

Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией

Миронова С. А.¹, Юдина Ю. С.¹, Ионов М. В.^{1,2}, Авдонина Н. Г.¹, Емельянов И. В.¹, Васильева Е. Ю.¹, Китаева Е. А.¹, Звартау Н. Э.^{1,2}, Конради А. О.^{1,2}

Цель. Проанализировать взаимосвязь уровня центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, состояния функции эндотелия со структурными параметрами почечного повреждения и уровнем исследуемых биомаркеров у больных артериальной гипертензией (АГ) различной степени тяжести.

Материал и методы. Были обследованы 92 пациента с умеренной и тяжелой АГ, 46 мужчин, средний возраст 50,7±12,2 лет. Пациентам проводились измерения "офисных" значений артериального давления, суточное мониторирование артериального давления, оценка центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны, индекса аугментации, эндотелиальной дисфункции, а также ультразвуковая доплерография почечных артерий с оценкой пульсационного индекса и резистивного индекса. Проводилось измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, уровня альбуминурии и маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP и KIM-1 и NGAL. Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и CKD-EPI.

Результаты. Значимых различий по уровню стандартных маркеров у пациентов с различной степенью тяжести АГ не наблюдалось, однако с увеличением степени тяжести АГ было отмечено нарастание цистатина С в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови (СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr). Данные биомаркеры были тесно взаимосвязаны с показателями центрального аортального давления, сосудистой жесткости и внутривисцеральной гемодинамики. Ухудшение показателей эндотелиальной дисфункции было тесно взаимосвязано со снижением СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr. Различий между показателями NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи у пациентов с АГ различной степени выявлено не было. Обнаружена значимая связь NGAL мочи с индексом аугментации, показателями резистивного индекса междолевых артерий и пульсационного индекса дуговых артерий; уровня KIM-1 и L-FABP в моче — с показателями систолического и диастолического центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке в группе пациентов с тяжелой и резистентной АГ.

Заключение. Уровни цистатина С в сыворотке, NGAL, KIM-1 и L-FABP в моче могут служить показателями повышенной системной и внутривисцеральной сосудистой жесткости у пациентов с АГ различной степени тяжести.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):44–51
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51

Ключевые слова: артериальная гипертензия, биомаркеры, хроническая болезнь почек, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

¹ ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Миронова С. А.* — аспирант очной формы обучения научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0003-3450-9916, Юдина Ю. С. — аспирант очной формы обучения, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-9751-0511, Ионов М. В. — аспирант очной формы обучения, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, м.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Авдонина Н. Г. — с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4392-5121, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3176-0606, Васильева Е. Ю. — зав. Центральной клинико-диагностической лабораторией, ORCID: 0000-0002-2115-8873, Китаева Е. А. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-7031-6025, Звартау Н. Э. — к.м.н., с.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, с.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Конради А. О. — д.м.н., профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе, директор Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
panarinasa@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИР — индекс резистентности, ИРГ — индекс реактивной гиперемии, кФСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, ПИ — пульсационный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СКФ_CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина крови, СКФ_CKD-EPI_CysC — СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови, СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr — СКФ, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, СКФ_MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦАДд — центральное аортальное диастолическое давление, ЦАДс — центральное аортальное систолическое давление, ЭД — эндотелиальная дисфункция, KIM-1 — kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения), L-FABP — liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты), NGAL — neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов).

Рукопись получена 29.07.2018
Рецензия получена 16.10.2018
Принята к публикации 28.10.2018



Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness

Mironova S. A.¹, Yudina Yu. S.¹, Ionov M. V.^{1,2}, Avdonina N. G.¹, Emelyanov I. V.¹, Vasilyeva E. Yu.¹, Kitaeva E. A.¹, Zvartau N. E.^{1,2}, Konradi A. O.^{1,2}

Aim. To compare the relationships between conventional and new potentially more early investigational biomarkers (urine and ultrasound) of kidney injury and central aortic blood pressure, vascular stiffness and reactivity, endothelial dysfunction in patients with different severity of hypertension.

