

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Рагино Юлия Игоревна

Официальные оппоненты:

Калюжин Вадим Витальевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, г. Томск

Огарков Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии, г. Новокузнецк

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в 14-00 на заседании Диссертационного Совета Д 003.011.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>) Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 % [Чазова И.Е. и соавт., 2014]. 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 [Henry R.M. et al., 2002]. 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 [Смирнов А.В. и соавт., 2005].

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 (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 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), III Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019), XIX всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых (Томск, 2019), IX

Межрегиональная научно-практическая сессия молодых ученых «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово, 2019), 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 6 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 5 статей в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science и/или Scopus).

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе НИИТПМ - филиала ИЦиГ СО РАН в течение 2013-2016 гг. проведено одномоментное популяционное обследование населения одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0001. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Для построения выборки использовалась база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования лиц 25-44 лет по одному из районов города Новосибирска, типичного по производственной, социальной, популяционно-демографической, транспортной структурам и уровню миграции населения. С помощью генератора случайных чисел была сформирована

случайная репрезентативная выборка в количестве 2000 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по некоторым данным, не более 15-20%), поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. В скрининг - Центре НИИТПМ - филиала ИЦиГ СО РАН было обследовано 1074 человек, из них 468 мужчин (43,6%) и 606 женщин (56,4%), отклик составил 53,7%. Средний возраст мужчин составил $35,8 \pm 5,9$ лет, женщин - $36,1 \pm 6,0$ лет. От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Расчёт СКФ согласно национальным рекомендациям KDIGO 2012 г. производился по формуле СКД-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки крови. Снижение СКФ регистрировалось при СКФ <90 мл/мин/1,73 см², нормальная СКФ – при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Микроальбумиурия у обследуемых не определялась.

АД измеряли трижды с интервалом 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 3 измерений. АГ регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. Для анализа выделяли следующие категории АД (РМОАГ, 2013 г.): оптимальное — при САД <120 и ДАД <80 мм рт.ст.; нормальное АД — САД 120—129 мм рт.ст. и/или ДАД 80—84 мм рт.ст.; высокое нормальное АД — САД 130—139 мм рт.ст. и/или ДАД 85—89 мм рт.ст.; АГ 1-й степени — САД 140—159 мм рт.ст. и/или ДАД 90—99 мм рт.ст.; АГ 2-й степени — САД 160—179 мм рт.ст. и/или ДАД 100—109 мм рт.ст.; АГ 3-й степени — САД ≥ 180 и ДАД ≥ 110 мм рт.ст. Кроме того, выделены следующие группы: изолированная систолическая АГ (ИСАГ) - при САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.; изолированная диастолическая АГ (ИДАГ) - при САД <140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

Определение окружности талии (ОТ) производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛВП) и низкой (ХС-ЛНП) плотности), глюкозы сыворотки крови и креатинина крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Termofisher (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ 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 группа - лица с АГ

и СКФ <90 мл/мин/1,73 см²; 2 группа – с АГ и СКФ ≥90 мл/мин/1,73 см²; 3 группа - с АД <140/90 мм рт.ст и СКФ <90 мл/мин/1,73 см²; 4 группа – с АД <140/90 мм рт.ст. и СКФ ≥90 мл/мин/1,73 см². Группы были сопоставимы по полу, возрасту.

Всем пациентам проводилась антропометрия: рост, вес, окружность талии (ОТ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, ожирение регистрировали при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$, абдоминальное ожирение (АО) –при $ОТ \geq 94 \text{ см}$ у мужчин и при $ОТ \geq 80 \text{ см}$ у женщин. Наличие сахарного диабета определяли согласно клинико-анамнестическим данным.

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).

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 $(p > 0,05)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. 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.

Согласно данным таблицы 1, 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).

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 систолидиастолической АГ – 45 %; среди женщин с АГ – 9 %, 51 %, 40 % соответственно.

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.

