

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПАНАРИНА

Светлана Алексеевна

**БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И ИХ ДИНАМИКА ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Конради Александра Олеговна
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Обзор различных биомаркеров и структурных показателей поражения почек: новые против старых	17
1.2 Взаимосвязь различных биомаркеров поражения почек с неблагоприятными характеристиками артериальной гипертензии	37
1.3 Применение новых биомаркеров и структурных параметров поражения почек у пациентов после выполнения ренальной денервации: связь со степенью снижения уровня артериального давления	41
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Дизайн исследования (схема).....	49
2.2 Общая характеристика больных и дизайн исследования (описание).....	50
2.3 Методы исследования	54
2.3.1 Антропометрическое обследование.....	56
2.3.2 Измерение артериального давления и пульса.....	57
2.3.3 Суточное мониторирование артериального давления	57
2.3.4. Исследование эндотелиальной функции	59
2.3.5 Измерение лодыжечно-плечевого индекса.....	61
2.3.6 Определение центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны.....	62
2.3.7 Ультразвуковая доплерография почечных артерий	65
2.3.8 Лабораторные исследования	66
2.3.9 Методика проведения процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов	68
2.4 Статистическая обработка полученных результатов.....	69
Глава 3 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	71

3.1 Характеристика основной группы	71
3.1.1 Возраст, антропометрические данные, параметры «офисных» измерений артериального давления, длительность артериальной гипертензии и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	71
3.1.2 Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии	73
3.1.3 Показатели суточного мониторирования артериального давления у мужчин и женщин в общей группе	76
3.2 Показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной дисфункции при сравнении пациентов с различной степенью артериальной гипертензии	79
3.2.1 Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии	79
3.2.2 Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у мужчин и женщин	80
3.3 Показатели раннего фиброза почек – индексы внутривисочного сосудистого сопротивления у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии.....	84
3.3.1 Индексы внутривисочного сосудистого сопротивления у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии	84
3.3.2 Взаимосвязь показателей ультразвуковой доплерографии почечных артерий с возрастом, длительностью артериальной гипертензии, антропометрическими показателями.....	86
3.3.3 Взаимосвязь показателей внутривисочного сосудистого сопротивления с показателями суточного мониторирования артериального давления	87
3.3.4 Взаимосвязь показателей внутривисочного сосудистого сопротивления с показателями центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки.....	88
3.4 Биомаркеры поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии	90

3.4.1 Традиционные маркеры поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией.....	90
3.4.1.1 Корреляционный анализ стандартных маркеров поражения почек с «офисными» значениями систолического и диастолического артериального давления, длительностью артериальной гипертензии, возрастом и антропометрическими данными в общей группе и в подгруппах с различной степенью артериальной гипертензии.....	93
3.4.1.2 Взаимосвязь традиционных маркеров поражения почек и показателей суточного мониторирования артериального давления.....	94
3.4.1.3 Показатели взаимосвязи центрального аортального давления, показателей сосудистой жесткости и традиционных маркеров поражения почек.....	95
3.4.1.4 Взаимосвязь показателей «стандартных» маркеров поражения почек с показателями внутривисцерального сосудистого сопротивления.....	96
3.4.2 «Новые» биохимические маркеры поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии.....	98
3.4.2.1 Взаимосвязь «новых» маркеров поражения почек с «офисными» показателями артериального давления, длительностью артериальной гипертензии, возрастом и антропометрическими данными.....	101
3.4.2.2 Взаимосвязь «новых» биомаркеров поражения почек с показателями суточного мониторирования артериального давления.....	102
3.4.2.3 Взаимосвязь «новых» биомаркеров поражения почек с показателями центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки.....	104
3.4.2.4 Взаимосвязь «новых» биохимических маркеров поражения почек с показателями внутривисцерального сосудистого сопротивления.....	106

3.4.2.5	Взаимосвязь «новых» маркеров с традиционными маркерами поражения почек	107
3.4.3	Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин и женщин	110
3.4.3.1	Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин и женщин контрольной группы и группы с артериальной гипертензией.....	110
3.4.3.2	Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин с различной степенью артериальной гипертензии	114
3.4.3.3	Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у женщин с различной степенью артериальной гипертензии	116
3.5	Анализ группы пациентов с резистентной артериальной гипертензией до и после проведения ренальной денервации	121
3.5.1	Динамика антропометрических показателей	122
3.5.2	Динамика «офисных» показателей артериального давления и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	122
3.5.3	Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления	123
3.5.4	Динамика показателей когнитивной функции и качества жизни	125
3.5.5	Динамика показателей центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки	125
3.5.6	Динамика стандартных показателей поражения почек после ренальной денервации	127
3.5.7	Динамика показателей новых биомаркеров поражения почек.....	129
	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	135
	ВЫВОДЫ	154
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	156
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является фактором риска повреждения почек и сохраняет лидирующие позиции среди причин стойкого ухудшения их функции в общей популяции. Во многих работах было показано, что вовлечение почек в патологический процесс при АГ увеличивает риск не только развития хронической почечной недостаточности, но и других сердечно-сосудистых осложнений [41].

Необходимость более раннего выявления патологии почек при поражении сердечно-сосудистой системы способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный континуум», что представляет собой патофизиологическое расстройство сердца и почек, в результате которого острая или хроническая дисфункция одного из этих органов приводит к острой или хронической дисфункции другого. В основе лежит активация симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с развитием порочного круга, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функции каждого из органов, росту заболеваемости и смертности [94, 128]. Поэтому раннее выявление поражения почек у больных АГ имеет важное прогностическое значение, так как было показано, что наличие маркера повреждения почек – альбуминурии при АГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой и общей смертности [132].

Длительное время основными критериями поражения почек при АГ являлись оценка уровня креатинина крови, альбуминурии и расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Однако они имеют определенные ограничения.

Уровень креатинина крови не всегда четко отражает изменения СКФ, может изменяться в зависимости от возраста, пола, уровня метаболизма в мышечной ткани, водно-солевого обмена, принимаемых медикаментов. В диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ и эти различия более выражены у пациентов с хронической

болезнью почек (ХБП) [3, 15]. Альбуминурия может не появляться при поражении или гибели большого процента почечной ткани при гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваниях почки, а снижение СКФ может наблюдаться при отсутствии альбуминурии и не всегда коррелирует с ее значениями и, наоборот. Таким образом, стандартные маркеры в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что зачастую происходит на более поздних этапах поражения почки, и не показывают четкой взаимосвязи между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ, что и является основным и главным недостатком всех вышеперечисленных маркеров [145]. Поэтому на сегодняшний день активно развивается поиск современных, более ранних маркеров субклинического нарушения функции почек, отражающих тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани, что позволит оценить повреждение почек при АГ на более ранних этапах ее развития с последующей оценкой наличия его прогрессирования.

Наибольший интерес среди открытых в течение последних нескольких лет множества различных ранних специфических биомаркеров повреждения почек представляют: цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или Липокалин-2 (NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin), молекула почечного повреждения (KIM-1 – kidney injury molecule-1), печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP – L-type fatty acid binding protein), которые показали высокую чувствительность при ранних стадиях острого [121, 127] и хронического [73, 109, 143, 226] поражения почек, в том числе пропорционально тяжести поражения [146, 220]. Преимущество их в том, что они отражают наличие именно тубулоинтерстициального поражения, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных кандидатов на роль маркеров раннего повреждения почек при АГ, для которой характерно как поражение клубочка, так и развитие тубулоинтерстициального фиброза. При этом важным моментом является то, что данные биомаркеры возможно выявить в моче до снижения объема почечной фильтрации, появления альбуминурии и азотемии.

Цистатин С признан ранним сывороточным маркером ухудшения фильтрационной функции почек, а повышение его уровня в моче – это хорошее отражение тубулярных функций, что позволяет диагностировать самые ранние изменения СКФ при остром и хроническом повреждении почек [163]. Он хорошо изучен при сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и является

независимым предиктором различных кардиальных событий [54, 66], а также при диабетической нефропатии [68]. Данные исследований доказывают, что повышение данного маркера можно обнаружить у больных АГ задолго до появления альбуминурии, повышения уровня креатинина крови, снижения СКФ [62].

Долгое время NGAL рассматривался как маркер острого почечного повреждения (ОПП) различной этиологии [10, 138, 161], но недавно в ряде исследований было показано, что он является ранним маркером начала ХБП различного генеза, в том числе и при ХБП в результате АГ [58, 102, 104, 196, 197, 199, 213]. Но в то же время в ряде исследований было сообщено, что уровень NGAL в моче служит только предиктором тяжести уже существующей ХБП [34], являясь сильным и независимым маркером ее прогрессирования [59, 146].

Показано, что NGAL, KIM-1 и L-FABP появляются после ишемического повреждения почек, относятся к наиболее ранним маркерам развития ОПП и их функция заключается в противодействии развитию тубулоинтерстициального повреждения. Уровень KIM-1 в моче активно используется в качестве маркера кардиоренального синдрома [136] и коррелирует со степенью повреждения почек [39, 231]. Повышение уровня L-FABP в моче отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани [77, 129, 190, 228]. Измерение данных маркеров в сыворотке крови и в моче может быть полезным для оценки риска, тяжести и неблагоприятных исходов многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [92, 103, 107, 149, 154], для ранней диагностики начинающейся диабетической нефропатии [20, 140, 206, 230], в том числе при отсутствии альбуминурии [233]. Проведенные исследования также доказывают, что нарастание уровня KIM-1, L-FABP и NGAL в моче происходит с увеличением уровня артериального давления (АД), продолжительности АГ, а также, что они являются маркерами раннего и медленно прогрессирующего повреждения почек при гипертензивной нефропатии при нормальном уровне креатинина и СКФ [220, 227, 234].

Интерес представляют данные о том, что NGAL, KIM-1 и L-FABP являются маркерами избыточной активации РААС. Сывороточный NGAL играет ключевую роль в активации сосудистого фиброза, опосредованного активацией минералкортикоидных рецепторов и может быть мишенью для лечения фиброза сердечно-сосудистой системы [137]. L-FABP подавляет избыточную активацию РААС, оказывая ренопротективное

действие при альдостерон-индуцированном повреждении почек [100]. Повышенные уровни NGAL, KIM-1 и L-FABP в моче у пациентов с гипертензивной и диабетической нефропатией значительно уменьшаются при лечении препаратами блокирующими РААС в течение 2, 6 и 12 месяцев [87, 211].

Однако исследования более ранних биомаркеров поражения почек именно при гипертензивной нефропатии имеют ряд существенных ограничений, такие как: небольшое количество пациентов, включенных в исследование, наличие у пациентов сопутствующих заболеваний в виде ИБС, отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при АГ, оценки связи уровней данных биомаркеров со структурными показателями поражения почек [34, 102, 196]. В этой связи исследование уровней биомаркеров для оценки формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения при АГ с целью определения их прогностического значения для больных АГ является крайне важным.

В последнее время в клинической и научной практике широко используются показатели ренального кровотока при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов почек, которые также вносят существенный вклад в оценку степени фиброза почечной ткани. Индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) – так называемые индексы внутрпочечного сопротивления – надежные ультразвуковые маркеры интерстициального фиброза почечной ткани, которые могут быть применены для более раннего выявления нарушений внутрпочечного кровотока при АГ [9, 184].

Но в то же время, для более точного определения чувствительности и специфичности современных маркеров требуется проведение проспективного исследования, что достаточно трудновыполнимо в реальных клинических условиях. В связи с этим крайне перспективным представляется уловить связь изучаемых биомаркеров и структурных параметров с другими показателями, отражающими повреждающее действие высокого АД: центральным аортальным давлением (ЦАД) и каротидно-фemorальной скоростью распространения пульсовой волны (кфСРПВ). В последнее время получены убедительные данные, что ЦАД по сравнению с периферическим уровнем АД на плечевой артерии лучше отражает прогрессирование поражения органов мишеней при АГ, и особенно почек, а также обладает большей прогностической значимостью в отношении оценки сердечно-сосудистого риска [27, 56, 90]. Во многих исследованиях прогрессирование ХБП было тесно коррелировало с увеличением жесткости сосудистой стенки [56, 205].

Также несомненный интерес представляет оценка связи маркеров тубулоинтерстициального поражения и фиброза с эндотелиальной функцией, особенно в свете последних данных о влиянии дисфункции эндотелия на прогрессирование фиброза почечной ткани через различные механизмы [88, 152, 159].

Кроме того, учитывая ключевую роль активации РААС в развитии и поддержании АГ, крайне важным представляется уловить связь изучаемых биомаркеров с уровнем ренина и альдостерона крови в зависимости от степени АГ.

Наиболее уязвимой группой пациентов с АГ, для которой крайне остро стоит вопрос о необходимости поиска более ранних биомаркеров поражения почек, являются пациенты с резистентностью к антигипертензивной терапии. Прежде всего это связано с появлением новых интервенционных методов лечения резистентной артериальной гипертензии (РАГ), а именно процедуры радиочастотной абляции (РЧА) почечных симпатических нервов. Результаты первых клинических испытаний по применению ренальной денервации (РД) продемонстрировали существенное и стойкое снижение уровня АД, что обусловлено уменьшением активности как симпатической нервной системы, так и РААС [42, 72]. Основным опасением при применении данного метода являлось его влияние как на функцию почек, так и на почечную артерию, но полученные на сегодняшний день данные клинических исследований свидетельствуют в пользу его безопасности, в том числе при долгосрочном наблюдении [43, 183, 203]. В основном для оценки функции почек в проведенных ранее исследованиях использовались уровень креатинина крови, СКФ, и уровень цистатина С крови и только в одном исследовании были применены новые биомаркеры (NGAL и KIM-1), результаты которых не показали их существенного увеличения, однако стоит отметить, что исследование новых биомаркеров охватывало лишь краткосрочный период наблюдения (до 3 месяцев после проведения процедуры) [124, 181, 176]. При этом ни в одном исследовании не проводилась оценка изменения функции почек после процедуры в зависимости от степени снижения уровня АД и исходного состояния почек, сосудистой стенки и функции эндотелия с использованием новых структурно-функциональных маркеров. Это важно, учитывая, что больные РАГ характеризуются выраженным поражением органов-мишеней и при резком снижении уровня АД, которое наблюдается у части больных, существует риск возникновения гипоперфузии органов, и прежде всего почек, что может лежать в основе возникновения феномена J-образной кривой. И хотя на сегодняшний день нет четких

доказательств наличия данного феномена в отношении почек, в некоторых исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное влияние избыточного снижения уровня АД на их функцию. Таким образом, использование более ранних биомаркеров и структурных показателей повреждения почек позволит лучше оценить безопасность процедуры РД в зависимости как от степени снижения уровня АД после процедуры так и от исходного состояния почек в более долгосрочном периоде наблюдения, определить предикторы эффективности данной процедуры и, возможно, выделить группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной.