Material and methods. Urine levels NGAL, KIM-1, L-FABP, albuminuria and serum levels of cystatin C and creatinine were measured in 92 hypertensive patients with mild and severe hypertension, 46 male (mean age 50,7±12,2 years). Glomerular filtration rate was estimated by the level of serum creatinine and cystatin C by MDRD and CKD-EPI formulas. Instrumental examination included measuring office blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (SpaceLabs 90207), applanation tonometry (SphygmoCor, Artcor Medical) with the calculation of central aortic blood pressure, pulse wave velocity and augmentation index and Doppler ultrasonography with assessment of intraparenchymal renal arterial resistance indices — resistive index and pulsatility index (Vivid 7 dimension). Endothelial function was assessed by reactive hyperemia index with EndoPAT device (Itamar Medicals).

Results. There were no differences in conventional levels of biomarkers between patients, however, cystatin C level increased and serum cystatin C estimated GFR and serum creatinine and cystatin C estimated GFR (CKD EPI formula) (sCr, Cys-estimated GFR) levels decreased with the severity of hypertension. These novel biomarkers were associated with increased central aortic blood pressure, arterial stiffness and intraparenchymal renal arterial resistance indices. Decreased sCr, Cys-estimated GFR levels were associated with lower reactive hyperemia index. There were no differences in NGAL, KIM-1 and L-FABP levels in patients with hypertension. However, NGAL levels were associated with increased augmentation index, resistive index in intralobular and pulsatility index in arcuate arteries, KIM-1 and L-FABP levels were associated with increased systolic and diastolic central aortic blood pressure, pulse wave velocity only in patients with severe and resistant hypertension.

Conclusion. Serum cystatin C, NGAL, KIM-1 and L-FABP levels seem to be biomarkers of increased systemic and intrarenal vascular stiffness in patients with different severity of hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(1):44–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-44-51>

Key words: arterial hypertension, biomarkers, chronic kidney disease, arterial stiffness, endothelial dysfunction.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia NSh-5508.2018.7 (agreement № 14.W02.18.5508-Nsh, 17.01.2018).

¹V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Mironova S. A. ORCID: 0000-0003-3450-9916, Yudina Yu. S. ORCID: 0000-0002-9751-0511, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Avdonina N. G. ORCID: 0000-0002-4392-5121, Emelyanov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-2115-8873, Kitaeva E. A. ORCID: 0000-0001-7031-6025, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

Received: 29.07.2018 **Revision Received:** 16.10.2018 **Accepted:** 28.10.2018

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) тесно связаны с повреждением сосудистой стенки, которое выражается в ухудшении эндотелиальной функции и повышении сосудистой жесткости.

Согласно многочисленным исследованиям, эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ключевым компонентом атерогенеза, ассоциируется с наличием повышенного уровня систолического артериального давления (САД) и лежит в основе ренокардиоваскулярного взаимодействия, являясь основой патогенетических механизмов в развитии почечного фиброза при ХБП через различные механизмы, среди которых наибольшее значение отводят повышенной сосудистой проницаемости, вазоконстрикции, продукции эндотелиальными клетками мощных вазоактивных веществ [1-3].

Помимо ЭД существуют и другие параметры, отражающие повреждающее действие высокого АД и используемые в качестве показателей жесткости сосудистой стенки. Речь идет о центральном аортальном давлении, скорости распространения пульсовой волны, индексе аугментации (ИА), оцениваемых методом апplanationной тонометрии. В последнее время

известно, что центральное аортальное давление обладает большей прогностической значимостью и лучше отражает прогрессирование поражения органов мишеней при АГ, является более сильным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний почек по сравнению с периферическим уровнем АД на плечевой артерии [4]. Во многих исследованиях отмечалась тесная взаимосвязь между увеличением жесткости сосудистой стенки (в частности по данным измерения ИА, скорости распространения пульсовой волны) и прогрессированием ХБП [5].

Однако длительное повреждающее действие высокого АД на сосуды организма лежит и в основе процесса повреждения сосудов почек, интерстициального фиброза почечной ткани и очень важное значение имеет поиск методов, позволяющих выявить раннюю доклиническую стадию поражения почек, одним из которых является изучение состояния внутривисцеральной гемодинамики при помощи ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) почечных артерий. Многочисленные исследования доказали, что показатели УЗДГ, индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ), отражающие внутривисцеральное сосудистое сопротивление, коррелируют со ско-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с АГ

