловлено более негативным профилем АД именно среди мужчин.

Между тем, изолированное повышение АД регистрируется лишь у небольшой части лиц с АГ. Как известно, метаболические факторы риска при повышенном уровне АД встречаются намного чаще, чем при нормальном уровне АД [54]. Также известно, что кардиометаболические факторы риска, метаболический синдром – независимо увеличивают вероятность развития ХБП более чем в 2,5 раза. Кроме того, каждая из их составляющих ассоциируется с повышенным риском развития альбуминурии. При сочетании пяти компонентов риск развития почечной недостаточности увеличивается почти в 6 раз [39].

Основа патогенеза развития сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек при метаболическом синдроме заключается в формировании инсулинорезистентности, активации симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, гиперурикемии и продолжает активно изучаться [39; 111].

Так, исследование, выполненное на 319 человек с АГ и СД, показало, что существует прямая взаимосвязь между уровнем СКФ и уровнем гемоглобина и обратная связь с отношением альбумин/креатинин. У пациентов со СКФ < 60 мл/мин/1,73 см² так же отмечались ассоциации СКФ с уровнем гемоглобина, а также была обнаружена прямая корреляция с уровнем ХС-ЛВП и обратные с ИМТ, САД и ДАД [22].

Данные о встречаемости метаболического синдрома и его отдельных компонентов среди лиц 25–45 лет г. Новосибирска были получены ранее на базе нашего института. Они свидетельствуют о более неблагоприятной ситуации относительно риска ССЗ у мужчин, чем у женщин. Была зарегистрирована большая распространенность у мужчин, чем у женщин: гиперТГ (26,4 % против 9,7 %); гипергликемии (36,3 % против 18,6 %); гиперХС-ЛНП (63,2 % против 59,0 %); АД \geq 130/85 мм рт. ст. (53 % против 21 %); метаболического синдрома по критериям ВНОК 2009 г. (33,2 % против 26 %) [33].

Самостоятельным фактором риска, который необратимо ухудшает функциональное состояние почек является ожирение, в частности абдоминальное. Увеличение ИМТ на 10 % связано с возникновением относительной олигонефронии и вызывает повышение вероятности стойкого уменьшения СКФ почти в 1,3 раза [86]. Согласно некоторым данным, наличие ожирения увеличивает вероятность снижения СКФ в 1,69 раза в общей популяции, а у пациентов страдающих АГ – в 1,21 раза [34]. По результатам нашего исследования, была выявлена положительная связь ОТ с СКФ только у женщин (корреляционный, регрессионный анализ) у которых не были обнаружены ассоциации СКФ с АД и наличием АГ.

В исследовании Бондаревой Ю. Л. [6] было показано, что по мере возрастания уровня АД значимо увеличивалось количество пациентов со СКФ $<$ 90 мл/мин/1,73 см². Кроме того по мере повышения АД нарастали нарушения липидного обмена. Данное исследование было схоже по дизайну с нашим исследованием, однако включало лишь мужчин [6].

Исследование, проведенное на небольшом количестве больных, показало следующие результаты. Сохранение почечной функции у пациентов с подагрой наблюдался среди пациентов без АГ или с 1–2-й стадиями, с нормальным липидным профилем и без метаболического синдрома. Причем степень АГ не оказывала влияния на уровень СКФ. Стоит отметить, что одним из критериев исключения в данном исследовании была снижение СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 см² [43]. Это говорит о том, что кардиометаболические факторы риска, включая АГ,

вносят существенный независимый вклад в формирование почечной дисфункции, что согласуется с полученными нами данными.

Согласно данным полученным в нашем исследовании уровень СКФ был статистически значимо ниже у мужчин при повышенном уровне САД, ДАД, при гиперХС-ЛНП, гипоХС-ЛВП, гиперТГ, гиперГл, при увеличении ОТ более 94 см, и только у женщин снижение СКФ ассоциировалось с гиперХС-ЛНП. Корреляционный анализ, с использованием частной корреляции, позволяющей исключить влияние возраста на взаимосвязь между двумя показателями, продемонстрировал, обратная связь между СКФ и ДАД, СКФ и ТГ у мужчин, СКФ и ХС-ЛНП у мужчин и женщин, прямая корреляционную связь СКФ с ОТ у женщин.

Однофакторный анализ показал, что у мужчин имеется значимая связь сниженной СКФ и повышенного ДАД, сниженной СКФ и АГ, сниженной СКФ и повышенного ХС-ЛНП. Для женщин статистически значимые связи были получены лишь для сниженной СКФ и повышенного ХС-ЛНП.

Многофакторный регрессионный анализа продемонстрировал, что во всех построенных нами моделях была зарегистрирована значимая обратная связь СКФ с возрастом. Это подтверждает тот факт, что у здоровых лиц вследствие возрастной инволюции наблюдается снижение почечного кровотока и СКФ [23]. Для мужчин обнаружена обратная связь СКФ с ХС-ЛНП, СКФ с ТГ, прямая – с ОТ, но во время пошагового анализа значимость связи СКФ с ОТ не была подтверждена.

Следует отметить, наибольшие значения коэффициента детерминации (R^2) определялись в моделях, которые включали ТГ. Это дает основание предполагать, что данный показатель у мужчин оказывает большее влияние чем АД, на снижение СКФ. Статистически значимая обратная связь СКФ с ДАД у мужчин была достигнута лишь в модели, исключаящей ТГ. У женщин определялась обратная связь СКФ с ХС-ЛНП, СКФ с ДАД, прямая – с ОТ.

Стоит отметить, что связи СКФ с САД не выявлены ни у мужчин, ни у женщин. Этот факт может быть объяснен выполненными ранее наблюдательными

проспективными когортными исследованиями и крупномасштабным мета-анализом. В них показано, что САД является преобладающим фактором риска у пожилых людей, а ДАД и изолированная диастолическая гипертензия, в свою очередь, приводят к сердечно-сосудистому риску именно у молодых пациентов [72; 101]. Именно для ДАД доказана прогностическая значимость в отношении риска развития ишемической болезни сердца и АГ у лиц моложе 50 лет [146]. Хорошо известно, что повышенный уровень ДАД связан с повышением сосудистого сопротивления, которое вызывается симпатической нервной активацией [113]. На фоне повышенной симпатической активности снижается почечный кровоток и СКФ [91]. С учетом вышеизложенного, можно сделать выводы, что для молодых лиц утверждение о большем влиянии именно ДАД, справедливо и для риска ССЗ, и для нарушения функции почек.