В связи с этим представляется крайне актуальным исследование новых потенциальных биомаркеров у больных АГ, их взаимосвязи с традиционными параметрами функции почек и оценка их динамики после процедуры РД.

Цель исследования

Оценить степень субклинического поражения почек с использованием новых биомаркеров у больных артериальной гипертензией и его динамику после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов.

Задачи исследования

1. Оценить уровень потенциально более ранних биомаркеров поражения почек в сопоставлении со стандартными показателями почечного повреждения у практически здоровых лиц и пациентов с артериальной гипертензией 1-3 степени.
2. Проанализировать взаимосвязь уровня периферического и центрального давления, состояния функции эндотелия, жесткости сосудистой стенки, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с уровнем исследуемых биомаркеров у больных артериальной гипертензией.
3. Оценить динамику состояния почек после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов у больных резистентной артериальной гипертензией в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления и исходного состояния почек, сосудистой стенки и функции эндотелия.

Научная новизна исследования

Впервые была проведена оценка субклинического поражения почек у больных в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии при помощи альтернативных биомаркеров в сравнении со стандартными параметрами оценки состояния почек и выявлено, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче являются наиболее ранними биомаркерами субклинического поражения почек при артериальной гипертензии, повышаясь уже у пациентов с умеренной артериальной гипертензией.

Установлено, что цистатин С сыворотки крови и уровень L-FABP в моче не только отражают тяжесть повреждения почечной ткани, но также являются косвенными показателями повреждения сосудистой стенки, повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости вследствие длительного воздействия повышенного уровня артериального давления, что позволяет выявить начальные, доклинические признаки повреждения почки и сосудов как органов-мишеней при данной патологии.

Выявлено, что уровни KIM-1 и NGAL в моче могут служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости только у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.

Выявлено, что несмотря на достаточно стойкий и выраженный антигипертензивный эффект после проведения операции радиочастотной абляции почечных симпатических нервов, уже через 3 и 6 месяцев наблюдения у данных пациентов отмечается повышение всех исследуемых биомаркеров поражения почек и снижение функции почек, а через 1 и 2 года наблюдения происходит ухудшение эндотелиальной функции, связанное с резким и агрессивным снижением уровня артериального давления, что может свидетельствовать о повреждении сосудистой стенки, в том числе и клубочков почек, и увеличении сердечно-сосудистого риска в дальнейшем.

Практическая значимость работы

Определение цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по

уровню цистатина С, позволит еще на доклиническом этапе выявить начальные признаки поражения почек и его прогрессирование в результате воздействия высокого уровня артериального давления, оценить в дальнейшем прогностическое значение данных маркеров с разработкой диагностических алгоритмов для выявления лиц с высоким риском поражения почек и своевременно применить необходимую антигипертензивную и нефропротективную терапию.

Определение уровня NGAL и KIM-1 в моче может помочь в оценке тяжести повреждения органов-мишеней у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией и с уже существующей гипертензивной нефропатией.

Использование более ранних показателей (цистатина С в сыворотке крови, уровня L-FABP и KIM-1 в моче) в качестве оценки состояния почек и безопасности процедуры ренальной денервации позволит выделить группы пациентов, у которых данная процедура может вызвать избыточное снижение уровня артериального давления и оказаться небезопасной в отношении функции почек и поражения органов-мишеней, а в дальнейшем сформировать более четкие критерии отбора пациентов для выполнения ренальной денервации.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Цистатин С в сыворотке крови и уровень L-FABP в моче – наиболее ранние маркеры поражения почки и сосудистой стенки, позволяющие выявить начальные признаки повреждения органов-мишеней при артериальной гипертензии. Цистатин С – может являться маркером скорости клубочковой фильтрации, достоверно отражающим функцию почки при хронической болезни почек в результате артериальной гипертензии. L-FABP мочи – маркер, отражающий тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани.

2. Уровень сывороточного цистатина С и L-FABP мочи являются косвенными показателями повреждения сосудистой стенки вследствие повышения уровня артериального давления, повышенной системной и внутривисочечной сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией различной степени тяжести. Уровни KIM-1 и NGAL в моче могут также служить косвенными показателями повышенной системной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.
3. Резкое снижение уровня артериального давления у пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, может вызвать повреждение почек и ухудшение их функции спустя 1 и 2 года после операции, а также ухудшение эндотелиальной функции в долгосрочном периоде наблюдения в результате возникновения так называемого феномена J-образной кривой.

Степень достоверности результатов и апробация результатов исследования

Работа выполнена на базе Научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Результаты получены на большой выборке пациентов (n=126). В работе использованы современные инструментальные, лабораторные методы исследования и применены статистические методы анализа, адекватные решению поставленных задач.

Материалы выполненного диссертационного исследования представлены в виде докладов на XXV Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2015); XXVI Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Париж, 2016); Конгрессе Европейского Общества Кардиологов (Рим, 2016); XXVII Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2017); Конгрессе Европейского Общества Кардиологов (Барселона, 2017); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2017); XXVIII Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Барселона, 2017);

Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019); XXIX Европейском конгрессе, посвященном проблемам артериальной гипертензии и кардиоваскулярной протекции (Милан, 2019).

Результаты и выводы исследования внедрены в лечебно-диагностический и учебный процесс ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

По результатам диссертационного исследования опубликованы 4 полнотекстовые печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. За время выполнения научной работы была зарегистрирована 1 база данных (номер регистрации: 2019622466, дата регистрации 23.12.2019). Помимо вышеперечисленного, по результатам проведенной работы опубликовано 26 тезисов в сборниках результатов зарубежных и отечественных конгрессов.

Личный вклад автора

Автором лично определены цели, задачи исследования, создан дизайн исследования, сформулированы научные гипотезы, проведены сбор, систематизация материалов, определены выводы, положения, выносимые на защиту и практические рекомендации. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автор лично принимал участие в обследовании пациентов, подготовке пациентов к операции, а также курации пациентов после операции, осмотрах больных в отдаленные сроки после оперативного вмешательства. Проведен анализ и оформление результатов исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов,

практических рекомендаций. Работа содержит 18 таблиц и 12 рисунков. Указатель литературы включает 243 источника, из них 16 отечественных и 227 иностранных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Обзор различных биомаркеров и структурных показателей поражения почек: новые против старых

Необходимость более раннего выявления патологии почек при поражении сердечно-сосудистой системы способствовала появлению таких понятий, как «кардиоренальный континуум», представляющее собой патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого [128]. На сегодняшний день АГ по-прежнему является ведущей причиной стойкого ухудшения функции почек в общей популяции. Это связано с тем, что повышенный уровень системного АД приводит к возрастанию давления в капиллярах клубочков, вызывая увеличение фильтрации белка через базальную мембрану, как следствие этого повреждение эндотелия и выброс цитокинов и других растворимых медиаторов, приводя в конечном итоге к замещению нормальной почечной ткани фиброзной. Ключевую роль при этом играет активация симпатической нервной системы и РААС, основным активным пептидом и мощнейшим прессорным фактором которой является ангиотензин-II. Ангиотензин-II являясь катализатором пролиферации мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усиливает процессы миграции макрофагов и моноцитов, вызывая при этом воспалительные процессы, нарастание эндотелиальной дисфункции (ЭД), жесткости сосудов, что в конечном счете приводит к возникновению ХБП, усугубляющей течение уже имеющейся гипертензии и являющейся одной из основных причин резистентности больных к антигипертензивной терапии.

Существует четкая взаимосвязь между частотой развития ХБП и тяжестью и длительностью АГ, что было продемонстрировано во многих исследованиях. Так, частота развития ХБП у пациентов с АГ по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, включавшего 15 570 человек, составила 36,6%. Из них частота встречаемости ХБП С2 стадии ХБП (СКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) составила 34,8%, а частота С3 и более тяжелых стадий заболевания (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) составила 1,8% [11].

Исследователи продемонстрировали, что распространенность ССЗ на 64% выше в популяции лиц со снижением функции почек, чем у лиц с их сохранной функциональной способностью. Появление небольшой альбуминурии или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ассоциировалось с увеличением суммарного кардиоваскулярного риска, госпитализации, а также риска развития сердечно-сосудистой и общей смертности независимо от других факторов риска [12, 48]. В связи с этим своевременное и раннее выявление индикаторов гипертензивной нефропатии позволяет сформировать принципы эффективной патогенетической терапии больных с кардиоренальной патологией, а также замедляет прогрессирование АГ.

Длительное время основными показателями поражения почек при АГ являлись оценка уровня креатинина крови, альбуминурии и расчет СКФ. Однако они имеют определенные ограничения.

Уже на протяжении 40 лет наиболее часто исследуемым и доступным для рутинной клинической практики маркером функции почек является креатинин сыворотки крови, который не имеет связи с белками плазмы, свободно фильтруется клубочками почек, почти не реабсорбируется проксимальными канальцами и в небольших количествах секретируется ими в мочу. Является наиболее точным индикатором именно устойчивых нарушений клубочковой фильтрации. Однако возраст, пол, принимаемые лекарства, уровень метаболизма мышечной ткани и водно-солевого обмена оказывают существенное влияние на уровень креатинина [3]. При уровне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² теряется зависимость между повышением концентрации креатинина и снижением СКФ и эти различия более выражены у пациентов с ХБП. Большая часть почечной ткани может уже не функционировать, в то время как концентрация креатинина остается неизменной, в связи с большим функциональным резервом почек и компенсаторным усилением канальцевой секреции креатинина при снижении клубочковой фильтрации, что и является результатом завышенной оценки функции почек. Таким образом, креатинин сыворотки не достаточно точно показывает снижение функции почек [15].

СКФ является одним из главных показателей, отражающим функциональное состояние почек. Традиционно методы определения СКФ по клиренсу экзогенных маркеров фильтрации являются «золотым стандартом» оценки функции почек. В качестве экзогенных маркеров используются инулин, меченный ⁹⁹Tc-диэтилентриаминопентаацетат (⁹⁹ mTc-DTPA), этилендиаминтетрауксусная кислота,

меченная ^{51}Cr (^{51}Cr -ЭДТА), ^{125}I -йоталамат или йогексол. Ограничивает широкое применение таких методов их сложность, высокая стоимость, необходимость внутривенного введения чужеродных для организма веществ, что может выполняться только в специализированных лабораториях. Альтернативой вышеперечисленному методу является оценка СКФ по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации с использованием 24-часовой пробы Реберга-Тареева, которая является более точной, чем расчётная формула в начальных стадиях ХБП, у беременных, лиц с необычным питанием или мышечной массой, при быстро меняющейся функции почек для оценки необходимости начинать диализ, перед назначением нефротоксичных препаратов, больных с почечным трансплантатом.

Для применения в широкой клинической практике пользуются успехом более простые и доступные расчётные методы оценки СКФ в виде специальных формул, основанных на сывороточном уровне эндогенных маркеров фильтрации: формула Кокрофта-Голта, формула MDRD и формула СКД-EPI, которые имеют преимущество перед пробой Реберга-Тареева.

В настоящее время формула Кокрофта-Голта, разработанная для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ, широко не применяется, так как клиренс креатинина завышает СКФ, а следовательно, формулы, оценивающие клиренс креатинина, завышают СКФ при измерении его истинного значения. Превышение СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, по данным некоторых исследований составляет 23% [28]. Формула была разработана на группе мужчин, для женщин был предложен корректирующий коэффициент. Ограничением данной формулы является то, что в уравнение формулы используется показатель массы тела пациента, что завышает величину расчётной СКФ у пациентов с ожирением.

В настоящее время используются две наиболее распространённые формулы для расчёта СКФ по сывороточному креатинину, не включающие в уравнения массу тела пациента: формула MDRD – (получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease) [134] и формула СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), разработанная в последующем той же группой исследователей [19, 91].

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она изучена и подтверждена на большой отдельной группе пациентов составом более 500 человек с широким диапазоном заболеваний почек, с включением в исследуемую группу белых и афро-американцев, и

выведена на основании непосредственно измеренной СКФ методом определения мочевого клиренса ^{125}I -йоталамата. В формуле MDRD расчета СКФ учитывается пол, возраст, раса и относительно условная средняя поверхность тела человека $1,73 \text{ м}^2$, что позволяет использовать ее для градации фильтрационной способности почек и классификации стадии ХБП. Таким образом, формула MDRD точнее и надежнее оценивает СКФ (особенно на С4-С5 стадиях ХБП), чем формула Кокрофта-Голта. Несмотря на это формула MDRD также имеет свои недостатки: занижает значения у лиц с нормальной функцией почек и завышает стадии ХБП у пациентов, в действительности находящихся на стадиях тяжести С2 и С3, некорректно отражает результаты на уровне истинной скорости фильтрации более $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, не валидирована для детей (<18 лет), беременных женщин, пожилых пациентов (>70 лет), а также у представителей монголоидной расы и ряда этносов [1].