Показатели	Пациенты с АГ 1 степени n=24	Пациенты с АГ 2 степени n=26	Пациенты с АГ 3 степени n=17	Пациенты с резистентной АГ n=25	Значение p
Средний возраст, годы	46,2±11,1	50,2±14,3	51,4±11,3	55,2±10,1	p>0,05
Пол (мужчины/женщины), количество	13/11	12/14	9/8	12/13	
Рост, м	1,69±0,09	1,68±0,12	1,70±0,08	1,68±0,11	p>0,05
Вес, кг	88,4±12,7	84,5±14,9	86,6±16,9	90,5±22,3	p>0,05
ОТ, см	100,0±12,6	94,9±21,0	100,1±14,5	102,3±12,5	p>0,05
ОБ, см	108,7±9,0	108,2±8,4	107,5±9,4	107,6±7,1	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	30,6±4,7	29,6±4,5	29,9±5,9	31,5±5,0	p>0,05
Длительность АГ, годы	7,5±5,6	11,9±10,9	12,3±10,3	21,8±11,1	p<0,0001
САД, "офисное", мм рт.ст.	127,1±14,1	140,8±15,3	158,4±31,0	164,4±26,5	p<0,0001
ДАД, "офисное", мм рт.ст.	82,5±10,4	87,5±14,9	98,7±22,9	97,4±21,3	p=0,007
ПАД, "офисное", мм рт.ст.	44,6±14,2	53,3±14,3	59,7±15,8	67,0±16,6	p<0,0001
ЧСС, "офисные значения", уд./мин	72,9±10,6	72,4±13,0	72,0±13,2	75,7±10,6	p>0,05

Примечание: все значения представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — объем бедер, ОТ — объем талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ростом распространения пульсовой волны, таким образом являясь показателями сосудистой жесткости не только внутривисцерального, но и системного кровотока, в том числе и у пациентов с АГ [6, 7].

Однако стоит отметить, что увеличение сосудистой жесткости и снижение эндотелиальной функции рассматриваются как начальные этапы поражения почек — гломерулярного аппарата и тубулоинтерстициальной ткани, что не всегда удается своевременно выявить при помощи стандартных маркеров почечного повреждения. Ранее нами уже был проведен анализ нескольких "новых" биомаркеров поражения почек, по результатам которого было показано, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче могут рассматриваться как наиболее ранние биомаркеры поражения почек при АГ, отражающие прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани вследствие повышения уровня АД [8]. В настоящем исследовании мы решили изучить, могут ли эти "новые" биомаркеры быть взаимосвязаны как с системным поражением сосудов, так и локальными процессами повреждения сосудистой стенки в почках по сравнению с традиционными маркерами поражения почек.

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь уровня центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки, состояния функции эндотелия со структурными параметрами почечного повреждения и уровнем исследуемых биомаркеров у больных АГ различной степени тяжести.

Материал и методы

В исследование было включено всего 92 пациента (из них 46 мужчин) в возрасте от 22 до 65 лет, впервые

обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" за период с 2012 по 2015гг по поводу наличия у них неконтролируемой АГ различной степени. Средний возраст пациентов составил 50,7±12,2 лет, возраст мужчин — 46,3±13,4 лет, возраст женщин — 55,2±8,9 лет.

Критериями включения/исключения для пациентов с АГ являлись:

1. Стабильное повышение АД более 140/90 мм рт.ст. в течение не менее 1 года;
2. Отсутствие вторичной АГ;
3. Возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему) на срок до 14 дней;
4. Отсутствие значимой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, патологии почек и мочеполовой системы по данным стандартных методов обследования, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, а также отсутствие таких сопутствующих заболеваний как сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, выраженное ожирение с индексом массы тела более 40 кг/м², печёночная недостаточность или более чем 3-кратное повышение печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам с АГ проводились повторные измерения АД при врачебном осмотре (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013г), суточное мониторирование АД с использованием