Выявленные нами ассоциации СКФ с липидами крови согласовываются с литературными данными. Одна из частей исследования ЭССЕ-РФ при многофакторном регрессионном анализе показала, что многие кардиометаболические факторы риска (САД, ХС-ЛНП, ТГ, ИМТ, глюкоза) независимо ассоциировались со снижением СКФ [34]. Причиной различий, полученных нами данных с данными ЭССЕ-РФ, вероятнее всего, явилось то, что возрастной диапазон исследованных лиц был больше, чем в нашем исследовании. В ряде исследований, выполненных на животных, была определена корреляционная связь между атерогенным профилем липидов и началом гломерулосклероза и эндотелиальной дисфункции [66; 109; 119]. Другие исследования показали, что более высокий уровень общего холестерина и более низкий уровень ХС-ЛВП были связаны с увеличением риска снижения функции почек у здоровых мужчин [62; 74]. В исследовании Muntner P. с соавт. [115] показано, что лица с более высоким уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС-ЛВП имеют более высокий риск роста уровня креатинина сыворотки крови [115].

Патофизиологической основой для связывания дислипидемии и снижения функции почек и ХБП в настоящее время считают отложение липопротеинов в клубочках, что стимулирует активацию цитокинов и факторов роста, связанных с

воспалением и фиброгенезом, а также прогрессирующее атеросклероза в микроциркулятором русле почки [56].

СКФ является одним из способов оценки выделительной функции почки и считается во всем мире наиболее точным расчетным показателем почечной функции. Данные исследований показывают, что СКФ снижается при многих структурных повреждениях почек [59]. Одним из основных критериев снижения функции почек является уровень СКФ, стандартизированной на поверхность тела, который находится ниже нормальных значений, т. е. ниже 90 мл/мин/1,73 см² [28]. Повреждение почек затрагивает многие компоненты: паренхиму, сосуды, собирательную систему почек. О наличии повреждения почек судят на основании исследования маркеров повреждения, так как они могут указать на локализацию повреждения почек, а в сочетании с клиническими данными – и на причину заболевания [59]. Нами были исследованы одни из наиболее перспективных, по данным зарубежной научной литературы, биомаркеров, отражающих функцию почек: СДМА, уромодулин, РСБ-4, TGF- β , ИАП-1.

В мета-анализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов определена значимая корреляционная связь концентрации СДМА с референс-методом определения СКФ по клиренсу инулина [134]. У пациентов с начальными стадиями почечной патологии всех возрастных групп установлена повышенная концентрация СДМА, которая имела значимую связь со СКФ [6]. Исследование Fliser D. и соавторов показало взаимосвязь между уровнем креатинина сыворотки крови, СКФ и СДМА [65].

Между 2016 и 2018 годами в Тайване было выполнено проспективное наблюдательное исследование, в которое были включены 125 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с ХБП. Две трети пациентов имели повышенные значения АД. У детей с ХБП с высоким офисным АД отмечались более низкие уровни аргинина в плазме и соотношение аргинин/асимметричный диметиларгинина, но более высокие соотношения ассимметричный диметиларгинина/СДМА [135].

У 200 пациентов с СД 2 типа были изучены уровень СДМА и его взаимосвязь с сердечно-сосудистой заболеваемостью, смертностью от всех причин и

снижением СКФ. В результате, более высокий уровень СДМА был связан с повышенным риском из каждой конечных точек. Показатель относительного интегрированного улучшения дискриминации для СДМА составил 15,0 % ($p = 0,081$) сердечно-сосудистой заболеваемости, 52,5 % ($p = 0,025$) для смертности от всех причин и 48,8 % ($p = 0,007$) для снижения СКФ [131].

Наибольшие значения СДМА были зарегистрированы нами в группах со сниженной СКФ, также выявлена отрицательная корреляционная связь между СДМА и СКФ в группе лиц с АГ и сниженной СКФ. При этом статистическая значимость различий средних значений СДМА между группами не была достигнута, поэтому мы можем констатировать лишь тенденцию. Вероятнее всего, отсутствие значимых различий между группами связано с небольшим количеством лиц в них и отсутствием среди обследованных пациентов со снижением СКФ < 60 мл/мин/1,73 см². Однако в целом, полученные данные согласуются с результатами мировых исследований.

Уромодулин (белок Тамма-Хорсфалла) является специфический протеином, который синтезируется исключительно в эпителиальных клетках толстого восходящего отдела петли Генле и начального отдела дистального извитого канальца почек. В последние годы возрос интерес к изучению концентрации уромодулина в сыворотке крови: было показано, что концентрация уромодулина в сыворотке прямо ассоциировалась со СКФ, средним АД и обратно – с выраженностью атрофии канальцев, сывороточной концентрацией креатинина [45]. Более того, оказалось, что величина сывороточной концентрации уромодулина может являться более ранним и чувствительным маркером хронической почечной дисфункции, чем некоторые другие общепризнанные показатели (например, цистатин С) [116; 129] Тем не менее, проблемы использования сывороточного уромодулина в качестве маркера состояния почек остаются нерешенными.

Используя выборку из 2377 пациентов с ХБП из числа лиц, включенных в исследование SPRINT, оценивалась ассоциация трех маркеров тубулярной функции мочи, альфа-1-микроглобулина, бета-2-микроглобулина и уромодулина с

комбинированной конечной точкой сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, острая декомпенсированная сердечная недостаточность или смерть от сердечно-сосудистых причин) и смертью от любых причин. Для анализа использовалась регрессия пропорциональных рисков Кокса, скорректированная с учетом исходной СКФ, альбуминурии и сердечно-сосудистых факторов риска. В нескорректированном анализе уромодулин имел обратную связь с риском для обоих исходов. В многопараметрическом анализе, включающем СКФ и альбуминурию, повышение концентрации уромодулина в два раза было связано с более низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, но не смертностью после корректировки на аналогичные факторы [107].

В нашем исследовании наибольшие значения уромодулина были зарегистрированы в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа), наименьшие – в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), во 2-й и 3-й группах уровни уромодулина занимали промежуточные значения. Значимых различий между группами достигнуто не было, что может быть связано не только с небольшим объемом выборки, но и расовыми особенностями.

РСБ-4 – низкомолекулярный белок липокалин, который служит основным переносчиком и депо витамина А в крови, адаптируя организм к колебаниям поступления ретинола с пищей. Vobbert T. с соавт. [124] выявили, что увеличение концентрации РСБ-4 в сыворотке крови связано с резистентностью к инсулину, развитием СД 2 типа, ожирением, дислипидемией и АГ, выявили обратную ассоциацию СКФ и уровня РСБ-4 в плазме крови. Авторы пришли к выводу, что концентрация РСБ-4 в плазме крови человека может быть использована в качестве маркера нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [124]. Также в ряде исследований регистрировался повышенный уровень РСБ-4 у пациентов с ХБП [58; 102].