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 и медианы 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, медиана – 101,4 мл/мин/1,73 см². В группе 25–34 года средняя СКФ составила 104,41 мл/мин/1,73 см², медиана - 106,2 мл/мин/1,73 см², а в группе 35–44 лет – 96,75 мл/мин/1,73 см², медиана - 98,6 мл/мин/1,73 см². Как видно из таблицы 2, выявлены статистически значимые различия средних значений и медиан 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, медиана – 96,1 мл/мин/1,73 см², у мужчин – 105,93 мл/мин/1,73 см², медиана – 107,4 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 2

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

СКФ	Пол	Возраст, лет	М (95 % CI)	Me [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; Me – медиана.					

Выполнен анализ распределения различных уровней СКФ по полу и возрасту у людей 25–44 лет г. Новосибирска. 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 ($p < 0,0001$).

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 тенденции к снижению СКФ с возрастом.

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 [Михин И.В., Бубликов А.Е., 2012].

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 \geq 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 3).

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: p ₁ – достоверность различий средних значений АД между мужчинами и женщинами; p ₂ – 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.

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 4).

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.

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.

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 5)

Таблица 5

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
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, p – 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 6).

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	—
	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 %
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
	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	—
	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; R² – 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 [Моисеев В.С. и соавт., 2014]. 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 [Li Y. et al., 2014]. Именно ДАД обладает прогностической значимостью в отношении риска развития ИБС и АГ у лиц моложе 50 лет [Kanegae H. et al., 2017]. 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.

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 7).

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
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
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).

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.

В 1-й группе определялась значимая корреляционная связь СДМА и СКФ ($r = -0,324$, $p = 0,048$). Зарегистрирована отрицательная корреляционная связь TGF- β с СКФ в 1-й ($r = -0,452$, $p = 0,005$) и 4-й ($r = -0,514$, $p = 0,001$) 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.

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 значимо 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Худякова А.Д., Рагино Ю.И. Биомаркеры раннего повреждения почек при артериальной гипертензии. // Сибирский научный медицинский журнал, 2017. Т. 37. № 2. С. 82-87. (РИНЦ)
2. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Худякова А.Д., Денисова Д.В., Воевода М.И. Взаимосвязи артериальной гипертензии и сниженной функции почек в популяции 25-45 лет. // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 1. С. 64-70. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000032 (WoS, Scopus, РИНЦ)
3. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Худякова А.Д., Денисова Д.В., Воевода М.И. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертонии в популяции жителей Центрального региона Сибири в возрасте 25–45 лет. *Кардиология*. 2019; 59(2):32-37. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.2.10228> (WoS, Scopus, РИНЦ)
4. Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Щербакова Л.В., Васькина Е.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Скорость клубочковой фильтрации у молодых лиц. Популяционные данные. // Сибирский научный медицинский журнал. 2020. Т. 40. № 2. С. 91-98. (РИНЦ)
5. Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И. Выявление потенциальных биомаркеров дисфункции почек при артериальной гипертензии лиц 25-45 лет. // Терапевтический архив. 2020. № 7. (WoS, Scopus, РИНЦ)
6. Кардиометаболические параметры в популяции лиц 25-45 лет, жителей г. Новосибирска (КМП) / Ковалькова Н.А., Худякова А.Д., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Пушкина О.В., Щербакова Л.В. // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620509. – 2020.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АО	абдоминальное ожирение
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИАП-1	ингибитор активатора плазминогена 1 типа
ИДАГ	изолированная диастолическая артериальная гипертензия
ИМТ	индекс массы тела
ИСАГ	изолированная систолическая артериальная гипертензия
ОТ	окружность талии
ОШ	отношение шансов (относительный риск)
РСБ-4	ретинол-связывающий белок 4 типа

САД	систолическое артериальное давление
СДМА	симметричный диметиларгинин
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	триглицериды
ФР	фактор риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХС-ЛВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
СКД-ЕРІ	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
КDIGO	Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury
КDOQI	National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
TGF- β	трансформирующий фактор роста бета

Соискатель

Худякова А.Д.