аппарата SpaceLabs (“SpaceLabs Medical”, США) по стандартной методике. Оценка систолического и диастолического центрального АД (ЦАДс и ЦАДд), каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ), а также центрального пульсового давления, ИА проводилась с помощью устройства SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия, Сидней) методом аппланационной тонометрии. Количественная оценка ЭД с измерением индекса реактивной гиперемии (ИРГ) проводилась с помощью прибора EndoPat 2000 (компания “Itamar Medical Ltd”, Израиль). УЗДГ почечных артерий с оценкой спектра кровотока проводилась на аппарате “Vivid-7” (“General Electric”, США) в В-режиме в магистральных артериях, междолевых и дуговых артериях. С целью изучения функционального состояния почек пациентам выполнялись: измерение цистатина С в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением, исследование уровня креатинина в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуноферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP и KIM-1 методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа. Нормальными показателями цистатина С в возрасте пациентов от 22 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетных формул MDRD и CKD-EPI [9, 10].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 20.Ru. Для показателей, имеющих приближенно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения $M \pm SD$ (где M — среднее, SD — стандартное отклонение) для количественных переменных и в виде n (%) для качественных переменных. Применялись методы описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках применялся ANOVA с использованием критерия Данна для *Post-Hoc* сравнений. Для оценки корреляционных связей вычислялись коэффициенты ранговых корреляций Пирсона и Спирмана. Проводился регрессионный анализ, в том числе метод множественной пошаговой регрессии. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования

был одобрен локальным Этическим комитетом. Все участники исследования подписывали информированное согласие до включения в исследование. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством РФ.

Анализ, интерпретация данных и подготовка статьи к публикации проводились при поддержке гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

Результаты

При анализе группы с неконтролируемой АГ у 24 пациентов (26%) была диагностирована АГ 1 степени, у 26 пациентов (28,2%) — АГ 2 степени, у 17 (18,4%) — АГ 3 степени, у 25 человек (27,1%) АГ носила резистентный к терапии характер. Пациенты в изучаемых группах не различались по возрасту, полу, массе тела, росту, индексу массы тела, объему талии и объему бедер, показателям частоты сердечных сокращений. Однако в группе с резистентной АГ чаще встречалось ожирение 3 степени с преобладанием андроида типа, которое преимущественно встречалось у мужчин.

В то же время, несмотря на выявленные значимые различия по данным “офисных” значений САД ($p < 0,0001$), ДАД ($p = 0,007$), данным суточного мониторинга артериального давления (среднесуточных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,001$), средненежных САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,005$) и средненочных показателей САД ($p < 0,0001$) и ДАД ($p = 0,004$)), существенных различий по данным стандартных и “новых” биомаркеров у пациентов с АГ 1 и 2 степени получено не было, поэтому решено было объединить пациентов в группу с умеренной АГ (1 и 2 степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3 степени и резистентной АГ (РАГ)).

Как следует из приведенных данных в таблице 2, показатели ЦАДс и ЦАДд, кфСРПВ в группе с тяжелой АГ оказались существенно выше, чем у пациентов с умеренной АГ. В то же время показатели ИРГ в сравниваемых группах существенно не различались и средние значения данного показателя у всех пациентов находились в пределах нормальных значений.

При сравнении стандартных маркеров поражения почек у пациентов с различной степенью тяжести АГ не наблюдалось статистически значимых различий по уровню креатинина крови, СКФ, рассчитанной по креатинину крови и альбуминурии. При анализе показателей “новых” биомаркеров наблюдалось нарастание концентрации цистатина С в крови и снижение СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови (СКФ_CKD-EPI_CysC) и СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови

(СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr) с увеличением степени тяжести АГ. Значимых различий между показателями NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи у пациентов с АГ различной степени тяжести выявлено не было.

При изучении данных внутривисочечной гемодинамики значимых различий между средними значениями ИР и ПИ и скоростей кровотока в почечных артериях не наблюдалось. При этом в группе пациентов с РАГ наблюдались наиболее высокие показатели ИР и ПИ на уровне дуговых и междолевых артерий.

Регрессионный анализ показателей сосудистой жесткости и показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления выявил положительные взаимосвязи показателей кфСРПВ и ИР междолевых артерий ($\beta=0,469$, $p<0,0001$); ($R^2=0,206$; $F=15,54$; $p<0,0001$). При корреляционном анализе увеличение ИА было ассоциировано с увеличением показателей ИР междолевых и почечных артерий ($r=0,352$, $p=0,004$ и $r=0,260$, $p=0,04$, соответственно).