У лиц со снижением СКФ, по сравнению с лицами с нормальной СКФ, уровень РСБ-4 в моче значительно выше. Также он отрицательно и независимо коррелирует со СКФ [63].

В одном из исследований, включавшем 153 мужчины в возрасте (59 ± 14) лет и 224 женщины в возрасте (57 ± 14) лет, САД положительно коррелировало с РСБ-4. Была выявлена положительная значимая связь между уровнями РСБ-4 в сыворотке и АД и уровнем СКФ у женщин, но не у мужчин. Множественный регрессионный анализ показал, что уровни РСБ-4 в сыворотке были связаны с САД независимо от возраста, пола, ИМТ, уровня общего холестерина и уровня СКФ [63].

Согласно нашим данным, уровень РСБ-4 оказался значимо выше в группе лиц с АГ и сниженной СКФ (1-я группа), чем в группе с нормальными АД и СКФ (4-я группа) и, чем в группе с нормальным АД и сниженной СКФ (3-я группа). Более того, уровень РСБ положительно ассоциировался с уровнем СДМА, маркером, имеющим большую доказательную базу в отношении его использования для выявления дисфункции почек.

ИАП-1 – белок острой фазы, его концентрация в крови возрастает вместе с увеличением содержания ИЛ-1. Malgorzewicz S. с соавт. [106] получили данные о значимом увеличении уровня ИАП-1 у больных с начальными стадиями снижения СКФ и дальнейшее повышение ИАП-1 по мере снижения СКФ.

Установлено, что у больных с СД у не достигавших целевых значений АД, средний уровень ИАП-1 значимо выше по сравнению с больными с целевыми показателями АД. Также установлено, что ИАП-1 взаимосвязан с ИМТ, САД, постпрандиальной гликемией и ХС-ЛНП [30]. В одном из исследований у пациентов с реноваскулярной гипертензией отмечались более высокие показатели ИАП-1, причем данная ассоциация сохранялась при поправке на СКФ [69].

В ходе нашего исследования не получено данных, позволяющих рекомендовать ИАП-1 в качестве маркера дисфункции почек при АГ. Так, в 1-й, 2-й и 4-й группах средние значения ИАП-1 оказались близкими, наименьшие значения ИАП-1 зарегистрированы в 3-й группе (АД $< 140/90$ мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²), что приближенно к данным полученным в других исследованиях.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) принадлежит к семейству димерных полипептидов, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. TGF- β 1 также принимает участие в патогенезе гломерулярных заболеваний, таких как диабетическая нефропатия и гломерулосклероз. Исследование, выполненное Scaglione R. с соавт. [73] определило связь циркулирующего TGF- β 1 с ИМТ, АД, уровнем экскреции альбумина с мочой у больных с АГ. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня TGF- β 1 может считаться патофизиологическим механизмом прогрессирования дисфункции почек у больных АГ [73]. В другом исследовании доказана связь сывороточного TGF- β 1 с активностью ренина в плазме наряду с повышением АД, микроальбуминурией [77].

В одном из исследований предположили, что регулирование уровня TGF- β 1 в плазме может положительно влиять на АД. Обследовав 2210 человек, авторы обнаружили взаимосвязь уровня АД и связанного с рецептором TG- β белка-1 [118].

В нашем исследовании средние значения TGF- β 1 в 1-ой группе (АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²) были значимо выше, чем в 3-й группе (АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²), определена статистически значимая отрицательная корреляционная связь TGF- β 1 с СКФ в 1-й и 4-й группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате выполненного исследования впервые было выявлено, что у мужчин 25–44 лет г. Новосибирска распространенность артериальной гипертензии выше, а ранней дисфункции почек ниже, чем у женщин. Незначительно сниженная СКФ ассоциирована у мужчин с наличием АГ, повышенного ДАД и гиперХС-ЛНП, у женщин только с гиперХС-ЛНП. По результатам многофакторного регрессионного анализа незначительно сниженная СКФ ассоциирована и у мужчин, и у женщин с возрастом, а также у мужчин с гиперХС-ЛНП и повышенным уровнем ТГ крови. В качестве потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек у лиц 25–44 лет с наличием АГ могут быть использованы повышенные в крови уровни СДМА, РСБ-4 и TGF- β .

ВЫВОДЫ

1. У людей 25–44 лет г. Новосибирска распространенность артериальной гипертензии у мужчин составила 28 %, у женщин – 9 %. У мужчин распространенность артериальной гипертензии 1-й степени составила 22,3 %, 2-й степени – 3,3 %, 3-й степени – 2,3 %; у женщин – 6,7; 1,6 и 0,7 %, соответственно. Распространенность АГ в группе 25–34 лет у мужчин составила 17,6 %, у женщин – 3,1 %; в группе 35–44 лет у мужчин – 34,7 %, у женщин – 12,5 %.

2. У людей 25–44 лет г. Новосибирска оптимальный или высокий уровень СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ (≥ 90 мл/мин/1,73 см²), был определен у 90,2 % мужчин и 66,0 % женщин соответственно. Средний уровень СКФ у людей 25–44 лет составил 99,9 мл/мин/1,73 см². В возрастной группе 25–34 года средняя СКФ, составила 104,41 мл/мин/1,73 см²; в группе 35–44 лет – 96,75 мл/мин/1,73 см². Доля лиц с незначительно сниженной СКФ ($60 \leq \text{СКФ} < 90$) составила у мужчин – 9,4 % (в группе 25–34 лет – 4,9 %; 35–44 лет – 12,9 %), у женщин – 33,8 % (25–34 лет – 23,1 %; 35–44 лет – 41,4 %), с умеренно сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 см²) у мужчин – 0,4 %, у женщин – 0,2 %.

3. По результатам однофакторного регрессионного анализа ассоциаций СКФ с кардиометаболическими факторами риска вероятность сниженной СКФ была в 2 раза выше при наличии АГ, повышенного ДАД, почти в 3 раза выше при гиперХС-ЛНП у мужчин и в 1,6 раза выше у женщин. У лиц со сниженной СКФ АГ встречается в 15,07 %. Причем лица с ИДАГ встречаются значительно чаще, чем лица с ИСАГ. По результатам многофакторного регрессионного анализа не выявлено ассоциаций СКФ с САД ни у мужчин, ни у женщин. У мужчин определена обратная связь СКФ с ХС-ЛНП, ТГ, прямая – с ОТ. Значимая обратная ассоциация СКФ с ДАД достигалась у мужчин лишь при исключении из модели ТГ.