Более совершенной и современной на сегодняшний день является формула расчета СКФ СКD-EPI. Она повышает точность расчетов в области значений $60\text{-}90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и у представителей всех рас, а также предполагает, что используемый метод измерения уровня креатинина в крови пациента сопоставим с методом, на котором формула была отработана (калибровочный материал стандартизирован по референсному методу масс-спектрометрии с изотопным разведением – Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS). В настоящее время оценка СКФ при помощи формулы СКD-EPI применяется в амбулаторной и клинической практике в качестве наиболее пригодного скринингового метода оценки СКФ [111]. Результаты расчета СКФ по данной формуле по сравнению с формулами Кокрофта-Голта и MDRD являются более точными, так как сопоставимы с данными, полученными при оценке клиренса $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА, в том числе и при сохранной функции почек. Однако расчет СКФ по уровню креатинина крови все же остается менее точным, так как ориентирован на условного «среднестатистического» пациента. Кроме того, на результаты, полученные при использовании данного метода расчета СКФ существенно влияет секреция креатинина проксимальными канальцами.

Альбуминурия до недавнего времени считалась одним из наиболее ранних маркеров поражения клубочкового аппарата почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов при многих патологических состояниях. Появляется при повреждении капиллярной стенки клубочка, в связи с чем происходит транскапиллярная потеря альбумина. Ранее альбуминурия использовалась в качестве маркера прогрессии и

неблагоприятных исходов ХБП при АГ. Альбуминурия имеет самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. В настоящее время согласно современным международным рекомендациям ХБП классифицируется с учетом не только значений СКФ, но и уровня альбуминурии, так как риски общей и сердечно-сосудистой смертности, развития терминальной почечной недостаточности, ОПШ и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой [111]. Кроме того, давно известно, что уровень альбумина в моче является независимым предиктором развития гипертензии в общей популяции [225]. Альбуминурия может не появляться при поражении или гибели большого процента почечной ткани при гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваниях почки, а снижение СКФ может наблюдаться при отсутствии альбуминурии и не всегда коррелирует с ее значениями и наоборот. Диагностическая и прогностическая ценность альбуминурии не так высока в связи с ее вариабельностью, зависимостью от режима питания и физических нагрузок, наличия инфекции мочевыводящих путей, лихорадки.

Однако в связи с тем что, для более точного определения количества альбумина или общего белка в моче требуется правильный сбор и точное определение объема мочи, что трудно выполнимо в условиях амбулаторной практики, а анализ разовых порций мочи дает лишь приблизительный результат, в настоящее время используется метод, повышающий точность оценки степени альбуминурии по разовой или утренней порции мочи. Таковым является соотношение альбумин/креатинин, в котором применяется поправка на уровень креатинина мочи. Однако, соотношение альбумин/креатинин также не дает точной оценки функции почек на ранних этапах ее поражения, так как на экскрецию креатинина влияет множество факторов, указанных выше.

Таким образом, стандартные маркеры в основном отражают повреждение гломерулярного аппарата, что зачастую происходит на более поздних этапах поражения почки, и не показывают четкой взаимосвязи между структурными изменениями почечной ткани и чисто функциональными изменениями СКФ, что и является основным и главным недостатком всех вышеперечисленных маркеров [145]. В патогенезе же ХБП центральное звено занимает развитие интерстициального фиброза. В настоящее время на основе недавних исторических исследований, проведенных на моделях животных, показано, что при ХБП, также как и при ОПШ, в первую очередь происходит повреждение проксимальных канальцев в результате окислительного стресса, как наиболее

чувствительных к повреждению (окислительному, обструктивному, ишемическому или метаболическому) [46]. Поэтому для выявления повреждения почек при АГ на более ранних этапах ее развития с последующей оценкой наличия его прогрессирования, остро стоит необходимость в поиске новых, более ранних маркеров субклинического нарушения функции почек, отражающих тубулоинтерстициальное изменение почечной ткани.

В последнее время в клинической и научной практике широко используются показатели ренального кровотока при ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов почек, которые также вносят существенный вклад в оценку степени фиброза почечной ткани, так называемые индексы внутрпочечного сопротивления: ИР (индекс Пурселота) и ПИ (индекс Геслинга). Данный метод применяется для диагностики и прогнозирования дальнейшего исхода многих острых [131] и хронических заболеваний почек [158]. Наиболее часто данные ультразвуковые показатели используются для оценки резерва почечного кровотока и целесообразности, например, проведения стентирования почечной артерии у больных с реноваскулярной гипертензией атеросклеротического генеза [157, 218]. Так, по некоторым данным значение $ИР \leq 0,75$ до оперативного вмешательства ассоциировано с благоприятным клиническим исходом, в то время как увеличение $ИР \geq 0,80$ на уровне сегментарных артерий как правило не ассоциируется со снижением АД, улучшением почечной функции и выживаемости больных в послеоперационном периоде [187]. Кроме того, повышение $ИР \geq 0,70$ является независимым фактором риска ухудшения почечной функции при диабетической нефропатии [33], трансплантации почек [215], обструктивных уропатиях [189], различного рода паренхиматозных нефропатиях [131]. Как показывают многочисленные исследования, ИР имеет четкую взаимосвязь с возрастом пациентов, длительностью АГ, уровнем систолического и среднего АД, степенью тяжести АГ, а дуплексное сканирование почечных артерий является важнейшим методом для выявления ранних нарушений внутрпочечного кровотока при АГ. Увеличенный ИР может служить ранним индикатором начинающегося гломерулосклероза и в конечном счете почечной недостаточности при АГ [9, 184].

Как показывают авторы исследований, индексы внутрпочечного сосудистого сопротивления являются показателями сосудистой жесткости не только внутрпочечного, но и системного кровотока, так как взаимосвязаны со значениями кфСРПВ [156]. Так, T. Kawai et al. при обследовании 120 пациентов, доказали, что пациенты с высокой вариабельностью систолического АД (АДс) преимущественно в дневные часы имеют

более высокий ИР по данным УЗДГ сосудов почек, который также положительно коррелировал с уровнем сосудистой жесткости у этих пациентов [75]. В другом не менее значимом исследовании, включающем 264 человек с эссенциальной гипертензией в возрасте от 30 до 70 лет, также были продемонстрированы четкие положительные связи увеличения ИР с нарастанием значений кфСРПВ, что доказывает роль ИР как маркера внутривисцерального сосудистого сопротивления, системных сосудистых изменений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [30].

Помимо ультразвуковых показатели ренального кровотока в течение последних нескольких лет было открыто и в настоящее время продолжает активно изучаться множество различных ранних биомаркеров повреждения почек. Среди них наибольшую актуальность имеют цистатин С, NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов или Липокалин-2), KIM-1 – kidney injury molecule-1 (молекула почечного повреждения-1), L-FABP – liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты), показавшие наибольшую чувствительность при ранних стадиях острого, в том числе и ишемического поражения почек [121, 127]. Недавно рабочая группа ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group – («Инициатива Качества Острого Диализа») на основании опубликованных данных о способности биомаркеров раннего повреждения почек предоставлять диагностическую и прогностическую информацию об ОПП включила NGAL, KIM-1, L-FABP и другие маркеры в перечень биомаркеров, рекомендованных для улучшения ранней диагностики и оценки рисков у больных ОПП, еще не имеющих клинических проявлений нарушения функции почек (повышения креатинина сыворотки крови и олигурии) в качестве дополнительных маркеров к критериям RIFLE/AKIN [74]. Результаты многих работ доказали их повышение и при хроническом повреждении почек [73, 109, 143, 226], в том числе пропорционально тяжести поражения [146, 220]. Исследуемые биомаркеры в основном отражают наличие тубулоинтерстициального повреждения почек, что делает их перспективными кандидатами на роль маркеров раннего повреждения почек при АГ, для которой характерно как поражение клубочка, так и развитие тубулоинтерстициального фиброза. При этом очень важно, что данные биомаркеры можно выявить в моче до снижения объема почечной фильтрации, появления альбуминурии и азотемии.

Наиболее изученным маркером у больных с повреждением почек является цистатин С – негликозилированный белок, относящийся к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, высокочувствительный маркер сердечно-сосудистых событий у больных с АГ, а также точный эндогенный маркер патологии почек. Известно, что цистатин С сыворотки крови синтезируется всеми ядродержащими клетками, в ответ на повреждение или ишемию и содержится в больших количествах во всех биологических жидкостях; свободно фильтруется через клубочковую мембрану, реабсорбируется проксимальными почечными канальцами, но не секретировается ими; при канальцевой дисфункции – не реабсорбируется проксимальными канальцами и появляется в моче [40]. В норме в сыворотке крови постоянно присутствует некоторое количество цистатина С, которое обусловлено постоянной скоростью его синтеза, а также выведением его из организма, которое зависит преимущественно от почечной функции.

Как маркер СКФ, цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина и на сегодняшний день рассматривается как «золотой стандарт» определения СКФ как интегрального показателя функции почек [53]. При нарастании ренальной патологии, цистатин С хуже фильтруется в почках и увеличивается его уровень в крови. Сывороточный цистатин С способен диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации), резкие изменения СКФ при развитии ОПП, точно оценивать ренальные функции у лиц с нестандартным телосложением, у педиатрических, гериатрических пациентов, беременных женщин, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, больных сахарным диабетом (СД), ожирением, а также прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения. Kimura et al. рекомендуют определение СКФ по уровню цистатина С в крови у пациентов с мышечной дистрофией. По результатам проведенного ими исследования СКФ, измеренная по клиренсу инулина практически не отличалась от СКФ, измеренной по уровню цистатина С в сыворотке крови [238].

Таким образом, сывороточный цистатин С является диагностически высокоточным надежным маркером СКФ, способным выявлять пациентов с ХБП и СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови и отношения альбумина к креатинину улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП и смертности от данной патологии [208, 241].

Диагностику поражения почек при помощи цистатина С можно проводить и по изменениям его концентрации в моче, которая может увеличиваться в 200 раз при нарушении канальцевой функции, в частности при ОПП. Проводимые каждые два часа измерения цистатина С в моче у 11 здоровых лиц, показали, что референтный интервал составляет 0,03-0,18 мг/л и не зависит от времени суток [2, 22]. Результаты другого исследования, изучавшего экскрецию цистатина С в мочу и включавшем 1 670 здоровых лиц, 217 пациентов с протеинурией и 52 больных с ХБП, показали, что соотношение уровня цистатина С и креатинина в моче может быть маркером тубулярной дисфункции. В случае, если данное соотношение находится в нормальных пределах, то уровень цистатина С в моче точно отражает фильтрационные функции клубочков. Важно, что в данном исследовании средние уровни креатинина в моче тесно коррелировали с возрастом и уровнем мышечной массы, тогда как уровни цистатина С в моче не зависели от мышечной массы и возраста и были хорошим показателем, отражающим эффективность реабсорбции цистатина С в проксимальных канальцах [2, 223]. Таким образом, измерение цистатина С в сыворотке крови намного точнее отражает изменения СКФ и поражение гломерулярного аппарата почки, а измерение цистатина С в моче – это хорошее отражение тубулярных функций, что позволяет провести быстрый скрининг ренальных функций.

Известно также, что уровень сывороточного цистатина С выше у детей первого года жизни из-за исходно сниженной СКФ при рождении, который затем снижается и в норме остается стабильным до возраста 50 лет, а затем постепенно повышается [167], но вариабельность его уровня в зависимости от возраста, пола, веса значительно меньше, чем у креатинина [2, 53].

На данный момент цистатин С широко применяется в клинической практике и отражает поражение клубочкового аппарата и изменение фильтрационной функции почек при остром и хроническом повреждении почек [163], что имеет важное диагностическое значение при оценке контраст-индуцированной нефропатии [62], в отделениях интенсивной и неотложной терапии для быстрого и более точного подсчета СКФ при ОПП [165].

Сывороточный уровень цистатина С служит маркером прогноза тяжести ИБС и других ССЗ, стимулируя синтез или распад внеклеточных структур в стенках сосудов, в частности при атеросклерозе [54], является независимым предиктором кардиальных событий и существенно улучшает раннюю стратификацию риска у пациентов с острым

коронарным синдромом без элевации сегмента ST [237], участвует в ремоделировании миокарда при сердечной недостаточности [66], служит ранним маркером начала диабетической нефропатии [68], служит альтернативой креатинину для выявления высокого риска смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП [64].

Согласно другим данным цистатин С также активно применяется в онкологии, являясь показателем инвазии раковых опухолей и маркером неблагоприятного исхода при онкологических заболеваниях [50, 63].

Цистатин С сыворотки крови может быть полезным и подходящим маркером маркером тяжести сердечно-сосудистых, почечных осложнений и поражения органов-мишеней и у пациентов с гипертонией. Так в ходе обследования 60 пациентов с АГ для выявления ассоциации между повышенным уровнем цистатина С в сыворотке крови и поражением органов мишеней были определены сывороточные уровни цистатина С, клиренс креатинина, индекс массы миокарда левого желудочка, толщина комплекса интима-медиа в сонных артериях, скорость экскреции альбумина с мочой. Уровни цистатина С имели обратную взаимосвязь с клиренсом креатинина ($r=-0,617$) и прямую со среднесуточным АДс ($r=0,308$), индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,528$) и индексом массы тела (ИМТ) ($r=0,539$). И цистатин С и показатели скорости экскреции альбумина с мочой были независимо связаны со среднесуточными показателями АДс [195]. Т. Otsuka et al. при обследовании 904 мужчин в возрасте 44 ± 6 лет без наличия АГ сделали вывод, что повышенный уровень цистатина С в сыворотке крови предсказывает развитие АГ в последующем у здоровых пациентов, в отличие от СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови. Период наблюдения за пациентами составил 4 года. Из 904 пациентов АГ развилась у 124 человек [193]. Таким образом, увеличение данного маркера в сыворотке крови появляется у пациентов с начальной АГ задолго до развития повышения уровня креатинина крови и снижения СКФ [202], а также до появления альбуминурии, как раннего маркера поражения почек и ЭД [67]. Немаловажен и тот факт, что определение СКФ по цистатину С на ранних стадиях гипертонии – более чувствительный метод для прогнозирования развития альбуминурии, чем определение клиренса креатинина, так как нередко гиперфльтрация при гипертонии предшествует появлению альбуминурии [65]. Уровень цистатина С является лучшим прогностическим фактором повышения СРПВ у пациентов с АГ, в сравнении с альбуминурией [70]. Помимо этого обнаружение повышенного сывороточного уровня цистатина С у пациентов с

тяжелым синдромом обструктивного апноэ во время сна (СОАС) без клинически выраженной ХБП, позволяет сделать вывод о том, что цистатин С является маркером раннего повреждения почек, латентного течения ХБП и кардиоваскулярного риска, обусловленных СОАС [201].