Результаты исследования “новых” биомаркеров поражения почек в общей группе пациентов с АГ показали наличие взаимосвязи уровня цистатина С в сыворотке крови с показателями жесткости сосудистой стенки. Так, при проведении множественного регрессионного анализа удалось идентифицировать, что наибольшее влияние на уровень цистатина С в крови оказывал уровень ЦАДд ($\beta=0,224$, $p=0,04$) и значения кфСРПВ ($\beta=0,224$, $p=0,04$); ($R^2=0,197$; $F=13,05$; $p<0,0001$). При этом связь с кфСРПВ была отмечена преимущественно у пациентов с умеренной АГ ($\beta=0,428$, $p=0,005$); ($R^2=0,184$; $F=8,77$; $p=0,005$), а с уровнем ЦАДд — в группах с тяжелой АГ ($\beta=0,359$, $p=0,04$); ($R^2=0,129$; $F=4,58$; $p=0,04$).

Также в общей группе пациентов с АГ получены тесные взаимосвязи показателей цистатина С в сыворотке крови с показателями внутривисочечной гемодинамики, а именно с показателями ПИ междолевых артерий ($\beta=0,429$, $p=0,002$); ($R^2=0,243$; $F=10,42$; $p=0,002$). При этом, в группе пациентов с умеренной АГ наблюдалась взаимосвязь уровня цистатина С крови с показателями ИР почечных артерий ($\beta=0,477$, $p=0,003$); ($R^2=0,228$; $F=10,03$; $p=0,003$), а в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ — с показателями ИР междолевых артерий ($\beta=0,482$, $p=0,03$); ($R^2=0,458$; $F=6,76$; $p=0,03$).

По результатам множественного регрессионного анализа было выявлено, что именно значения кфСРПВ и показатели ИР почечных артерий оказывали наибольшее влияние на значения СКФ_CysC ($\beta=-0,290$, $p=0,01$); ($R^2=0,417$; $F=14,26$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,455$, $p<0,0001$); ($R^2=0,291$; $F=13,87$; $p<0,0001$), что наблюдалось у пациентов с АГ 1 и 2 степени ($\beta=-0,509$, $p=0,001$); ($R^2=0,408$; $F=13,10$; $p<0,0001$) и ($\beta=-0,533$, $p=0,001$), ($R^2=0,284$; $F=13,51$; $p=0,001$), соответственно. А в группах пациентов с тяжелой АГ при регрессионном анализе была выявлена взаимосвязь

СКФ_CysC с ИР междолевых артерий ($\beta=-0,488$, $p=0,03$); ($R^2=0,238$; $F=5,30$; $p=0,03$).

По результатам корреляционного анализа в общей группе пациентов с АГ значения СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr были наиболее тесно взаимосвязаны с уровнем ЦАДс ($r=-0,324$, $p=0,004$), показателями ИА ($r=-0,419$, $p<0,0001$) и кфСРПВ ($r=-0,428$, $p<0,0001$). Снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr при увеличении показателей кфСРПВ было выявлено в группе пациентов с умеренной АГ ($\beta=-0,373$, $p=0,005$); ($R^2=0,443$; $F=17,56$; $p<0,0001$).

Обращало на себя внимание, что снижение показателей ИРГ оказывало наибольшее влияние на значения СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ($\beta=0,344$, $p=0,003$); ($R^2=0,390$; $F=16,96$; $p<0,0001$).

Кроме того, множественный регрессионный анализ идентифицировал наибольшее влияние показателей ПИ междолевых артерий на величину СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr ($\beta=-0,457$, $p<0,0001$); ($R^2=0,313$; $F=13,96$; $p<0,0001$). Однако в группах пациентов с АГ 1 и 2 степени снижение показателей СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr наблюдалось при увеличении значений ИР почечных артерий ($\beta=-0,509$, $p=0,002$); ($R^2=0,259$; $F=11,91$; $p=0,002$), а в группах пациентов с тяжелой и РАГ — при увеличении ПИ междолевых артерий ($\beta=-0,571$, $p=0,01$); ($R^2=0,326$; $F=8,23$; $p=0,01$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем NGAL в моче у пациентов с различной степенью АГ, была выявлена значимая связь NGAL мочи с ИА ($r=0,314$, $p=0,005$). Аналогичная взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИА наблюдалась при проведении регрессионного анализа в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ ($\beta=0,487$, $p=0,004$); ($R^2=0,237$; $F=9,92$; $p=0,004$). Кроме того, прямая взаимосвязь уровня NGAL мочи с ИР междолевых артерий была выявлена в группе пациентов с АГ 1 степени ($r=0,497$, $p=0,05$ и $r=0,543$, $p=0,03$, соответственно), а в группе пациентов с тяжелой и РАГ — с показателями ПИ дуговых артерий и ИР междолевых артерий ($r=0,494$, $p=0,02$ и $r=0,429$, $p=0,03$, соответственно).