4. У лиц 25–44 лет при исследовании потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при АГ было выявлено, что максимальные значения

СДМА, РСБ-4 и TGF- β определены у лиц с АГ и сниженной СКФ (1,3 мкмоль/л, 88,6 мкг/мл и 23,2 мкг/мл соответственно) в сравнении с лицами без АГ с и без сниженной СКФ. Выявлена ассоциация между СДМА и СКФ у лиц с АГ и со сниженной СКФ, ассоциация РСБ-4 с СДМА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мужчинам в возрасте 25–44 лет необходимо контролировать АД и уровни в крови ХС-ЛНП и ТГ с целью предупреждения развития АГ, гиперХС-ЛНП и гиперТГемии для профилактики развития ранней дисфункции почек.
2. Людям с АГ в возрасте 25–44 лет рекомендуется контролировать в крови уровни СДМА, РСБ-4 и TGF- β как потенциальных биомаркеров ранней дисфункции почек при этом заболевании.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИАП-1	ингибитор активатора плазминогена 1 типа
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИДАГ	изолированная диастолическая артериальная гипертензия
ИМТ	индекс массы тела
ИСАГ	изолированная систолическая артериальная гипертензия
КРС	кардиоренальный синдром
МАУ	микроальбуминурия
ОКС	острый коронарный синдром
ОПП	острое почечное повреждение
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОТ	окружность талии
ОШ	отношение шансов (относительный риск)
ПД	пульсовое давление
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РСБ-4	ретинол-связывающий белок 4 типа
РФ	Российская Федерация
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СДМА	симметричный диметиларгинин
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	триглицериды

ФР	фактор риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС	холестерин
ХС-ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭССЕ-РФ	эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
KDIGO	Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
KDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KIM-1	kidney injury molecule-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MONICA	Multinational Monitoring of Trends and Determinants of cardiovascular disease
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
TGF- β	трансформирующий фактор роста бета
VEGF	vascular endothelial growth factor

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–17.
2. Ассоциации распространенности некоторых психосоциальных факторов риска и артериальной гипертензии у мужчин открытой городской популяции (по данным одномоментного эпидемиологического исследования) / Е. В. Акимова, М. Ю. Акимов, Е. И. Гакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 7–11.
3. Бабаев, Ф. Г. Распространенность и первичная заболеваемость хронической болезнью почек в Азербайджане / Ф. Г. Бабаев, Х. М. Гусейнов, М. М. Каратаев // Наука, новые технологии Кыргызстана. – 2016. – № 7. – С. 60–64.
4. Бикбов, Б. Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии. Часть первая) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 11–127.
5. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 144–233.
6. Бондарева, Ю. Л. Феномен гипертензии «белого халата» и скрытой артериальной гипертензии у мужчин в возрасте 40–49 лет и их связь с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний, процессами сердечно-сосудистого ремоделирования, поражением почек и респираторными нарушениями : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат

диссертации ... кандидата медицинских наук / Бондарева Юлия Леонидовна; Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Челябинск, 2019. – 24 с.

7. Васюк, Ю. А. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Ю. А. Васюк, И. А. Садулаева, Е. Н. Ющук [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 14–18.

8. Ватутин, Н. Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная // Архив внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 30–34.

9. Ведущая роль почек в долговременной регуляции артериального давления и развитии гипертензии. Объединенная система регуляции давления // Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл; под ред. В. И. Кобрина; пер. с англ. – Москва : Логосфера, 2008. – С. 235–251. – ISBN 978-5-98657-013-6.

10. Вельков, В. В. NGAL – «ренальный тропонин»: ранний маркер острого повреждения почек / В.В. Вельков // Медицинский алфавит. – 2011. – Т. 2, № 9. – С. 12–15.

11. Гринштейн, Ю. И. Взаимосвязь альбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты сыворотки и уровня артериального давления у лиц с нормо-и гипертензией / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин, Р. Р. Руф // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 3. – С. 24–28.

12. Гусейнов, Х. М. Распространенность хронической болезни почек в Азербайджане / Х. М. Гусейнов, Ф. Г. Бабаев // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2016. – № 3. – С. 37–39.

13. Демографический ежегодник России. 2015 : статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. – Москва, 2015. – 263 с. – ISBN 978-5-89476-414-6.

14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и

Всероссийского научного общества кардиологов) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.

15. Дильдабекова, А. С. Цистатин С в диагностике острых и хронических повреждений почек / А. С. Дильдабекова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 11–1. – С. 66–70.

16. Иванов, А. А. Возрастная динамика артериального давления и распространенности артериальной гипертензии у женщин в организованном коллективе / А. А. Иванов // Перспективы развития научных исследований в XXI веке : сборник материалов 15-й Международной научно-практической конференции (Махачкала, 29 октября 2017 г.). – Махачкала : ООО «Апробация», 2017. – С. 107–108.

17. К вопросу о распространенности хронической болезни почек среди пожилых лиц в Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией / Т. Н. Антонова, Б. Т. Бикбов, И. Г. Галь, Н. А. Томилина // Эпидемиология ХЗП и организация нефрологической помощи : материалы 7-й конференции РДО // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 353–354.

18. Кавешников, В. С. Факторы, ассоциированные с вероятностью выявления артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В. С. Кавешников, В. Н. Серебрякова, И. А. Трубачева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 6–14.

19. Каплянян, М. В. Прогностические критерии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа : специальность 14.01.29 «Нефрология» : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Каплянян Майрам Викторовна; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2016. – 22 с.

20. Крайдашенко, О. В. Роль биомаркеров в оценке характера повреждения почек у больных гипертонической болезнью / О. В. Крайдашенко, М. А. Долинная // Клиническая нефрология. – 2014. – № 3. – С. 23–25.

21. Кузьмин, О. Б. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии / О. Б. Кузьмин, Н. В. Бучнева, М. Д. Пугачева // Нефрология. – 2009. – № 4. – С. 28–36.

22. Кулаков, В. В. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в реальной практике / В. В. Кулаков, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 49–53.

23. Липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, у больных с хронической болезнью почек: клиничко-лабораторные взаимосвязи / Т. С. Белохвостикова, Г. М. Орлова, О. А. Фатахова [и др.] // Эпидемиология ХЗП и организация нефрологической помощи : материалы 7-й конференции РДО // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 368–369.