С учетом всего вышесказанного измерение цистатина С как в сыворотке крови, так и в моче может внести неоценимый вклад в оценку функции почек при АГ для выявления их начального повреждения как органов-мишеней, оценки дальнейшей прогрессии гипертонической нефропатии, кардиоваскулярных и ренальных осложнений при гипертензии.

NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), являющийся по структуре гликопротеином, принадлежит к белкам семейства липокалинов. Данный маркер связан с ферментом желатиназой В нейтрофилов. Альтернативные названия этого фермента – нейтрофильная коллагеназа IV типа или матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9). Несмотря на то, что известно, что NGAL выделяется в плазму из вторичных гранул активированных нейтрофилов, он образуется или синтезируется многими клетками, в том числе и клетками почечных канальцев, находящихся в состоянии стресса (ишемии, инфекционного или воспалительного процесса, онкологической трансформации) [95, 125, 214]. Однако есть данные также, что данный биомаркер экспрессируется этими же клетками организма в очень низких концентрациях в отсутствие какой-либо патологии или стрессового фактора, принимает участие в процессе апоптоза, играет роль в регуляции воспаления и роста клеток, вызывает восстановление поврежденного эпителия, обладает бактерицидными свойствами [139], но в ту же очередь стимулирует злокачественный рост и метастазирование онкопатологий, ремоделирование атеросклеротических бляшек и миоцитов при ишемических повреждениях миокарда, повышаясь при этом в плазме и/или в моче, в связи с чем NGAL является биомаркером указанных патологий [125].

В настоящее время измерение уровня NGAL в сыворотке крови и в моче используется при диагностике многих неренальных патологий. Плазменные уровни NGAL быстро повышаются при острой фазе воспаления, особенно бактериальной природы, и коррелируют с уровнями С-реактивного белка, измеряемого в тех же условиях, что позволяет дифференцировать острые бактериальные инфекции от вирусных [239]. Синтез NGAL возрастает при ожирении, так как данный протеин в больших количествах

синтезируется в адипозных клетках [120]. Известно, что повышенная экспрессия NGAL обнаружена в атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о том, что данный маркер вовлечен в возникновение среды для местных и системных провоспалительных процессов при атеросклерозе [144]. Уровни NGAL в сыворотке крови взаимосвязаны с заболеваниями коронарных артерий, инсулинорезистентностью и уровнем АДс, что может быть полезным для оценки риска ССЗ [103]. Повышение данного маркера в крови обнаружено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), являясь показателем ее тяжести и неблагоприятных исходов [107], является предиктором возникновения ХСН у пациентов с АГ [216], а нарушение функции почек у пациентов с ХСН характеризуется не только снижением СКФ и повышением экскреции альбумина с мочой, но и наличием тубулярных повреждений, измеряемых по повышению концентрации NGAL в моче [198]. Кроме того, повышение концентрации NGAL в крови связано с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, что доказано в клинических условиях и на экспериментальных крысиных моделях [108].

Однако, больше всего NGAL известен как биомаркер патологии почек. Долгое время NGAL рассматривался исключительно как маркер ОПП. В ходе эксперимента на мышинных моделях было доказано, что повышение синтезированного вне почек NGAL в плазме крови происходит в результате снижения гломерулярной фильтрации, затем происходит его накопление в системной циркуляции, после чего происходит фильтрация NGAL сквозь клубочковую мембрану почек и реабсорбция в проксимальных канальцах, что нивелирует тяжесть их повреждений. Кроме того, обширный синтез NGAL осуществляется в дистальных частях нефрона (клетками восходящего колена петли Генле и собирательных трубочек) в течение нескольких часов после повреждения проксимальных канальцев, оказывая тем самым антиинфекционный и бактериостатический эффект на дистальные части нефрона, стимулируя выживание и пролиферацию клеток в дистальном сегменте, подвергающихся апоптозу при ишемическом ОПП. Благодаря сравнительному анализу экскреции цистатина С и NGAL известно, что при ОПП цистатин С увеличивается в сыворотке крови позднее (через 8-24 ч), тогда как NGAL увеличивается через 2 часа в сыворотке и через 4 часа – в моче [99]. NGAL в моче экспрессируется пропорционально степени ОПП [14, 142]. Все вышесказанное позволяет использовать NGAL, также как и цистатин С, в качестве ранних маркеров контрастированного ОПП при чрезкожных коронарных

вмешательствах [200], после различного рода кардиохирургических вмешательств [236]. А в одном из исследований авторы предлагают трехступенчатую классификацию ОПП на основе уровня сывороточного NGAL [153].

NGAL также является и ранним маркером начала ХБП различного генеза, однако существуют и противоречивые данные, что уровень NGAL в моче служит только предиктором тяжести уже существующей ХБП [34] и маркером ее прогрессирования [59, 146]. Этот факт находит свое подтверждение в одной из работ: нарастание уровня NGAL в крови и его взаимосвязь с уровнем креатинина крови наблюдается при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и СД [130]. Кроме того, у пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита повышение уровня NGAL в крови отражает наличие интерстициального фиброза и изменение базальной мембраны клеток тубулярного эпителия, а повышенный уровень NGAL в моче – показатель дистрофии эпителия канальцев [10, 115], что свидетельствует о том, что данный маркер является индикатором тяжести, дальнейшего прогноза отдаленных исходов различных форм хронического гломерулонефрита. Измерение уровня данного маркера в моче активно используется для ранней диагностики начинающейся диабетической нефропатии [140]. Также известно, что уровень NGAL в моче может применяться для раннего предсказания инфекций мочевого тракта при отсутствии ОПП и ХБП у детей [79].

В настоящее время существует ряд работ, демонстрирующих, что данный маркер может быть полезен в том числе и при гипертензивной ХБП [196, 213]. Как сообщено в одном из исследований уровни NGAL и цистатина С в сыворотке крови повышены у больных АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [196]. В другой работе было отмечено нарастание концентрации NGAL в сыворотке крови и в моче при начальной АГ у детей [102]. G. Aksan et al. в своем исследовании обнаружили значительное увеличение уровня NGAL в сыворотке крови у пациентов с АГ и отсутствием снижения АД в ночные часы по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Кроме того, в данном исследовании была выявлена взаимосвязь уровня NGAL со многими показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД) [199]. Результаты некоторых проведенных исследований доказывают более высокую диагностическую ценность NGAL в сыворотке крови по сравнению с сывороточным уровнем цистатина С и креатинина при выявлении ранних стадий ХБП у пациентов с АГ [58]. В свою очередь О.В. Крайдашенко и соавторы при обследовании 44 пациентов с АГ

и 49 пациентов с хроническим гломерулонефритом обнаружили корреляционные связи между уровнями мочевого и сывороточного NGAL и данными прижизненного морфологического исследования почек: несмотря на сохранную функцию почек и отсутствие альбуминурии, показатели, характеризующие вовлечение тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов с АГ оказались повышенными. Таким образом, авторы предположили возможное использование и сывороточной и мочевой концентрации NGAL у пациентов с АГ и хроническим гломерулонефритом для ранней диагностики поражения почек. При этом было выявлено, что NGAL сыворотки крови наиболее точно отображает интерстициальный фиброз и изменения тубулярной базальной мембраны, а NGAL мочи – дистрофию эпителия канальцев [115]. Примечательно также, что NGAL является и показателем избыточной минералокортикоидной активности, что было подтверждено в экспериментальном исследовании на мышинных моделях [141]. Его повышение в сыворотке крови характерно также для реноваскулярной гипертензии и отражает при этом воспалительные и ишемические процессы, происходящие в почках [49]. Тем не менее, в одном проведенном исследовании при измерении экскреции мочевого NGAL у 40 пациентов с резистентной АГ, его уровень не отличался от уровня группы контроля [14, 104].

Таким образом, проведенные в последние несколько лет многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказывают, что уровень NGAL как в моче так и в крови может быть более ранним маркером поражения почек по сравнению с альбуминурией и уровнем креатинина крови. А так как повышение NGAL в моче является показателем наличия тубулярной дисфункции, его измерение может дать весьма ценную информацию о раннем начале и дальнейшем прогрессировании гипертонической нефропатии.

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) – еще один маркер, представляющий огромный интерес для изучения. Представляет собой трансмембранный протеин с доменами иммуноглобулина и муцина и локализацией преимущественно в апикальной мембране эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев. В экспериментальных исследованиях было показано, что белок KIM-1 экспрессируется в больших количествах при регенерации эпителиальных клеток проксимальных канальцев после ишемического воздействия на почки и не всегда сопровождается повышением содержания азотистых оснований в крови, но при этом всегда содержится в небольшом количестве в

неповрежденной почечной ткани [114, 231]. KIM-1 активно накапливается в клетках эпителия канальцев после повреждения почечной ткани, воздействует на сохранившиеся жизнеспособные эпителиальные клетки, превращает их в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки и их частицы, повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани и коррелирует со степенью повреждения тубулоинтерстициальной ткани. После повреждения канальцев почек KIM-1 активно выводится с мочой [39].

В основном KIM-1 является биомаркером острого ишемического некроза канальцев почек, что подтверждается данными исследований: так уровень мочевого KIM-1 оказался значительно выше у больных с острым ишемическим канальцевым некрозом по сравнению с больными с другими видами ОПП (2,9 против 0,63 нг/мл) [98] и возрастает уже через 6-12 часов после начала ОПП различной этиологии [14, 99, 232]. Также известно, что увеличенный уровень KIM-1 в моче до проведения кардиохирургических вмешательств у пациентов взаимосвязан с увеличенным риском ОПП в послеоперационный период [149]. Получены также данные исследования, включавшего 63 пациента с явлениями отторжения почечного трансплантата, с проведением биопсии для подтверждения структурных изменений в почечной паренхиме, в котором ренальная патология очень тесно была взаимосвязана с уровнем маркера KIM-1 и в меньшей степени – с уровнями NGAL и ИЛ-18, что позволяет сделать вывод о том, что повышенные уровни KIM-1 являются предикторами отторжения почечного трансплантата [229].

Активно проводятся исследования уровня KIM-1 и как маркера различных хронических заболеваний почек. Так, устойчивая экспрессия молекулы KIM-1 клетками почечных канальцев в результате их острого повреждения способствует развитию почечного фиброза и прогрессированию ХБП в дальнейшем, что было доказано в ходе эксперимента на мышинных моделях [14, 47, 106]. Уже в клиническом исследовании, проведенном A. Peralta et al., повышенные уровни KIM-1 в моче были ассоциированы с ХБП С3 стадии и быстрым снижением функции почек в последующем, независимо от уровня альбуминурии, а такие факторы риска ХБП как СД и высокое АД не были связаны с увеличением уровня KIM-1 в моче [34]. В свою очередь F. Waanders et al. провели исследование пациентов с недиабетической нефропатией с наличием протеинурии, у которых был значительно повышен уровень KIM-1 мочи по сравнению с контрольной группой и имел прямую корреляцию с уровнем протеинурии. Уровень KIM-1 снижался у

данных пациентов в ответ на лечение препаратами, блокирующими РААС, диуретиками, а также при соблюдении диеты с ограничением соли. Но при этом при достижении целевого уровня альбуминурии (менее 1 г/л), нормализации уровня КИМ-1 не происходило, что подтверждало дальнейшее повреждение канальцевого аппарата почек [82].

В экспериментальных моделях в настоящее время доказано, что КИМ-1 может активно использоваться в качестве маркера кардиоренального синдрома [37]. Так, в исследовании, проведенном на крысах с постинфарктными изменениями (через 1, 4, 8, 12 и 16 недель после инфаркта миокарда (ИМ)), максимальная экспрессия КИМ-1 в почках была уже через неделю после перенесенного инфаркта, почечный кортико-интерстициальный фиброз был значительно выше у животных через 4 недели после ИМ и достиг максимума через 16 недель, что доказывает, что почечная недостаточность встречается на ранних стадиях постинфарктных изменений и связана с гемодинамическими и структурными изменениями в почках [136]. C.G. Jungbauer et al. определили, что КИМ-1 был значительно повышен в группе пациентов с ХСН со снижением функции левого желудочка по сравнению со здоровыми лицами и был также предиктором смертности и повторной госпитализации пациентов с ХСН. Авторы делают вывод о том, что у пациентов с ХСН и нормальной функцией почек уже присутствуют канальцевые поражения почек [112]. В другом не менее значимом исследовании КИМ-1 проявил себя как наиболее сильный независимый предиктор ухудшения ренальной функции и плохих клинических исходов у 2011 обследованных пациентов с ХСН [222].

Некоторые авторы не исключают возможность использования КИМ-1 и для ранней диагностики поражения почек при АГ. В экспериментальном исследовании на спонтанно гипертензивных крысиных моделях с наличием гипертонической нефропатии было зафиксировано повышение уровня КИМ-1 и NGAL в моче, а также продемонстрировано уменьшение их концентрации после лечения препаратом, блокирующим РААС [177], а К. Nosohata et al. также в экспериментальном исследовании на спонтанно-гипертензивных крысиных моделях выявили повышение уровня NGAL и КИМ-1 в моче у крыс, находящихся в течение 9-17 недель на диете с повышенным содержанием соли [80], что подтверждает, что избыточное употребление соли ухудшает течение гипертензии и ускоряет процесс повреждения почечных канальцев. В клиническом испытании было доказано, что КИМ-1 в моче является маркером медленно прогрессирующего повреждения

почек при АГ при нормальном уровне креатинина и СКФ [220]. При обследовании 111 пациентов после трансплантации сердца, уровни КИМ-1 были значительно ниже у пациентов с нормальным уровнем АД, чем у пациентов с АГ [113]. В исследовании, проведенном Т. Kadioglu et al., включавшем 40 пациентов с продолжительностью АГ не менее 5 лет и 40 здоровых лиц, были выявлены высокие уровни КИМ-1 в моче у лиц с АГ, положительно коррелировавшие с уровнем АД и с продолжительностью АГ, что позволяет сделать вывод о том, что КИМ-1 может являться маркером раннего поражения почек при гипертензии [234].