Уровень L-FABP в моче в группе пациентов с тяжелой АГ оказался немного выше, чем в группе с умеренной АГ, однако различия не оказались статистически значимыми. При этом корреляционный анализ показал взаимосвязи его значений с уровнем ЦАДс, ЦАДд ($r=0,431$, $p<0,0001$ и $r=0,434$, $p<0,0001$, соответственно) и кфСРПВ ($r=0,323$, $p=0,008$). В группе пациентов с умеренной АГ уровень L-FABP в моче был взаимосвязан с кфСРПВ ($r=0,331$, $p=0,05$), а в группах пациентов с тяжелой АГ — с ЦАДс ($\beta=0,370$, $p=0,03$); ($R^2=0,304$; $F=5,68$; $p=0,009$) и кфСРПВ ($r=0,389$, $p=0,03$).

В общей группе пациентов с АГ взаимосвязей уровня L-FABP в моче и показателей фиброза по данным УЗДГ выявлено не было, однако в группе пациентов с АГ 1 степени данный биомаркер был взаимо-

Таблица 2

Показатели сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции, стандартных и “новых” маркеров при сравнении пациентов с различной степенью АГ

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 и 2 степени n=50	Группа пациентов с АГ 3 степени и РАГ n=42	Значение p
ЦАДс, мм рт.ст.	126,2±12,9	152,4±27,0	p<0,0001
ЦАДд, мм рт.ст.	87,4±11,3	100,0±21,2	p=0,001
ИА	26,4±1,7	29,7±9,4	p>0,05
кфСРПВ, м/с	8,1±1,4	9,8±2,2	p<0,0001
ИРГ	2,06±0,63	2,14±0,56	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	75,9±12,3	78,7±20,3	p>0,05
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73 м ²	84,8±14,8	80,9±14,7	p>0,05
СКФ_CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	93,1±15,6	86,8±14,5	p>0,05
Альбуминурия, г/сут.	0,008±0,02	0,2±0,8	p>0,05
Цистатин С, мг/мл	0,85±0,12	0,93±0,15	p=0,02
NGAL, нг/мл	11,2±12,2	12,2±9,8	p>0,05
KIM-1, пг/мл	2,04±1,57	1,50±2,00	p>0,05
L-FABP, нг/мл	2205,1±1564,6	2301,4±2175,9	p>0,05
СКФ_CKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	96,5±17,6	86,4±15,0	p=0,009
СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	95,6±15,9	86,7±14,0	p=0,01

Примечание: все значения представлены как среднее±стандартное отклонение (M±SD).

Сокращения: ИА — индекс аугментации, ИРГ — индекс реактивной гиперемии, кфСРПВ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке артериального русла, СКФ_CKD-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина крови, СКФ_CKD-EPI_CysC — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С крови, СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, СКФ_MDRD — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови, ЦАДд — центральное диастолическое аортальное давление, ЦАДс — центральное систолическое аортальное давление.

связан с показателями ИР и ПИ междолевых артерий ($r=0,539$, $p=0,04$ и $r=0,596$, $p=0,02$, соответственно), а в группе пациентов с АГ 3 степени и РАГ — с показателями ПИ почечных артерий ($\beta=0,871$, $p=0,03$), ($R^2=0,486$; $F=6,13$; $p=0,03$).

Сравнительный анализ показателей KIM-1 в моче не показал существенных различий между пациентами умеренной и тяжелой АГ, более того, в группе с умеренной АГ его значения оказались выше, чем в группе с тяжелой АГ. Однако уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с уровнем ЦАДд ($r=0,308$, $p=0,05$), что наблюдалось уже в группе пациентов с АГ 2 степени ($r=0,755$, $p=0,03$), а в группе пациентов с РАГ отмечалась положительная корреляция уровня KIM-1 в моче и ЦАДс ($r=0,613$, $p=0,01$), ЦАДд ($r=0,541$, $p=0,03$), кфСРПВ ($r=0,557$, $p=0,02$). Однако в группах пациентов с АГ 3 степени и РАГ обнаружена связь только с уровнем ЦАДд ($\beta=0,586$, $p=0,005$); ($R^2=0,343$; $F=9,91$; $p=0,005$).