24. Михин, И. В. Пиелонефрит: клиника, диагностика, хирургическое лечение : учебное пособие / И. В. Михин, А. Е. Бубликов. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ. – 2012. – 84 с.

25. Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA) : в 2 томах / ред. Ю. П. Никитин. – Новосибирск : Гео, 2016. – Т. 2. – 700 с. – ISBN 978-5-9907634-6-3.

26. Мухин, Н. А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 11. – С. 50–55.

27. Нанчикеева, М. Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Нанчикеева Майра Латыповна; Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова. – Москва, 2010. – 44 с.

28. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению /

А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.

29. Оганов, Р. Г. [Рецензия] / Р. Г. Органов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 103. – Рец. на кн.: Основы внутренней медицины / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 888 с.

30. Оценка уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией / Д. Н. Исакова, Е. И. Салахова, Н. В. Евлочко [и др.] // Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии : материалы 9-й Российской научной конференции с международным участием (Москва, 18–19 мая 2011 г.) // CardioСоматика. – 2011. – № S1. – С. 52.

31. Поражение почек при эссенциальной артериальной гипертензии / М. М. Батюшин, И. М. Кутырина, С. В. Моисеев, М. Л. Нанчикеева / Нефрология : национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 445–477. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-1174-2.

32. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа / И. Е. Чазова, И. А. Трубачева, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 30–37.

33. Распространенность метаболического синдрома в популяции 25–45 лет г. Новосибирска / М. И. Воевода, Н. А. Ковалькова, Ю. И. Рагино [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 51–57.

34. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е. В. Ощепкова, Ю. А. Долгушева, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 19–24.

35. Распространенность факторов риска хронической болезни почек среди трудоспособного населения Краснодара / Е. В. Болотова,

И. В. Самородская, А. В. Дудникова, С. А. Картавенков // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 5. – С. 60–64.

36. Распространенность, тренды и ассоциации артериальной гипертензии среди подростков (популяционные исследования в Новосибирске, 1989–2009) / Д. В. Денисова, Ю. П. Никитин, Л. В. Щербакова, Л. Г. Завьялова // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 37–42.

37. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде / К. С. Шафранская, В. В. Кашталап, А. А. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 45–50.

38. Связь вариабельности артериального давления с функцией почек у пациентов с артериальной гипертензией / А. Я. Кравченко, А. А. Черных, А. В. Будневский, А. В. Чернов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 314–318.

39. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 8. – С. 7–37.

40. Снижение скорости клубочковой фильтрации как маркер хронической болезни почек: частота встречаемости и клинические ассоциации (по данным обследования пациентов терапевтического профиля, госпитализированных в Коломенскую ЦРБ) / В. А. Серов, А. М. Шутов, С. В. Хитева [и др.] // Сборник тезисов 7-го съезда Научного общества нефрологов России (Москва, 19–22 окт. 2010 г.). – Москва, 2010. – С. 140–141.

41. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стереотип. – Москва : Литтерра, 2010. – 848 с. : ил. – ISBN 978-5-904090-26-5.

42. Сычева, Е. И. Показатели скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурии при ранних признаках осложнений гипертонической болезни, связанных с дисфункцией почек / Е. И. Сычева, М. Е. Осипова, Л. И. Кириенко // Артериальная гипертензия 2018 на перекрестке мнений : тезисы

14-го Всероссийского конгресса (Москва, 14–15 марта 2018 г.). – Москва : ИнтерМедсервис. – С. 6–7. – URL: <https://scardio.ru/ratings/uploads/3342.pdf?85407020> (дата обращения: 25.11.2019). – ISBN 978-5-9909887-3-6. – Текст : электронный.

43. Уразаева, Л. И. Оценка функционального почечного резерва у пациентов с подагрой и артериальной гипертензией / Л. И. Уразаева, А. Н. Максудова // Тезисы 8-й Всероссийской научно-практической конференции РДО. Клиническая нефрология (Москва, 23–24 ноября 2013 г.) // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 319–320.

44. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет / Н. А. Ковалькова, Ю. И. Рагино, А. Д. Худякова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 32–37.

45. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями / А. В. Смирнов, М. Хасун, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 49–54.

46. Уромодулин и экскреция ионов у пациентов с гломерулопатиями / М. Хасун, И. Г. Каюков, О. В. Галкина [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 51–56.

47. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в Российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Ю. Е. Ефремова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. Т. 14, № 1. – С. 6–11.

48. Цистатин С в диагностике хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. А. Яркова, Н. Н. Боровков, О. В. Занозина, В. П. Носов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 89–93.

49. Шарафисламова, М. Б. Особенности современной лабораторной диагностики хронической болезни почек / М. Б. Шарафисламова, Е. В. Шабалина,

В. Б. Милаева // Вестник Ижевской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 1. – С. 43–49.

50. Шутов, А. М. Кардиоренальный и ренокардиальный синдромы / А. М. Шутов, В. А. Серов // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 59–63.

51. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Бодур-Ооржак [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 20–27.

52. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования / С. А. Бойцов, Е. И. Чазов, Е. В. Шляхто [и др.]; Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 25–34.

53. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни / В. А. Добронравов, А. В. Смирнов, С. В. Драгунов [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 9. – С. 57–61.

54. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. M. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357. – DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

55. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control / J. T. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.]; The SPRINT Research Group // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373, № 22. – P. 2103–2116. – DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

56. Abrass, C. K. Cellular lipid metabolism and the role of lipids in progressive renal disease / C. K. Abrass // Am. J. Nephrol. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 46–53. – DOI: 10.1159/000075925.

57. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcome and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy / S. M. Bagshaw,

S. Lapinsky, S. Dial [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35, № 5. – P. 871–881. – DOI: 10.1007/s00134-008-1367-2.

58. Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters / A. Henze, S. K. Frey, J. Raila [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 393, № 1. – P. 79-83. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.082.

59. Andrassy, K. M. Comments on «KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease» / M. K. Andrassy // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 84, № 3. – P. 622–623. – DOI: 10.1038/ki.2013.243.

60. Angiotensin II, TGF-beta and renal fibrosis // J. Gaedeke, H. Peters, N. A. Noble, W. A. Border // *Contrib. Nephrol.* – 2001. – Vol. 135. – P. 153–160. – DOI: 10.1159/000060162.

61. Association of chronic kidney disease with outcome in chronic heart failure: a propensity-matched study / R. C. Campbell, X. Sui, G. Filippatos [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 186–193. – DOI: 10.1093/ndt/gfn445.

62. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease / S. C. Chen, C. C. Hung, M. C. Kuo [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 55643. – DOI: 10.1371/journal.pone.0055643.

63. Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese-the Tanno and Sobetsu study / M. Chiba, S. Saito, X. Ohnishi [et al.] // *Endocr. J.* – 2010. – Vol. 57, № 9. – P. 811–817. – DOI: 10.1507/endocrj.k10e-054.

64. Associations of urinary levels of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with kidney function decline in the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / C. A. Peralta, R. Katz, J. V. Bonventre [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 6. – P. 904–911. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.05.014.

65. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease study / D. Fliser, F. Kronenberg, J. T. Kielstein

[et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 2456–2461. – DOI: 10.1681/ASN.2005020179.

66. Atorvastatin prevents glomerulosclerosis and renal endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic rabbits / S. Vazquez-Perez, N. Aragonillo, N. Las Heras de [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 40–44. – DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_1.40.

67. Bailie, G. R. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification / G. R. Bailie, K. Uhlig, A. S. Levey // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 491–502. – DOI: 10.1592/phco.25.4.491.61034.

68. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome / A. Bouquegneau, J.-M. Krzesinski, E. Cavalier [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2015. – Vol. 31, № 443. – P. 100–107. – DOI: 10.1016/j.cca.2014.10.041.

69. Biomarkers of kidney injury and klotho in patients with atherosclerotic renovascular disease / M. Y. Parkeyal, S. M. Herrmann, A. Saad // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 443–451. – DOI: 10.2215/CJN.07290714.

70. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury / M. Zeisberg, J. Hanai, H. Sugimoto [et al.] // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9, № 7. – P. 964–968. – DOI: 10.1038/nm888.

71. Cardiorenal metabolic syndrome in the african diaspora: rationale for including chronic kidney disease in the metabolic syndrome definition / J. P. Lea, E. L. Greene, S. B. Nicholas [et al.] // Ethn. Dis. – 2009. – Vol. 19, № 2 (suppl. 20). – P. 11–14.

72. Cardiovascular risks associated with diastolic blood pressure and isolated diastolic hypertension / Y. Li, F. F. Wei, S. Wang [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 489. – DOI: 10.1007/s11906-014-0489-X.

73. Central obesity and hypertensive renal disease: association between higher levels of BMI, circulating transforming growth factor beta1 and urinary albumin excretion / R. Scaglione C. Argano, T. Chiara di [et al.] // Blood Press. – 2003. – Vol. 12, № 5–6. – P. 69–76. – DOI: 10.1080/08037050310016484.

74. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E. S. Schaeffner, T. Kurth, G. C. Curhan [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, № 8. – P. 2084–2091.
75. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2004. – Vol. 351, № 13. – P. 1296–1305. – DOI: 10.1056/NEJMoa041031.
76. Chronical Kidney Disease Associated Mortality in Diagnostic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study / A. Ahmed, M. W. Rich, P. W. Sanders [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 3. – P.393–398. – DOI: 10.1016/j. amjcard.2006.08.042.
77. Circulating transformind growth factor-b1 levels and the risk for kidney disease in African Americans / M. Suthanthiran, L. M. Gerber, J. E. Schwartz [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, № 1. – P. 72–80. – DOI: 10.1038/ki.2009.66.
78. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004 / P. A. McCullough, S. Li S, C. T. Jurkovitz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* - 2008. – Vol. 51, № 4, suppl. 2. – P. 38–45. – DOI: 10.1053/j. ajkd.2007.12.017.
79. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604–612. – DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
80. Combining TGF-beta inhibition and angiotensin II blockade results in enhanced antifibrotic effect / L. Yu, C. Gu, N. A. Noble [et al.]. – Text : electronic // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 66, № 5. – P. 1774–1784. – URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00901.x> (date of the application: 05.03.2020).
81. Community-based study on CRD subjects and the associated risk factors / N. Chen, W. Wang, Y. Huang [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 7. – P. 2117–2123. – DOI: 10.1093/ndt/gfn767.

82. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 ml/min/1.73 m² / L. A. Stevens, C. H. Schmid, T. Greene [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 486–495. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026.

83. Cooper, R. S. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study / R. S. Cooper // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49, № 4. – P. 773–774. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000259106.77783.f8.

84. Coresh, I. J. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / I. J. Coresh, L. A. Stevens, A. S. Levey // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1122–1125.

85. Despres, J. P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk / J. P. Despres. – Text : electronic // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 8, Is. suppl. B. – P. B4–B12. – URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul002>. (date of the application: 21.02.2020).

86. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo, H. Barros // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 963–975. – DOI: 10.1097/hjh.0b013e3283282f65.

87. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic-proteinuric kidney disease: A post hoc analysis of a randomized controlled trial / F. Waanders, V. S. Vaidya, H. Goor van [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 16–25. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.07.021.

88. Fuchs, T. C. Preclinical perspective of urinary biomarkers for the detection of nephrotoxicity: what we know and what we need to know / T. C. Fuchs, P. Hewitt // *Biomark. Med.* – 2011. – T. 5, № 6. – P. 763–779. – DOI: 10.2217/bmm.11.86.

89. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study /

M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 761–775. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16) 30506-2.

90. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study / J. R. Kim, C. Kiefe, K. Liu [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 640–646. – DOI: 10.1161/01.hyp.33.2.640.

91. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats / A. Blázquez-Medela, O. García-Sánchez, V. Blanco-Gozaño [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105988. – DOI: 10.1371/journal.pone.0105988.

92. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies / C. Garofalo, S. Borrelli, M. Pacilio [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 89–97. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.08.027.

93. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008 / B. T. Bateman, K. M. Shaw, E. V. Kuklina [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. e36171. – DOI: 10.1371/journal.pone.0036171.

94. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier, R. S. Cooper, J. R. Banegas [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, № 18. – P. 2363–2369. – DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.

95. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? / A. Blumczynski, J. Sołtysiak, K. Lipkowska [et al.] // *Blood Press*. – 2012. – Vol. 21, № 4. – P. 233–239. – DOI: 10.3109/08037051.2012.666393.

96. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long term mortality / A. Roghi, S. Savonitto, C. Cavallini [et al.] // *J. Cardiovasc. Med*. – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 375–381. – DOI: 10.2459/JCM.0b013e3282eee979.

97. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. P. Leip [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 345, № 18. – P. 1291–1297. – DOI: 10.1056/NEJMoa003417.

98. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease / K. M. Chow, J. S. Lee, E. J. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 2. – P. 203–207. – DOI: 10.1530/EJE-07-0633.

99. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Study / S. Franklin, S. A. Khan, N. D. Wong [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 4. – P. 354–360. – DOI: 10.1161/01.cir.100.4.354.

100. Is systolic pressure more important than diastolic pressure? / G. Leonetti, C. Cuspidi, M. Facchini, M. Stramba-Badiale // *J. Hum. Hypertens.* – 1990. – Vol. 18, № 3. – P. 13–20.

101. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver / S. K. Frey, B. Nagl, A. Henze [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2008. – № 7. – P. 28. – DOI: 10.1186/1476-511X-7-29.

102. Kim, M. J. Relationship between prehypertension and chronic kidney disease in middle-aged people in Korea: the Korean genome and epidemiology study / M. J. Kim, N. K. Lim, H. Y. Park // *BMC Public Health.* – 2012. – № 12. – P. 960. – DOI: 10.1186/1471-2458-12-960.

103. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study / G. Simone de, D. W. Kitzman, A. Oberman [et al.]. – Text : electronic // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 1039–1045. – URL: <https://www.pubfacts.com/detail/15618056/Left-ventricular-concentric-geometry-is-associated-with-impaired-relaxation-in-hypertension-the-Hype> (date of the application: 21.02.2020).

104. Lopez-Giacoman, S. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage / S. Lopez-Giacoman, M. Madero // *World J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 57–73. – DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.57.

105. Malgorzewicz, S. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology / S. Malgorzewicz, E. Skrzypczak-Jankun, J. Jankun // *Int. J. Mol. Med.* – 2013. – Vol. 31, № 3. – P. 503–510. – DOI: 10.3892/ijmm.2013.1234.

106. Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial / P. S. Garimella, A. K. Lee, M. A. C. Ambrosius

[et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 42. – P. 3486–3493. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz392.

107. McClellan, W. M. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? / W. M. McClellan // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 1461–1464. – DOI: 10.1093/ndt/gfi317.

108. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury / M. Hattori, D. J. Nikolic-Paterson, K. Miyazaki [et al.] // Kidney Int. – 1999. – Vol. 71. – P. 47–50. – DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.07112.

109. Messimo, F. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. Messimo, M. Piepoli // Int. J. Behav. Med. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 321–419. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

110. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus / P. W. Wilson, R. B. D'Agostino, H. Parise [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 20. – P. 3066–3072. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528.

111. Mild High-Renin Essential Hypertension – Neurogenic Human Hypertension? / M. Esler, S. Julius, A. Zweifler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1977. – Vol. 296, № 8. – P. 405–411. – DOI: 10.1056/NEJM197702242960801.

112. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study / R. M. Henry, P. J. Kostense, G. Bos [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62, № 4. – P. 1402–1407. – DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.

113. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – P. 1616–1628.

114. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The atherosclerosis risk in communities' study / P. Muntner, J. Coresh, J. C. Smith [et al.] // Kidney Int. – 2000. – Vol. 58, № 1. – P. 293–301. – DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00165.x.

115. Plasma uromodulin correlates with kidney function and identifies early stages in chronic kidney disease patients / D. Steubl, M. Block, V. Herbst [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 10. – P. e3011. – DOI: 10.1097/MD.0000000000003011.

116. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism is associated with progressive renal dysfunction after acute rejection in renal transplant recipients / K. M. Chow, C. C. Szeto, C. Y. Szeto [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 74, № 12. – P. 1791–1794. – DOI: 10.1097/00007890-200212270-00026.

117. Polymorphisms of the TGFBRAP1 gene in relation to blood pressure variability and plasma TGF- β 1 / D. Guo, C. Shen, Y. Chen [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 420–425. – DOI: 10.3109/10641963.2015.1013113.

118. Pravastatin suppress superoxide and fibronectin production of glomerular mesangial cells induced by oxidized-ldl and high glucose / H. C. Chen, J. Y. Guh, S. J. Shin, Y. H. Lai // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 160, № 1. – P. 141–146. – DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00545-7.

119. Prehypertension and black-white contrasts in cardiovascular risk in young adults: Bogalusa Heart Study / A. Toprak, H. Wang, W. Chen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. 243–250. – DOI: 10.1097/hjh.0b013e32831aee3.

120. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study / O. Sidorenkov, O. Nilssen, T. Brenn [et al.] // *BMC Public Health*. – 2010. – № 10. – P. 23. – DOI: 10.1186/1471-2458-10-23.

121. Prevention of interstitial fibrosis of renal allograft by angiotensin II blockade / A. Ishikawa, M. Tanaka, N. Ohta [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38, № 10. – P. 3498–3501. – DOI: 10.1016/j.transproceed.2006.10.085.

122. Prognostic Value of Treatment and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome / R. Latchamsetty, J. Fang, E. Kline-Rogers [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 7. – P. 939–942. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.058.

123. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness / T. Bobbert, J. Raila, F. Schwarz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213, № 2. – P. 549–551. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.063.

124. Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness / T. Bobbert, J. Raila, F. Schwarz [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213, № 2. – P. 549–551. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.063.

125. Retinol-binding protein-4 in women with untreated essential hypertension / A. Solini, E. Santini, S. Madec [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2009. – Vol. 22, № 9. – P. 1001–1006. – DOI: 10.1038 / ajh.2009.116.

126. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome in Critical Care / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House // *Contr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 52, № 19. – P. 1527–1539. – DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

127. Serum concentrations of asymmetric and symmetric dimethylarginine are associated with mortality in acute heart failure patients. – Text : electronic / I. Potočnjak, B. Radulovic, V. Degoricija // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 261. – P. 109–113. – URL: <https://www.pubfacts.com/detail/29550017/Serum-concentrations-of-asymmetric-and-symmetric-dimethylarginine-are-associated-with-mortality-in-a> (date of the application: 05.03.2020).

128. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension / G. Aksan, S. İnci, G. Nar [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2015. – Vol. 38, № 2. – P. 53–62. – DOI: 10.25011/cim.v38i1.22576.

129. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity / J. E. Scherberich, R. Gruber, W. A. Nockher [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33, № 2. – P. 284–295. – DOI: 10.1093/ndt/gfw422.

130. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon, M. H. Olsen, R. S. Cooper // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 11. – P. 1424–1431. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehr045.