Таким образом, учитывая все вышеперечисленные литературные данные, можно с уверенностью сказать, что КИМ-1 является одним кандидатом на роль более раннего биомаркера для выявления гипертензивной нефропатии на начальных стадиях.

L-FABP – liver fatty acid-binding protein (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) – цитоплазматический протеин, участвующий во внутриклеточном транспорте длинноцепочечных жирных кислот, подвергающихся затем бета-окислению в митохондриях. Всего существует 9 типов таких белков, названных в честь ткани, где они были впервые идентифицированы [209]. Белки, связывающие жирные кислоты, могут участвовать в уменьшении клеточного оксидативного стресса, связывая продукты окисления жирных кислот и уменьшая токсические эффекты промежуточных продуктов обмена клеточных мембран. Экспрессируясь клетками печени и в небольших количествах клетками тонкой кишки в ответ на их повреждение, L-FABP аккумулируется в крови, свободно фильтруется почечными клубочками и полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. При обнаружении в крови – маркер поражения печени [188]. Однако было показано, что L-FABP экскретируется и с мочой, так как экспрессируется в извитой и прямой частях почечных канальцев в ответ на их повреждение, уменьшая данное повреждение и тубулоинтерстициальный фиброз. В исследованиях на трансгенных мышинных моделях продемонстрировано, что нарастание уровня L-FABP в моче ассоциировано с уровнем альбуминурии и азотемии, и таким образом отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани [228, 235]. Наряду с уже рассмотренными ранее биомаркерами поражения почек, L-FABP также широко используется для ранней диагностики ОПП в условиях отделения интенсивной терапии, после кардиохирургических вмешательств, трансплантации почки, отражает тяжесть ОПП [77, 129, 135]. Существуют данные об

увеличении его экскреции с мочой и в условиях ХБП [118]. Как доказано в экспериментальных исследованиях и подтверждено в условиях клинической практики уровень L-FABP в моче значительно выше в группе пациентов с легкой ХБП, увеличивается по мере прогрессирования ренальной патологии и является прогностическим маркером терминальной почечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [51, 109, 190]. Определение уровня L-FABP в моче активно используется для диагностики диабетической нефропатии, отражая ее тяжесть, наличие тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани при данной патологии и являясь фактором риска ее прогрессирования при отсутствии альбуминурии [52, 230]. Данный маркер также является индикатором риска сердечно-сосудистых и почечных событий у пациентов с СД 2 типа без клинически явной нефропатии [154].

Определение уровня L-FABP в моче также применимо и для диагностики поражения почек при АГ. В своем исследовании, включавшем 715 мужчин и 193 женщин в возрасте от 30 до 79 лет, T. Ishimitsu et al. предположили, что экскреция L-FABP с мочой увеличивается при прогрессировании артериосклероза, так как выявили значительное повышение уровня L-FABP у пациентов с наличием АГ ($5,2 \pm 0,4$ мкг/г, $p=0,010$), СД ($5,5 \pm 0,5$ мкг/г, $p<0,001$), хронического гепатита ($5,8 \pm 1,0$, $p=0,022$), тогда как уровень L-FABP у здоровых пациентов составлял $3,6 \pm 0,2$ мкг/г [227]. Уровень L-FABP в моче также может быть полезен и для диагностики прогрессирования АГ: получены убедительные доказательства повышения уровня L-FABP в моче при тубулоинтерстициальном повреждении почек, в том числе и при ХБП различного генеза. Однако данные об использовании данного маркера для раннего выявления гипертензивной нефропатии в настоящее время немногочисленны.

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют сделать вывод о том, что NGAL, KIM-1 и L-FABP могут служить и маркерами избыточной активации РААС. В пользу данной точки зрения свидетельствует экспериментальное исследование на мышинных моделях, в котором избыточная минералокортикоидная активность ассоциировалась с высоким уровнем NGAL [141]. В другом экспериментальном исследовании было отмечено, что у мышей, дефицитных по гену, кодирующему NGAL, которым проводилась нефрэктомия, воздействие альдостерона и избыточное употребление соли, не происходило выработки маркеров фиброза и повышения АДс. Учитывая также выявленную положительную взаимосвязь NGAL с уровнем альдостерона крови и

маркерами фиброза в данном исследовании, авторы сделали вывод о том, что данный маркер является главной мишенью минералокортикоидных рецепторов, играет ключевую роль в активации сосудистого фиброза, опосредованного активацией минералокортикоидных рецепторов и может быть мишенью для лечения фиброза сердечно-сосудистой системы, опосредованного избыточной активацией РААС [137]. Доказано и уменьшение концентрации исследуемых маркеров в результате лечения препаратами, блокирующими РААС. Так, лечение мышей с циклоспорин-А-индуцированной нефропатией в течение 28 дней прямым ингибитором ренина – алискиреном, показало уменьшение концентрации сывороточных маркеров поражения почек и уровня KIM-1 в моче [185], что было также подтверждено в условиях клинической практики: лечение препаратами блокирующими РААС в течение 2 месяцев сопровождалось уменьшением концентрации KIM-1 у пациентов с СД 2 типа [211]. D. Ichikawa et al. в своем экспериментальном исследовании доказали, что L-FABP оказывает ренопротективное действие при альдостерон-индуцированном повреждении почек [100, 186]. Кроме того, было обнаружено, что данный маркер подавляет избыточную активацию РААС, уменьшая оксидативный стресс и тубулоинтерстициальное повреждение у трансгенных мышей, которым выполнялись инфузии ангиотензина II [178], а лечение препаратами блокирующими РААС в течение 6 и 12 месяцев значительно уменьшает повышенные уровни L-FABP в моче у пациентов с гипертензивной ХБП [87]. В то же время у пациентов с ХБП различной степени и этиологии L-FABP мочи был ассоциирован с уровнем ангиотензин-превращающего фермента и соотношением Ал/Кр в моче [224].

В данный обзор не включено еще огромное количество альтернативных маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек, таких как β_2 -микроглобулин, интерлейкин-18, коллаген IV типа, N-ацетилглюкозаминидаза, уромодулин (протеин Тамма-Хорсфалла), сосудисто-эндотелиальный фактора роста (VEGF), ретинол-связывающий белок 4, человеческий трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), и многие другие. Они также имеют исключительно канальцевое происхождение и появляются при повреждении почек до появления альбуминурии и азотемии, являются потенциальными маркерами ОПП, его тяжести и неблагоприятных исходов, а также маркерами начала и ранней прогрессии ХБП различного генеза. Некоторые из них являются маркерами кардиоренального синдрома. Их объединяет также наличие ряда сообщений на

повышение данных маркеров в моче у больных эссенциальной АГ, их взаимосвязь с уровнем АД, альбуминурией, а также уменьшение секреции под действием препаратов, блокирующих РААС. Однако некоторые из них имеют достаточно короткий период полужизни, значительную индивидуальную вариабельность уровня в крови и моче, более специфичны для других, непочечных патологий.

Подводя итоги вышесказанного, очевидно, что выбранные для более углубленного изучения биомаркеры непосредственно задействованы в развитии и прогрессировании ХБП различной этиологии и обладают достаточно весомой диагностической значимостью. Однако исследования более ранних биомаркеров поражения почек именно при гипертензивной нефропатии немногочисленны и имеют ряд существенных ограничений, такие как: небольшое количество пациентов, включенных в исследование, наличие у пациентов сопутствующих заболеваний в виде ИБС, отсутствие данных о повышении биомаркеров в зависимости от стадии поражения почек при АГ, оценки связи уровней данных биомаркеров со структурными показателями поражения почек [34, 102, 196]. В настоящее время определение некоторых из новых маркеров в клинической сфере становится все более доступным, что может изменить алгоритм ранней диагностики гипертонической нефропатии. Целесообразно применять для диагностики различные панели биомаркеров, каждая из которых демонстрирует клубочковую или канальцевую дисфункцию, либо интерстициальное повреждение почек, и что особенно важно – своевременное обнаружение умеренной почечной дисфункции, которая часто остается незамеченной. Ранняя диагностика и своевременно начатая патогенетическая терапия должны значительно снизить заболеваемость и смертность, связанную с хроническим повреждением почек при АГ.

Вместе с тем необходимо уточнение методологии исследований, углубленное понимание физиологической и патофизиологической роли многих потенциальных маркеров при гипертонической ХБП, их клинической значимости, чувствительности и специфичности при поражении различных частей нефрона. В связи с этим крайне актуально дальнейшее изучение биомаркеров для понимания механизмов формирования и прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения при АГ, с целью определения их диагностического и прогностического значения для больных АГ.

1.2 Взаимосвязь различных биомаркеров поражения почек с неблагоприятными характеристиками артериальной гипертензии

Стоит признать тот факт, что для более точного определения чувствительности и специфичности биомаркеров требуется проведение проспективного исследования, что представляет собой достаточно трудновыполнимый процесс в реальной клинической сфере. В этом случае крайне перспективным представляется выявить связь как структурных параметров так и изучаемых биомаркеров не только с уровнем АД и степенью тяжести АГ, но и с другими неблагоприятными звеньями АГ: вариабельностью АД, индексом ночного снижения АД, длительностью АГ. Крайне важным представляется и поиск ассоциации данных параметров и с другими показателями, отражающими повреждающее действие высокого АД. Речь идет о показателях, отражающих жесткость сосудистой стенки, таких как: центральное аортальное давление (ЦАД), центральное аортальное пульсовое давление (ЦАДп), кфСРПВ, индекс аугментации (ИА), а также о показателе ЭД – индексе реактивной гиперемии (ИРГ). В последнее время по результатам клинических испытаний получены убедительные данные, что ЦАД по сравнению с периферическим уровнем АД на плечевой артерии лучше отражает прогрессирование поражения органов мишеней при АГ, является более сильным фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе и ренальной патологии, а также обладает большей прогностической значимостью при сердечно-сосудистых заболеваниях [27, 56, 90]. Как отмечено многими исследователями существует тесная ассоциация между увеличением жесткости сосудистой стенки (в частности по данным измерения ИА, СРПВ) и прогрессированием ХБП [56, 126, 205]. Так как в условиях ХБП способность почек к ауторегуляции АД снижается, высокое АД напрямую воздействует на клубочки почек, вызывая их повреждение и как следствие этого – альбуминурию. В результате возникает интерстициальное воспаление, которое индуцирует оксидативный стресс, чтобы нивелировать альбуминурию, который в свою очередь способствует атерогенезу, повышает сосудистую жесткость и ЦАД и ухудшает прогноз сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП, происходит формирование замкнутого порочного круга. Таким образом, любое незначительное повышение ЦАД ускоряет прогрессирование ХБП [148]. В то же время в проведенном Фрамингемском исследовании

(the Framingham Heart Study), (в исследование был включен 151 человек из 2 232 участников, средний возраст которых составил 62 года, из них – 58% женщин, период наблюдения составил 7,8 лет), в многофакторных моделях с поправкой на возраст, пол, АДс, использование антигипертензивной терапии, концентрацию общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, курение и наличие СД, повышенная жесткость сосудистой стенки, измеренная с помощью СРПВ, была ассоциирована с увеличением риска первых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта) на 48%. В противоположность этому ИА, ЦАДп, а также центральное аортальное систолическое давление (ЦАДс) не были связаны с исходом ССЗ в данных многофакторных моделях [221].

Также несомненный интерес представляет оценка связи новых маркеров, прежде всего тубулоинтерстициального поражения и фиброза с ЭД, особенно в свете последних данных о влиянии дисфункции эндотелия на прогрессирование фиброза почечной ткани через различные механизмы.

Сосудистая сеть почки представляет собой гетерогенную структуру, чья функциональная целостность имеет важное значение для регуляции функции почек. Эндотелий сосудов играет очень важную роль в физиологии почек и поэтому очень чувствителен и восприимчив к различного рода повреждающим факторам, под воздействием которых происходит активация эндотелиальных клеток сосудов почек, что приводит к каскаду путей, способствующих фиброзу. В частности, ЭД может приводить к повышенной сосудистой проницаемости, активации системы комплемента, вазоконстрикции, микрососудистой перегрузке лейкоцитами и эритроцитами и капиллярному разрежению, что приводит к окислительному стрессу и гипоксии почечной ткани. Окислительный стресс играет важную роль в реакциях клеток на повреждение и является центральным звеном в патофизиологии ЭД. Воздействие хронической гипоксии на сосуды почек опосредует прогрессирование почечного фиброза даже на самых ранних стадиях ХБП, через стимуляцию выработки коллагена и других профибротических факторов фибробластами интерстициального пространства, эпителиальными и эндотелиальными клетками, активацию перицитов и других интерстициальных клеток почечной ткани для их дифференциации в миофибробласты, стимулируя тем самым фиброз. В том числе авторы описывают влияние на развитие почечного фиброза

различных медиаторов ЭД, окислительного стресса и фиброгенеза, в частности, асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного ингибитора NO-синтазы. И, хотя системная ЭД несомненно ассоциирована с развитием ХБП, роль эндотелия сосудов почек в инициации и прогрессирования фиброза почек остается все же до конца невыясненной [88, 152, 159]. Кроме того, как отмечают в своей работе Е.А. Мовчан и соавторы, огромный пул эндотелиальных клеток в капиллярах клубочков и его функциональное состояние играют огромную роль в регуляции сосудистого тонуса в почках и почечной гемодинамики, которая опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных веществ. В частности, синтезируемый эндотелиальными клетками эндотелин-1 является инициатором сильной и продолжительной вазоконстрикции, что потенцирует повышение общего периферического сосудистого сопротивления, тем самым вызывая уменьшение почечного кровотока и снижение СКФ. Таким образом, эндотелин-1 регулирует пролиферацию мезангиальных клеток и клеток почечных канальцев. Преобладание среди вазоактивных факторов вазоконстрикторных веществ не только инициирует развитие нефросклероза, снижение СКФ и почечного кровотока, но и провоцирует развитие АГ. Таким образом, своевременное выявление дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях гипертензивной нефропатии является важным клиническим аспектом, в виду наличия четкой ассоциации ЭД с органными поражениями при ХБП различного генеза [8]. Широко известно, что ЭД является ключевым компонентом атерогенеза и вносит свой вклад в развитие ССЗ. Согласно многочисленным исследованиям, включая Фрамингемское исследование, снижение ИРГ ассоциируется также с наличием ожирения, дислипидемии, СД, повышенного уровня АДс [60]. Оценка ЭД играет очень важную роль у пациентов с ИБС. Многочисленные исследования показывают, что ИРГ значительно снижен у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами без ИБС, что свидетельствует о роли неинвазивного определения дисфункции эндотелия в качестве раннего выявления пациентов на ранней стадии ИБС [147]. Так, J.A. Suwaidi et al. в проспективном исследовании обследовали 157 пациентов с ИБС без значительных стенозов (<40%) и продемонстрировали значительное количество сердечно-сосудистых событий у пациентов с нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатацией в течение 2-х летнего периода наблюдения [122].