Взаимосвязей показателей KIM-1 в моче с изменениями показателей внутривисцерального кровотока не прослеживалось.

Обсуждение

Трудность в оценке полученных результатов состояла в том, что многие из оцениваемых показателей оставались в рамках нормальных значений. В прове-

денном нами исследовании мы попытались уловить взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с показателями функционального состояния почек в зависимости от степени тяжести АГ.

Оценка функции почек по данным стандартных маркеров поражения почек (уровню креатинина крови, альбуминурии и СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови) и по данным уровня цистатина С уже проводилась нами ранее. По её данным было продемонстрировано, что расчет СКФ по формуле CKD-EPI с учетом уровня креатинина дает более точные результаты оценки функции почек, а формула MDRD занижает значения СКФ у лиц без ХБП и в настоящее время рекомендуется в качестве скринингового метода оценки СКФ, а определение цистатина С в сыворотке крови для расчета СКФ предлагается использовать при уже существующем поражении почек или когда применение креатинина для оценки фильтрации имеет ограничения [11].

При сравнении исследуемых групп пациентов обращало на себя внимание закономерное нарастание жесткости сосудистой стенки с увеличением степени тяжести АГ, кроме того, показатели жесткости магистральных артерий были ассоциированы с показателями внутривисцерального кровотока, что отмечалось и в работах других исследователей [6, 7]. Полученные результаты могут подтвердить наличие общих

патофизиологических механизмов развития повышенной сосудистой жесткости как крупных артерий, так и сосудистого русла клубочков почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и с АГ.

Кроме того, по данным нашего исследования ухудшение почечной функции с нарастанием системной жесткости было отмечено и по ассоциации нарастания концентрации цистатина С крови с увеличением ЦАДд и показателей жесткости сосудистой стенки, а также с увеличением показателей ПИ междолевых артерий по данным УЗДГ. Аналогично снижение СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr было ассоциировано с увеличением системной сосудистой жесткости и нарастанием показателей внутривисцерального сопротивления, что отмечалось уже у пациентов с умеренной АГ и сохранялось у пациентов с тяжелой АГ. Данные об ассоциации цистатина С в сыворотке крови с показателями жесткости сосудистой стенки были получены в работе Ozkok A, et al. (2014) в котором авторы доказали, что сывороточный уровень цистатина С может быть лучшим предиктором повышенной сосудистой жесткости у пациентов с АГ, чем альбуминурия [12]. В литературе встречаются единичные исследования о взаимосвязи цистатина С крови с показателями внутривисцерального сопротивления и только при вторичной АГ [13].

Более того, в нашем исследовании снижение функции почек по данным СКФ_CysC_Cr было также ассоциировано с ухудшением системной эндотелиальной функции, что может служить доказательством связи ЭД и развития нефроангиосклероза, почечного фиброза и ХБП в последующем. Эндотелиальные клетки в капиллярах клубочков, продуцируя вазоактивные вещества, провоцируют достаточно сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение СКФ, что не только инициирует развитие нефросклероза, но и провоцирует развитие АГ. В связи с этим важным клиническим аспектом дисфункции эндотелия является ее взаимосвязь с органическими поражениями при ХБП, что делает необходимым своевременное выявление дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП, в том числе при АГ.

При оценке средних показателей NGAL в суточной моче значимых различий у пациентов с различной степенью тяжести АГ выявлено не было. Однако увеличение концентрации NGAL в моче было ассоциировано с увеличением системной жесткости сосудистой стенки, которое наблюдалось преимущественно у пациентов с тяжелой и резистентной АГ. В зарубежных исследованиях встречаются работы по изучению взаимосвязи уровня NGAL в сыворотке крови с показателями сосудистой жесткости при

ОПП, однако авторы данной работы получили отрицательный результат [14]. Данных о взаимосвязи уровня NGAL с показателями сосудистой жесткости при АГ в литературе не встречалось. Таким образом, полученные в ходе нашего исследования результаты могут свидетельствовать о том, что уровень NGAL мочи может служить маркером повышенной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной АГ уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