131. Symmetric and asymmetric dimethylarginine as risk markers of cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration in kidney function in persons with type 2 diabetes and microalbuminuria / E. H. Zobel, B. J. Scholten Von,

H. Reinhard [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 88. – DOI: 10.1186/s12933-017-0569-8.

132. Symmetric dimethylarginine (SDMA) outperforms asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other methylarginines as predictor of renal and cardiovascular outcome in non-dialysis chronic kidney disease / I. E. Emrich, A. M. Zawada, J. Martens-Lobenhoffer [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2018. – Vol. 107, № 3. – P. 201–213. – DOI: 10.1007/s00392-017-1172-4.

133. Symmetric Dimethylarginine as a Proinflammatory Agent in Chronic Kidney Disease / E. Schepers, D. V. Barreto, S. Liabeuf [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 10. – P. 2374–2383. – DOI: 10.2215/CJN.01720211.

134. Symmetric dimethylarginine as endogenous marker of renal function – a meta-analysis / J. T. Kielstein, S. R. Salpeter, S. M. Bode-Boeger [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 9. – P. 2446-2451. – DOI: 10.1093/ndt/gfl292.

135. The association between nitric oxide pathway, blood pressure abnormalities, and cardiovascular risk profile in pediatric chronic kidney disease / C. N. Hsu, P. C. Lu, M. H. Lo [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 21. – P. 5301. – DOI: 10.3390/ijms20215301.

136. The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA–EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary / K. Anneke, M. Pippias, M. Noordzij [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 702–720. – DOI: 10.1093/ckj/sfz011.

137. The multi-biomarker approach for heart failure in patients with hypertension / A. Bielecka-Dabrowa, A. Gluba-Brzózka, M. Michalska-Kasiczak [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 10715–10733. – DOI: 10.3390/ijms160510715.

138. Thongboonkerd, V. Study of diabetic nephropathy in the proteomic era / V. Thongboonkerd // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 170. – P. 172–183. – DOI: 10.1159/000325657.

139. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition / G. J. Ko,

D. N. Grigoryev, D. Linfert [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 6. – P. 1472–1483. – DOI: 10.1152/ajprenal.00619.2009.

140. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes / P. Ammann, M. Maggiorini, O. Bertel [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41, № 11. – P. 2004–2009. – DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00421-2.

141. Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 417–424. – DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.007.

142. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients / T. Kadioglu, M. Uzunlulu, K. S. Kaya [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 456–461.

143. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure / K. Damman, D. J. Veldhuisen van, G. Navis [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 997–1000. – DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.001.

144. Urinary NGAL and RBP are biomarkers of normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes mellitus / A. Li, B. Yi, Y. Liu [et al.]. – Text : electronic // *J. Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 5063089. – URL: <https://doi.org/10.1155/2019/5063089> (date of the application: 21.02.2020).

145. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay / S. Hallan, A. Asberg, M. Lindberg, H. Johnsen // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44, № 1. – P. 84–93. – DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.03.027.

146. Which blood pressure measurement, systolic or diastolic, better predicts future hypertension in normotensive young adults? / H. Kanegae, T. Oikawa, Y. Okawara [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 603–610. – DOI: 10.1111/jch.13015.

147. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / NCD

Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 37–55. – DOI: 10.1016/S0140-6736(16) 31919-5.

148. Yu, X. J. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits / X. J. Yu, Y. J. Li, Y. Xiong // *Life Sci*. – 1994. – Vol. 54, № 12. – P. 753–758. – DOI: 10.1016/0024-3205(94)00443-9.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Распределение категорий АД у лиц 25–44 лет.....	С. 34
2.	Рисунок 2 – Распределения уровня СКФ _(СКД-ЕРІ)	С. 35
3.	Рисунок 3 – Гистограмма распределения САД среди мужчин (n = 468).....	С. 37
4.	Рисунок 4 – Гистограмма распределения САД среди женщин (n = 606).....	С. 38
5.	Рисунок 5 – Гистограмма распределения ДАД среди мужчин (n = 468).....	С. 39
6.	Рисунок 6 – Гистограмма распределения ДАД среди женщин (n = 606).....	С. 39
7.	Рисунок 7 – Гистограмма распределения СКФ _(СКД-ЕРІ) среди мужчин (n = 468).....	С. 40
8.	Рисунок 8 – Гистограмма распределения СКФ _(СКД-ЕРІ) среди женщин (n = 606).....	С. 41
9.	Рисунок 9 – Динамика увеличения лиц со сниженной СКФ в зависимости от возраста.....	С. 49
10.	Рисунок 10 – Уровни СДМП в группах.....	С. 61
11.	Рисунок 11 – Уровни уромодулина в группах.....	С. 61
12.	Рисунок 12 – Уровни РСБ-4 в группах.....	С. 62
13.	Рисунок 13 – Уровни ИАП-1 в группах.....	С. 62
14.	Рисунок 14 – Уровни TGF-β в группах.....	С. 62
15.	Рисунок 15 – Средние значения САД в популяции 25–44 лет г. Новосибирска в периоды с 1984 по 2016 гг.	С. 66
16.	Таблица 1 – Характеристика групп.....	С. 36
17.	Таблица 2 – Средние уровни САД у лиц 25–44 лет.....	С. 43
18.	Таблица 3 – Средние уровни ДАД у лиц 25–44 лет.....	С. 43
19.	Таблица 4 – Распределение категорий АД у лиц 25–44 лет.....	С. 45

20. Таблица 5 – Средние уровни СКФ_(СКД-ЕРІ) у молодых лиц г. Новосибирска..... С. 47
21. Таблица 6 – Распределение уровня СКФ_(СКД-ЕРІ) С. 48
22. Таблица 7 – Средние значения АД в зависимости от величины СКФ..... С. 50
23. Таблица 8 – Частота АГ у лиц со сниженной функцией почек..... С. 51
24. Таблица 9 – Средние значения СКФ в зависимости от наличия кардиометаболических факторов риска..... С. 52
25. Таблица 10 – Однофакторный анализ ассоциаций сниженной СКФ с кардиометаболическими факторами риска..... С. 53
26. Таблица 11 – Ассоциации СКФ с кардиометаболическими факторами риска по результатам многофакторного анализа у мужчин..... С. 55
27. Таблица 12 – Характеристики обследованных подгрупп лиц..... С. 59
28. Таблица 13 – Корреляционные связи изучаемых биомаркеров с СКФ_(СКД-ЕРІ) по группам..... С. 63
29. Таблица 14 – Средние уровни САД и ДАД (мм рт. ст.) в популяции 25–45 лет г. Новосибирска (данные скринингов 1984–2016 гг.)..... С. 67