В других исследованиях также доказано наличие дисфункции эндотелия у пациентов с АГ. Так, Y. Plantinga et al. при обследовании пациентов с нелеченной АГ и метаболическим синдромом, выявили повышение СРПВ, ИА и уменьшение ИРГ у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой, независимо от наличия метаболического синдрома [150]. Были проведены многочисленные клинические исследования о влиянии блокаторов РААС, бета-блокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов на эндотелиальную функцию. Несомненно, доказан положительный эффект именно препаратов, блокирующих РААС, в улучшении функции эндотелия. А лечение спиронолактоном в течение 3 месяцев пациентов с РАГ и наличием гиперальдостеронизма показало значительное улучшение функции эндотелия [97].

Помимо вышеперечисленного, учитывая, что изучаемые биомаркеры являются индикаторами избыточной активности РААС, которая играет ключевую роль в развитии и поддержании АГ, интерес представляет выявление взаимосвязи биомаркеров с уровнем ренина и альдостерона крови в зависимости от степени АГ.

1.3 Применение новых биомаркеров и структурных параметров поражения почек у пациентов после выполнения ренальной денервации: связь со степенью снижения уровня артериального давления

Еще одной группой больных АГ, для которой в настоящее время остро стоит вопрос о необходимости поиска новых и более ранних маркеров поражения почек, являются пациенты с резистентностью к антигипертензивной терапии. Ведение пациентов с РАГ представляет собой достаточно трудоемкий, не всегда эффективный процесс и в эпоху интервенционных технологий является показанием для применения альтернативных нефармакологических методов, обеспечивающих снижение АД, основанных на уменьшении симпатической гиперактивности. Речь идет прежде всего о процедуре РЧА почечных симпатических нервов, которая ранее была известна под названием частичная симпатэктомия и применялась для лечения злокачественной АГ или очень тяжелой АГ

еще более 60 лет тому назад [23, 204]. Так как частичная симпатэктомия обладала рядом серьезных осложнений, дальнейшее появление современных антигипертензивных препаратов привело к забвению данного метода. Симпатическая денервация почки, вновь возрожденная и внедренная в практику в 2007 году, практически лишена системных побочных эффектов и представляет собой малотравматичную процедуру селективной билатеральной РЧА почечных симпатических нервов, продолжительностью около 40 минут, не требующую длительной госпитализации и реабилитации. К настоящему моменту по всему миру проведено уже несколько тысяч успешных процедур, продолжаются многочисленные клинические испытания данного метода, первые из которых продемонстрировали существенное и стойкое снижение уровня офисного АД [42, 72].

В серии базовых исследований Symplicity HTN была изучена антигипертензивная эффективность РД и продемонстрировано существенное и стойкое снижение АД на протяжении 3 лет наблюдения, в том числе и у пациентов, которые изначально не реагировали на вмешательство, что обусловлено уменьшением активности как симпатической нервной системы, так и РААС. Однако существенным опасением к более распространенному вовлечению данной технологии в рутинную клиническую практику оставалось возможное развитие стеноза почечных артерий вследствие повреждения интимы в результате радиочастотного воздействия. Однако, с течением времени авторы методики доказали полное отсутствие признаков стеноза почечной артерии по данным магнитно-резонансной ангиографии через 6 и 24 месяца после процедуры [203]. В исследовании Symplicity HTN-2 из осложнений зафиксирован единичный случай стеноза почечной артерии, потребовавший дальнейшего стентирования почечной артерии, один случай диссекции почечной артерии до проведения радиочастотного воздействия, 2 случая ОПП, полностью купированные в дальнейшем, один случай наружной гематомы как следствие пункции бедренной артерии [43, 183, 203]. А результаты исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2 послужили поводом к включению выполнения радиочастотной абляции почечных симпатических нервов в Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 года, согласно которым данный нефармакологический дополнительный метод лечения РАГ был показан в случае отсутствия вторичных форм АГ, при нормальной анатомии и размерах почечных артерий, а также при расчетной СКФ не менее 45 мл/мин/1,73 м² (I С класс рекомендаций) [242].

Позже были опубликованы неоднозначные результаты исследования Symplicity HTN-3, которые, по мнению экспертов, были вызваны существенными недостатками данного исследования. В ходе исследования воздействию подвергались преимущественно проксимальные отделы почечных артерий, среди исследуемой популяции значительную долю составили афроамериканцы, не учитывались и исходная комплаентность пациентов и недостаточный опыт оперирующих хирургов [168]. Однако, в настоящее время, учитывая рекомендации Европейского общества кардиологов 2018 года, оценка эффективности ренальной денервации вне клинических исследований затруднена и существуют сомнения относительно клинического значения данной процедуры [243].

В январе 2012 стартовал проспективный мультицентровой Глобальный Регистр (Medtronic RDN Global Registry), в который всего планируется включить 5 000 пациентов после проведения РД из 200 центров различных стран. Получены первые результаты наблюдения в течение 6 месяцев 998 пациентов, включавших 323 пациента с тяжелой гипертензией. Через 6 месяцев, изменения в офисных и 24-часовых значениях АДс были $-11,6 \pm 25,3$ и $18,0 \pm -6,6$ мм рт. ст. для всех больных ($p < 0,001$) и $-20,3 \pm 22,8$ и $-8,9 \pm 16,9$ мм рт. ст. для пациентов с тяжелой АГ ($p < 0,001$). Отмечался низкий уровень побочных эффектов. Через 6 месяцев после процедуры, был 1 новый стеноз почечной артерии более 70% и 5 случаев госпитализации по поводу гипертонического криза. Более выраженный эффект снижения АД наблюдался у пациентов с более высоким исходным давлением [93]. Также в ходе проведения данного исследования выявлено, что у пациентов с изолированной систолической АГ независимо от возраста наблюдался менее выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с пациентами с комбинированной АГ [166].

Кроме того, появилось большое количество публикаций о том, что РД оказывает не только мощный антигипертензивный эффект, но и имеет массу других положительных воздействий на течение многих патологий, в том числе кардиоренального континуума, в которых непосредственно принимает активное участие избыточная активация симпатической нервной системы. Существует мнение, что РД оказывает благоприятное воздействие на течение многих нарушений ритма, в том числе и жизнеугрожающих желудочковых аритмий, вызывает уменьшение частоты рецидивов фибрилляции предсердий при ее одномоментном проведении с РЧА устья легочных вен [160], приводит к уменьшению гипертрофии левого желудочка, объема левого предсердия и улучшению

его диастолической функции независимо от изменения уровня АД [35, 105]. Появились работы, в которых описаны случаи значимого уменьшения пациентов с альбуминурией по данным соотношения альбумин/креатинин мочи после проведения РД [45, 176]. В ряде пилотных исследований, было показано, что РД приводит к снижению инсулинорезистентности, улучшению ряда метаболических показателей [81, 85], улучшает результаты полисомнографии у пациентов с СОАС [86]. Также в некоторых исследованиях было доказано повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН, учитывая достаточно невысокое среднее АД у этих пациентов и отсутствие его выраженного снижения после проведения процедуры [173]. Существуют также многочисленные сообщения об уменьшении центрального аортального давления (ЦАД), кфСРПВ и общей сосудистой жесткости в течение 3, 6 и 12 месячного наблюдения после выполнения процедуры [84, 172], уменьшения активности РААС по данным измерений активности ренина плазмы, альдостерона крови и ангиотензина II исходно и через 2 недели после выполнения процедуры [210], улучшения эндотелиальной функции по данным маркеров воспаления и сосудистого ремоделирования в крови [36]. А совсем недавно S. Wei et al. в экспериментальном исследовании доказали уменьшение миокардиального и почечного фиброза у спонтанногипертензивных крыс как в результате проведения радиочастотной так и химической аблации почечных симпатических нервов, что еще раз доказывает уменьшение активности РААС и оксидативного стресса после проведения РД [151].

Тем не менее, несмотря на достаточно противоречивые результаты предыдущих исследований по выполнению РД при РАГ, в дальнейшем тактика и концепция проведения процедуры поменялась и еще в 2015 году возникла новая научная эра с изменениями интервенционного подхода, выбора пациентов, применение РД стало возможным в том числе и у пациентов с так называемой «умеренно-резистентной» гипертензией (АД в пределах 140-160/90 мм рт. ст. на фоне приема 3-х и более антигипертензивных перпаратов, включая диуретик). Были изобретены новые катетерные устройства, изменены их технические характеристики, которые позволили сделать процедуру более короткой, более эффективной и безопасной. В настоящее время завершен ряд пилотных рандомизированных контролируемых клинических испытаний с применением мультиэлектродных катетеров нового поколения Symplicity Spiral (Medtronic), включавшие проведение фальш-процедуры: SPYRAL HTN-OFF MED и SPYRAL HTN-

ON MED. В мультицентровом исследовании SPYRAL HTN-OFF MED, включавшем всего 80 пациентов, из которых 38 прошли процедуру РД и 42 пациента – фальш-процедуру, оценивалась эффективность процедуры без какой-либо дополнительной антигипертензивной терапии. По результатам данного исследования спустя 3 месяца наблюдения в группе РД фиксировалось значимое снижение как офисного АДс (-10,0 мм рт. ст., 95% ДИ от -15,1 до -4,9; $p=0,0004$), офисного АДд (-5,3 мм рт. ст., 95% ДИ от -7,8 до -2,7; $p=0,0002$), так и суточного АДс (-5,5 мм рт. ст., 95% ДИ от -9,1 до -2,0; $p=0,0031$) и суточного АДд (-4,8 мм рт. ст., 95% ДИ от -7,0 до -2,6; $p<0,0001$) по данным СМАД по сравнению с исходным уровнем. В группе фиктивного контроля значимых изменений не наблюдалось [219]. Аналогичные результаты были получены в исследовании SPYRAL HTN-ON MED, включавшее всего 467 пациентов с неконтролируемой АГ в возрасте от 20 до 80 лет со значениями АДс в пределах 150 до 180 мм рт. ст., и АДд выше 90 мм рт. ст., в котором изучение эффективности и безопасности процедуры РД происходило на фоне дополнительной антигипертензивной терапии. Первые результаты были получены у 80 пациентов спустя 6 месяцев наблюдения (из них 38 пациентам была выполнена РД, а 38 пациентам – фиктивная процедура), которые продемонстрировали стойкое и достаточно выраженное снижение как офисных значений АДс (-6,6 мм рт. ст., 95% ДИ от -12,4 до -0,9; $p=0,0250$), офисных значений АДд (-4,2 мм рт. ст., 95% ДИ от -7,7 до -0,7; $p=0,0190$), так и 24-часового АДс (-7,0 мм рт. ст., 95% ДИ от -12,0 до -2,0; $p=0,0059$), 24-часового АДд (-4,3 мм рт. ст., 95% ДИ от -7,8 до -0,8; $p=0,0174$) [110].

Совсем недавно были опубликованы результаты крупного международного проспективного шарм-контролируемого одинарного слепого контролируемого исследования SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, включавшего 331 пациента без антигипертензивной терапии или на фоне ее временной отмены из 50 научных исследовательских центров различных стран Австралии, Европы и США. Пациенты были случайно распределены и 166 из них была проведена РД, а 165 пациентам выполнена фальш-процедура. Первые пилотные результаты были получены спустя 3 месяца наблюдения: разница в лечении между двумя группами для 24-часового АДс составляла -3,9 мм рт.ст. (байесовский 95% ДИ от -6,2 до -1,6), а для офисного АДс разница составляла -6,5 мм рт.ст. (байесовский 95% ДИ от -9,6 до -3,5). Также в течение 3 месяцев не было серьезных нежелательных явлений, связанных с устройством или процедурой [38].

Таким образом, вышеописанные исследования с использованием новейших катетерных систем, в том числе исследование SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, продемонстрировали превосходство радиочастотной абляции почечных симпатических нервов по сравнению с фиктивной процедурой для безопасного снижения уровня АД в отсутствие антигипертензивных препаратов. Кроме того, с получением данных результатов исследований становится понятным, что РД выходит за рамки ее применения только у пациентов с резистентной АГ и исследования на данную тему продолжаются.

Однако главным опасением при применении РД являлось и сохраняется в настоящее время ее влияние в том числе и на функцию почек. В уже известных исследованиях Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2 диагностически значимого снижения функции почек по данным СКФ, измеренной по креатинину крови, выявлено не было, по крайней мере в течение 3 лет наблюдения [116].