Согласно ранее проведенному нами исследованию уровень L-FABP в моче оказался единственным из исследуемых показателей, отражающим прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почек вследствие повышения уровня АД [11]. Результаты настоящего исследования также показали нарастание концентрации данного маркера с увеличением степени тяжести АГ по данным центрального аортального давления, являющегося прогностически более значимым по сравнению с периферическим, кроме того, были получены результаты взаимосвязи данного маркера со значениями системной сосудистой жесткости, что отмечалось у пациентов как с умеренной АГ так и с РАГ. Взаимосвязь уровня L-FABP в моче с показателями сосудистой жесткости была выявлена в работах некоторых зарубежных исследователей, однако в группу исследуемых были включены только пациенты с ИБС [15]. Ассоциации уровня L-FABP с изменениями показателей внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с АГ выявлено не было. Таким образом, мы можем предположить, что уровень L-FABP мочи отражает не только поражение почек в зависимости от степени тяжести АГ, но и является показателем, отражающим изменение сосудистой жесткости у пациентов с АГ.

Анализ показателей уровня KIM-1 в моче не выявил значимых различий у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ, при этом было обнаружено нарастание концентрации KIM-1 в моче преимущественно при увеличении ЦАДд, что было отмечено в группе с АГ 2 степени и РАГ. А у пациентов с РАГ также наблюдалась взаимосвязь уровня KIM-1 с показателями системной жесткости. Наличие ассоциации уровня KIM-1 в моче с показателями кФСРПВ было продемонстрировано лишь в одном исследовании Paapstel K, et al. (2016) у мужчин с ИБС [15].

Заключение

Уровень сывороточного цистатина С является не только более точным эндогенным маркером расчетной СКФ для уточнения стадии ХБП, но и маркером повышенной системной и внутривисцеральной сосудистой жесткости у пациентов с АГ различной степени тяжести.

Уровень L-FABP мочи может рассматриваться как ранний биомаркер поражения почек, отражаю-

ший не только прогрессирование тубулоинтерстициального повреждения почек, но и повреждение сосудистой стенки вследствие повышения уровня АД.

Несмотря на отсутствие повышения концентрации уровня NGAL и KIM-1 в моче в зависимости от степени тяжести АГ, данные биомаркеры могут служить показателями повышенной системной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной АГ.

Финансирование. Анализ данных и подготовка статьи к публикации проведены при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Guerrot D, Dussaule JC, Kavvadas P, et al. Progression of renal fibrosis: the underestimated role of endothelial alterations. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(Suppl 1):S15. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S15.
- Kopel T, Kaufman JS, Hamburg N, et al. Endothelium-Dependent and -Independent Vascular Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1588-94. doi:10.2215/CJN.12811216.
- Perry HM, Okusa MD. Endothelial Dysfunction in Renal Interstitial Fibrosis. *Nephron*. 2016;134(3):167-71. doi:10.1159/000447607.
- Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *International Journal of Nephrology*. 2011;2011:407801. doi:10.4061/2011/407801.
- Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-7. doi:10.2215/CJN.03000315.
- Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:63. doi:10.1186/s12933-015-0227-y.
- Geraci G, Mulè G, Geraci C, et al. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):415-22. doi:10.1177/2047487314524683.
- Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536-50. (In Russ.) Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):536-50. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int*. 2011;79(5):555-62. doi:10.1038/ki.2010.462.
- Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. *Arterial Hypertension*. 2018;24(2):223-36. (In Russ.) Миронова С.А., Юдина Ю.С., Ионоу М.В., и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(2):223-36. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236.
- Ozok A, Akpinar TS, Tufan F, et al. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36(4):222-6. doi:10.3109/10641963.2013.804548.
- Wu VC, Kuo CC, Wang SM, et al. Primary aldosteronism: changes in cystatin C-based kidney filtration, proteinuria, and renal duplex indices with treatment. *J Hypertens*. 2011;29(9):1778-86. doi:10.1097/HJH.0b013e3283495cbb.
- Kidher E, Harling L, Ashrafian H, et al. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:89. doi:10.1186/1749-8090-9-8.
- Paapstel K, Zilmer M, Eha J, et al. Early Biomarkers of Renal Damage in Relation to Arterial Stiffness and Inflammation in Male Coronary Artery Disease Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):488-97. doi:10.1159/000443450.