F. Mahfoud et al. провели отдельное исследование, включавшее 88 пациентов, прошедших процедуру РД и 12 человек группы контроля, которое более подробно осветило состояние функции почек и почечную гемодинамику у данной категории больных. Следует отметить, что в данном исследовании авторы впервые используют в качестве оценки функции почек СКФ, измеренную по уровню цистатина С крови, а также индексы внутрипочечного сопротивления при ультразвуковом исследовании внутрипочечной гемодинамики. Спустя 3 и 6 месяцев наблюдения результаты продемонстрировали снижение ИР почечных артерий с исходных значений $0,691 \pm 0,01$ до $0,674 \pm 0,01$ и $0,670 \pm 0,01$ ($p=0,037/0,017$), соответственно. Интерес представляет и тот факт, что уровень цистатина С, СКФ, экскреция альбумина с мочой после выполнения процедуры существенно не изменились, а количество пациентов с альбуминурией уменьшилось [176].

Если до недавнего времени одним из критериев включения в исследования по РД была нормальная функция почек и неизмененные почечные артерии, то на сегодняшний день процедура успешно выполняется у пациентов с уже существующей ХБП. Опасность проведения данной процедуры у таких пациентов состояла как в выполнении самой денервации почечной артерии, так и риске развития рентгеноконтрастной нефропатии, существенно возрастающем при исходно сниженной СКФ. С одной стороны, учитывая существенное влияние активации симпатической нервной системы и РААС на возникновение и течение ХБП, можно предположить, что сама по себе ХБП может стать

в перспективе показанием к проведению РД. С другой стороны, уменьшение симпатической иннервации почки может стать следствием еще большего снижения почечного кровотока, уменьшения перфузии почечной ткани, развития ишемической болезни почек, хронической почечной недостаточности, а в дальнейшем снижение толерантности к снижению АД (отсутствие адекватного ответа почки в ответ на низкое АД), также приводящее к снижению почечной перфузии и развитию почечной недостаточности.

Недавно полученные результаты исследований свидетельствуют об успешном выполнении РД у пациентов с ХБП С3 и С4 стадии, в том числе и с использованием более ранних маркеров поражения почек. Так O. Dörr et al. получили результаты наблюдений за 64 пациентами после проведения РД, среди которых у 8 пациентов СКФ составляла менее 45 мл/мин/1,73 м². Результаты данной работы продемонстрировали неизменные концентрации как стандартных (креатинин, СКФ), так и новых маркеров поражения почек (цистатин С, NGAL и KIM-1) в сыворотке крови в ранний (24 и 48 часов после операции) и поздний послеоперационный период (через 3 месяца) [124, 181]. В другом альтернативном исследовании, включавшем 15 пациентов с ХБП С3-С4 стадии, у которых несмотря на прием более 5 антигипертензивных препаратов сохранялся средний уровень АД в пределах 174±22/91±16 мм рт. ст., спустя 1 год наблюдения снижение АД составило -33/-19 мм рт. ст. Аналогичные результаты были получены у пациентов с нормальной функцией почек. Примечательно, что на протяжении первого полугодия наблюдения у пациентов ХБП С3-С4 стадии не отмечалось значимого изменения значений СКФ, уровней креатинина и цистатина С крови (31,2±8,9 против 29,04±7,3 мл/мин/1,73 м² (p=0,22); 186,7±57,3 против 217,4±60,0 мкмоль/л (p=0,28); 2,14±0,15 против 1,99±0,67 мг/л (p=0,74), соответственно), при этом наблюдалось улучшение суточного ритма АД по данным СМАД и тенденция к уменьшению альбуминурии [174]. Важно, что в ряде исследований продемонстрировано замедление дальнейшего прогрессирования течения ХБП: Ott et al. отметили улучшение СКФ на 1,5±10 мл/мин/1,73 м² (p=0,009) после выполнения РД у 27 пациентов с ХБП С3-С4 стадии [175]. Существуют также результаты значимого уменьшения активности симпатической нервной системы, массы миокарда левого желудочка и снижения АД в течение 12 месяцев наблюдения после успешного проведения РД в том числе и у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [89].

Кроме того, известно, что достаточно часто после проведения стентирования почечных артерий в результате их значимого атеросклеротического поражения, АД у таких пациентов остается неконтролируемым. В литературе встречаются многочисленные данные проведения РД у пациентов после стентирования почечных артерий. Y. Vausback et al. отметили значительное снижение офисных и среднесуточных показателей АД через 3,6 и 12 месяцев после проведения процедуры у 10 человек с одно- или двусторонним стентированием почечных артерий. В течение 12 месяцев наблюдения у данных пациентов не было отмечено рестеноза, диссекции или аневризмы почечных артерий, а показатели функции почек – креатинин, цистатин С и СКФ оставались неизменными. Экскреция альбумина с мочой уменьшилась у 4 из 10 пролеченных пациентов. Показатели индексов внутрпочечного сопротивления уменьшились, но не в стентированных почечных артериях [170]. Таким образом, накопленные на сегодняшний день клинические данные свидетельствуют в пользу безопасности применения РД в отношении функции почек, по крайней мере, при краткосрочном наблюдении.

Но стоит отметить, что все имеющиеся на сегодняшний день клинические данные, свидетельствующие в пользу безопасности проведения процедуры в отношении функции почек и использующие более современные маркеры поражения почек, охватывали в основном краткосрочный период наблюдения (3 месяца после проведения процедуры). Кроме того, не проводилось исследование данных маркеров в образцах мочи, что является более специфичным методом выявления маркеров повреждения канальцевого аппарата почек. И самое главное, ни в одной работе не проводился мониторинг изменения функции почек после РД в зависимости от исходного состояния почек и степени снижения уровня АД с использованием новых структурно-функциональных маркеров. Известно, что больные РАГ характеризуются выраженным поражением органов-мишеней и при резком или агрессивном снижении уровня АД, которое иногда встречается у этих больных после проведения РД, не исключен риск возникновения гипоперфузии органов, в том числе и почек, что может лежать в основе возникновения так называемого феномена J-образной кривой, особенно в свете последних данных, продемонстрировавших неблагоприятное влияние выраженного снижения уровня АД на их функцию [25, 76]. Можно предположить, что использование более ранних биомаркеров и структурно-функциональных показателей позволит лучше оценить безопасность процедуры РД в зависимости как от исходного состояния почек, так и от степени снижения уровня АД

после операции в том числе в более долгосрочном периоде наблюдения и, возможно, выделить группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования (схема)

В соответствии с поставленными целью и задачами было спланировано открытое, когортное, проспективное исследование, которое проводилось в два этапа (рисунок 1).

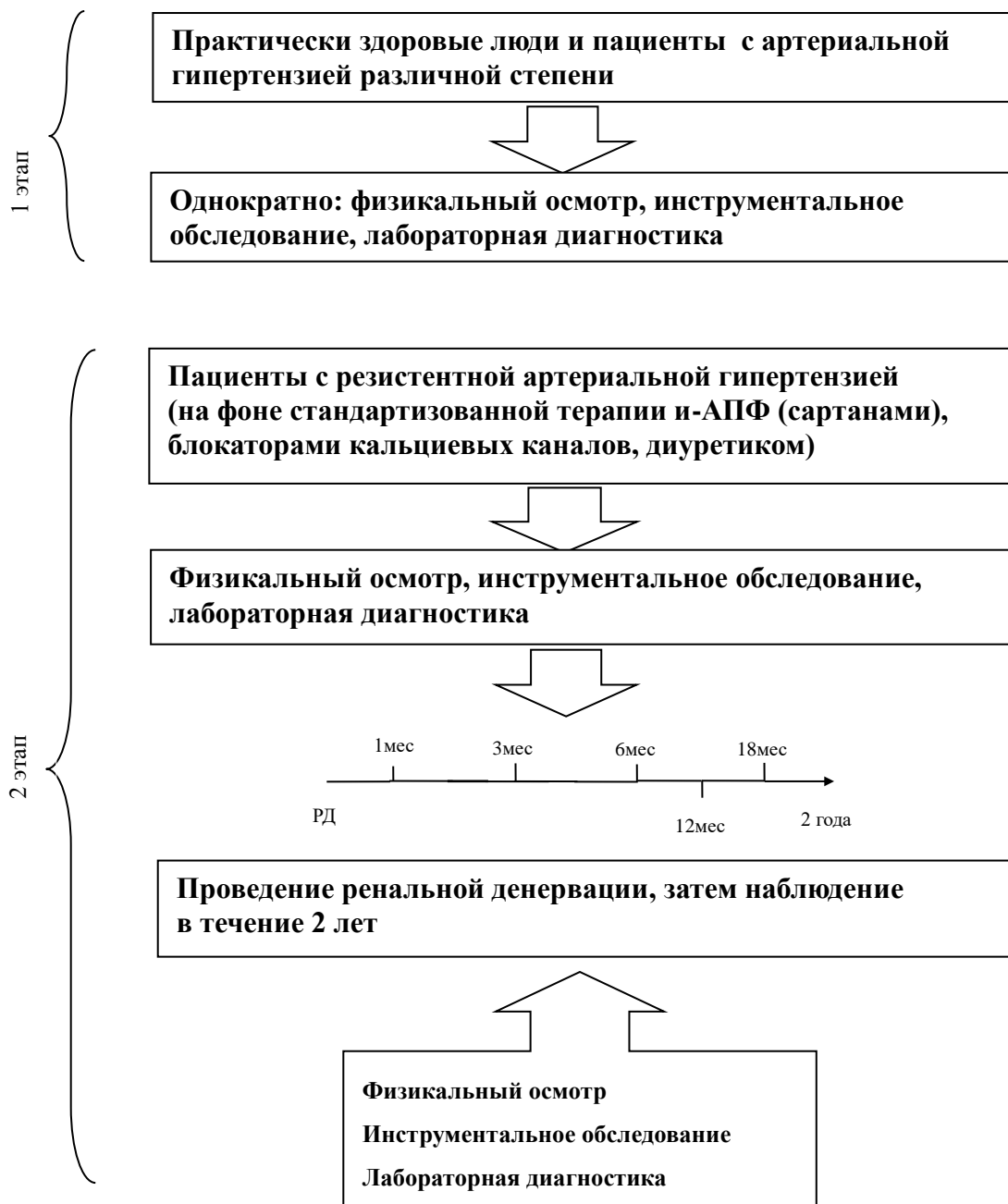


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика больных и дизайн исследования (описание)

В исследование было включено всего 126 человек в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст $50,3 \pm 13,9$ лет). Группу пациентов с АГ составили 92 человека (73%), из них 46 мужчин и 46 женщин, впервые обратившихся на амбулаторный прием в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» за период с 2012 по 2015 годы по поводу наличия у них неконтролируемой АГ. Средний возраст пациентов с АГ составил $50,7 \pm 12,2$ лет. Группу контроля составили практически здоровые лица в количестве 34 человек (27%), из них 16 мужчин и 18 женщин, сопоставимых по полу, возрасту и антропометрическим параметрам группе пациентов с АГ, с отсутствием повышения АД, каких-либо других заболеваний, в том числе и почек в анамнезе и по данным стандартных методов обследования. Средний возраст пациентов группы контроля составил $49,9 \pm 11,4$ лет.

У 25 пациентов из 92 всех пациентов с АГ (27,2%) по результатам обследования и проверки приверженности к лечению было подтверждено наличие истинной резистентности к антигипертензивной терапии. Все пациенты с подтвержденной истинной резистентностью рассматривались как кандидаты на проведение процедуры РЧА почечных симпатических нервов, из них согласились на проведение процедуры и были прооперированы 22 человека (из них 9 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст пациентов составил $56,1 \pm 10,2$ лет, возраст мужчин – $52,8 \pm 13,3$ лет, возраст женщин – $58,4 \pm 7,0$ 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 артериальной гипертензии.
3. Возможность отмены антигипертензивных препаратов (в особенности влияющих на РААС) на срок до 14 дней.
4. Отсутствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, которая могла бы оказать влияние на исследуемые параметры: тяжелых клапанных пороков сердца, некоронарогенных заболеваний сердца, ИБС (стенокардии напряжения, безболевого ишемии миокарда, инфаркта миокарда в анамнезе менее 6 мес до начала исследования, хронической сердечной недостаточности III-IV ф.к. по NYHA, фибрилляции предсердий и других гемодинамически значимых нарушения ритма).

5. Отсутствие заболеваний почек в анамнезе и по данным стандартных методов обследования: мочекаменной болезни, аномалии развития органов мочевыделительной системы, стеноза или эмболии почечных артерий в анамнезе, гломерулонефритов, предшествующей нефрэктомии, приема нефротоксических препаратов, регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.
6. Отсутствие заболеваний мочеполовой системы: выраженной гиперплазии предстательной железы с признаками обструкции, острых воспалительных заболеваний мочеполовой системы и часто рецидивирующих хронических.
7. Отсутствие больших хирургических вмешательств, обширных травм, тяжёлых инфекций, острого нарушения мозгового кровообращения и других острых состояний в течение 1 года до включения в исследование.
8. Отсутствие сопутствующей патологии (сахарный диабет 1 и 2 типа, гипо- или гипертиреоза, выраженного ожирения с ИМТ >40 кг/м², печёночной недостаточности или более чем 3-кратного повышения печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, злоупотребление алкоголем, беременности, лактации).
9. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для пациентов с РАГ были разработаны дополнительные критерии включения/исключения из исследования для проведения оперативного вмешательства – РЧА почечных симпатических нервов:

Критериями включения в исследование являлись:

- Стабильное повышение АД $\geq 160/100$ мм рт. ст., несмотря на ежедневный регулярный прием трех или более антигипертензивных препаратов, включая один диуретический препарат.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

- Анатомические особенности почечных сосудов: диаметр почечных артерий менее 4 мм (при удвоении почечной артерии решение принималось индивидуально).
- Выраженное нарушение функции почек (исходное снижение СКФ менее 45 мл/мин/1,73м²).

Сравнение группы пациентов с различной степенью АГ и группы контроля представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика основной и контрольной группы пациентов, включенных в исследование

Показатели	Группа контроля n=34	Группа пациентов с АГ различной степени n=92	Значение p
Средний возраст, годы	49,9±11,4	50,7±12,2	p>0,05
Пол (м/ж), количество	16/18	46/46	–
Рост, м	1,60±0,06	1,70±0,01	p>0,05
Вес, кг	84,5±16,5	87,5±14,6	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	29,8±5,9	30,1±4,9	p>0,05
Объем талии (ОТ), см	96,1±15,0	98,0±16,8	p>0,05
Объем бедер (ОБ), см	106,1±12,3	108,2±8,7	p>0,05
Соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), см	0,89±0,11	0,90±0,13	p>0,05
Длительность АГ, лет	–	10,4±9,3	–
АДс, «офисное», мм рт. ст.	113,8±11,0	140,4±23,2	p<0,0001
АДд, «офисное», мм рт. ст.	68,0±7,3	88,5±17,0	p=0,001
АДп, «офисное», мм рт. ст.	45,8±5,9	51,8±15,6	p=0,01
ЧСС, «офисные значения», уд/мин	68,2±7,0	72,5±12,1	p>0,05

Сравнение антропометрических данных, показателей «офисных» АДс и диастолического артериального давления (АДд) у мужчин и женщин группы пациентов с АГ представлено в таблице 2.

В группе пациентов с АГ мужчины оказались значимо моложе женщин и при этом с более высокими значениями «офисных» измерений АДс и АДд, а также с более высоким показателем индекса ОТ/ОБ, что свидетельствует в пользу преобладания андроида типа ожирения у мужчин. По росту, ИМТ, ОБ, длительности АГ, уровню «офисного» АДп и ЧСС значимых различий между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Таблица 2 – Характеристика мужчин и женщин с артериальной гипертензией

Показатели	Мужчины n=46	Женщины n=46	Значение p
Средний возраст, лет	46,3±13,4	55,2±8,9	p<0,0001
Рост, м	1,7±0,07	1,6±0,06	p<0,0001
Вес, кг	94,7±16,9	80,4±13,9	p<0,0001
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,7	31,0±5,2	p>0,05
ОТ, см	103,2±12,4	95,1±17,8	p=0,001
ОБ, см	106,4±7,5	109,6±8,8	p>0,05
ОТ/ОБ,	0,96±0,07	0,86±0,14	p<0,0001
Длительность АГ, лет	11,3±10,2	15,8±11,4	p>0,05
АДс, «офисное», мм рт. ст.	151,6±27,5	141,7±24,1	p>0,05
АДд, «офисное», мм рт. ст.	95,3±22,0	86,5±13,2	p=0,02
АДп, «офисное», мм рт. ст.	56,3±14,2	55,1±19,7	p>0,05
ЧСС, «офисные значения», уд/мин	75,3±12,2	71,4±11,0	p>0,05

Общая характеристика группы пациентов с РАГ, прошедших процедуру ренальной денервации представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика пациентов, перенесших радиочастотную абляцию почечных симпатических нервов

Показатели	Пациенты с РАГ, перенесшие оперативное вмешательство n=22
Средний возраст, годы	56,5 (27;65)
Пол (м/ж), количество	9/13
Рост, м	1,6 (1,5;1,9)
Вес, кг	80 (63,9;137)
ОТ, см	98 (86-120)
ОБ, см	105,5 (98,5-122)

Продолжение таблицы 3

Показатели	Пациенты с РАГ, перенесшие оперативное вмешательство n=22
ОТ/ОБ,	0,91 (0,8-1,1)
ИМТ, кг/м ²	29,9 (25,0;35,5)
Длительность АГ, годы	21 (5;50)
АД, «офисное», мм рт. ст.	159,0 (143;221)/103 (91;138)
24АД, мм рт. ст.	160,0 (147;192)/101,5 (92;125)
ЦАД, мм рт. ст.	151,0 (134;193)/95,5 (72;137)
Креатинин, мкмоль/л	73,0 (50;149)
СКФ_СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	90,5 (47;106)
Доля пациентов с ХБП С3а стадии, %	13,6
Уровень ренина плазмы крови, пг/мл	1,89 (0,51-356,9)
Альдостерон, пг/мл	147,7 (10,0-706,5)
АРС	24,6 (0,27-579,8)
Количество препаратов, шт	4,4±1,1

Примечание – Значения представлены в виде медианы с указанием минимального максимального значений.

2.3 Методы исследования

Перед включением в исследование на амбулаторном приеме анализировались паспортные данные пациентов, проводился сбор анамнеза, медицинской документации, подтверждающей отсутствие сопутствующей патологии. При необходимости проводилось исключение возможных причин вторичной АГ (анализ крови на уровень кортизола, ренина и альдостерона с определением альдостерон-ренинового соотношения (АРС), анализ суточной мочи на метанефрины, выполнение УЗДГ почечных артерий

с оценкой наличия стенозов или аномалий строения почечных артерий, при необходимости – компьютерная томография органов брюшной полости для исключения наличия объемных образований надпочечников. Пациентам с РАГ, которым планировалось проведение оперативного вмешательства – РЧА почечных симпатических нервов, также дополнительно выполнялась мультиспиральная компьютерная томография почечных артерий в сосудистом режиме для подтверждения соответствия пациентов анатомическим критериям проведения процедуры.

Далее при включении в исследование всем пациентам, получавшим препараты, влияющие на РААС, терапия отменялась за 14 дней до проведения планируемых исследований (период «отмыва»). В среднем продолжительность отмены терапии, с учетом периода «отмыва» и времени необходимого для проведения исследований, составила от 10 до 14 дней. У пациентов с РАГ отменялись препараты, влияющие на РААС, антагонисты альдостерона за 14 дней до проведения планируемых исследований, с заменой данных препаратов на альфа-адреноблокаторы, агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов при отсутствии противопоказаний к их применению, с последующей стандартизацией терапии после выполнения оперативного вмешательства с обязательным включением препаратов из группы ингибиторов АПФ/сартанов, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, диуретиков.

В ходе первого этапа исследования исходно всем пациентам, включенным в исследование, выполнялись: общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей; измерение клинического АД; СМАД; определение биохимических показателей [креатинина крови, расчетной СКФ по уровню креатинина крови и формулам MDRD, Кокрофта-Голта и СКD-EPI, альбуминурии, прямой концентрации ренина крови, уровня альдостерона крови, сывороточных маркеров повреждения почек (цистатин С), маркеров повреждения почек в моче (L-FABP, KIM-1, NGAL), расчетной СКФ по уровню цистатина С и цистатина С и креатинина крови и формуле СКD-EPI]; расчет ЦАД и определение кфСРПВ; определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ); измерение ИРГ как показателя эндотелиальной функции; УЗДГ с измерением показателей внутрпочечного кровотока. Пациентам с РАГ дополнительно проводилась оценка психического статуса по шкале MMSE и оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

Далее в ходе второго этапа исследования пациентам с РАГ, прошедшим процедуру РЧА симпатических нервов почек, на повторных визитах выполнялись: общеклиническое обследование с измерением антропометрических показателей; оценка психического статуса по шкале MMSE и оценка качества жизни по опроснику EQ-5D; измерение клинического АД; СМАД; определение биохимических показателей [креатинина крови, расчетной СКФ по уровню креатинина крови и формулам MDRD, Кокрофта-Голта и СКD-EPI, альбуминурии, прямой концентрации ренина крови, уровня альдостерона крови, сывороточных маркеров повреждения почек (цистатин С), маркеров повреждения почек в моче (L-FABP, KIM-1, NGAL), расчетной СКФ по уровню цистатина С и цистатина С и креатинина крови и формуле СКD-EPI]; расчет ЦАД и определение кфСРПФ; определение ЛПИ; измерение ИРГ как показателя эндотелиальной функции; дуплексное сканирование почечных артерий с измерением показателей внутрпочечного кровотока через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после операции.

2.3.1 Антропометрическое обследование

Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет ИМТ по формуле A. Quetelet, как отношение массы тела к росту в метрах возведенному в квадрат. Нормальной массой тела считались значения ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², избыточной массой тела – значения от 25 до 29,9 кг/м², а ожирением – значения ИМТ более 30 кг/м². Проводилось измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) стандартными методами с определением отношения ОТ/ОБ. Определение ОТ проводилось в положении стоя в конце выдоха с помощью сантиметровой ленты с регулируемым натяжением. При измерении лента проходила через самую глубокую выемку изгиба поясничного отдела позвоночника сзади и через пупок спереди, строго горизонтально, параллельно полу. При измерении ОБ лента располагалась горизонтально в самой широкой части бедер по наиболее выступающим точкам живота спереди и ягодиц сзади. При повышении показателя ОТ/ОБ более 0,85 у женщин и более 1,0 у мужчин ожирение расценивалось как андройдное (центральное, абдоминальное), в остальных случаях как гиноидное (периферическое, глутеофemorальное).

2.3.2 Измерение артериального давления и пульса

ЧСС оценивалась при аускультации, подсчет проводился за 30 секунд и умноженной на 2. При первом визите измерение АД сначала проводилось при помощи сфигмоманометра Omron M3 Expert (Япония) на обеих руках, при наличии различий в дальнейшем ориентировались на показания на руке с более высоким уровнем АД. Измерение проводилось в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013 года: в положении сидя после 3-5-минутного отдыха, три раза с интервалом в 1-2 минуты, с использованием манжет соответствующего размера в зависимости от окружности плеча, затем вычислялось среднее АД двух последних измерений.

2.3.3 Суточное мониторирование артериального давления

СМАД выполнялось с использованием приборов SpaceLabs («SpaceLabs Medical», США) в соответствии с рекомендациями IV Международной конференции по амбулаторному мониторингованию АД [17], а также с «Методическими рекомендациями 96/234», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации 06.12.1996 [4] на фоне отмены антигипертензивной терапии, влияющей на РААС.

В основе данного метода используется осциллометрический метод, обеспечивающий устойчивость к внешним шумовым нагрузкам, возможность регистрации АД в случаях выраженного «аускультативного» провала, «бесконечного тона», слабых тонах Короткова, независимость значений АД от перемещений манжеты вдоль руки.

Регистрация АД проводилась в дневные часы (с 08:00 до 22:00) с интервалом 15 минут и в ночные часы (с 22:00 до 08:00) – с интервалом в 30 минут. Пациентам было рекомендовано ведение дневника для коррекции периодов бодрствования и сна. Предварительно проводилось измерение окружности плеча пациента, в соответствии с которой подбиралась манжета соответствующего размера. Манжета накладывалась на плечо недоминирующей руки (у правшей – на левую, у левшей – на правую). После фиксации манжеты и включения прибора проводилось контрольное измерение уровня

АД. При мониторинговании АД в случае ошибочного измерения АД, вызванного слабым сигналом осцилляций, напряжением руки с манжетой в момент измерения, двигательными артефактами, различными помехами, прибором производился автоматический повтор измерения АД. Пациент также мог при нажатии специальной кнопки на приборе выполнить самостоятельное измерение уровня АД. За сутки фиксировалось в среднем около 80 измерений АД и ЧСС, которые сохранялись в памяти прибора и на следующий день с помощью специальной программы переносились в персональный компьютер. Включение полученных результатов в анализ проводилось, если не менее 70% измерений были выполнены без ошибок и если длительность исследования составляла не менее 24 часов. Непосредственно перед выполнением первого измерения и перед завершением СМАД врачом выполнялись контрольные измерения для сопоставления данных. При различии АДс более чем на 10 мм рт. ст. и АДд более чем на 5 мм рт. ст. данные не учитывались.

При просмотре всех измерений в случае разницы между двумя ближайшими измерениями более 50 мм рт. ст. для АДс и 40 мм рт. ст. для АДд, результаты данного измерения не включались в анализ.

При анализе результатов СМАД оценивались следующие показатели: средние показатели АД, индексы нагрузки давлением, показатели суточного ритма АД. Расчет средних величин АД проводилось по формуле с использованием среднеарифметических значений АД:

$$\text{Среднесуточное АД} = 1/n \times (\text{АД1} + \text{АД2} + \text{АД3} + \dots \text{АДn}), \quad (1)$$

где n – общее число измерений;

АД n – значение АД при n -м измерении.

Аналогичные формулы использовались и для других временных интервалов. Для количественной оценки индекса «нагрузки давлением» учитывался процент превышения заданных пределов АД 140/90 мм рт. ст. для дневных часов и 120/80 мм рт. ст. для ночных часов соответственно, а для оценки индекса времени – процент времени, в течение которого величины АД превышали указанный уровень)

Индекс ночного снижения АД (ИНСАД), применяемый для анализа суточного ритма, рассчитывался по формуле:

$$\text{ИНСАД} = [(\text{среднедневное АД} - \text{средноночное АД}) / \text{среднедневное АД}] \times 100\%, \quad (2)$$

На основании данных об ИНСАД существует 4 различных типа суточного профиля АД:

1. Суточный профиль «dipper» характеризует нормальное снижение АД в ночное время (суточный индекс в пределах от 10 до 19,9%).
2. Суточный профиль «overdipper» характеризует избыточное снижение АД во время сна (суточный индекс, превышающий 20%).
3. Суточный профиль «non-dipper» соответствует недостаточному снижению уровня АД в ночные часы (значения индекса в пределах от 0 до 9,9%).
4. Суточный профиль «night peaker» соответствует повышенному уровню АД в ночное время (суточный индекс менее 0%).

Применялся и альтернативный способ оценки суточного профиля, рассчитываемого как отношение среднего АД в ночные часы к среднему АД в дневные часы. Значение показателя 0,9 и выше соответствовало профилю «non-dipper», а значения менее 0,8 – профилю «dipper». В работе применялась оценка суточного профиля отдельно для АДс и АДд, но также применялась суммарная оценка, при которой пациент был отнесен к одной из категорий суточного профиля, соответствующей худшей категории либо по АДс, либо по АДд.

Для оценки вариабельности АД рассчитывалось среднее квадратичное отклонение средних значений АД. Вариабельность для АДс и АДд в норме не превышает 15 и 13 мм рт. ст. в дневные часы и 14 и 11 мм рт. ст. в ночные часы соответственно [4]. Пациенты относились к группе повышенной вариабельности АД при превышении хотя бы одного из четырех заданных значений [7].

2.3.4 Исследование эндотелиальной функции

Количественная оценка эндотелиально-опосредованных изменений в васкулярном тоне проводилась с помощью специального компьютеризированного устройства EndoPat 2000 (компания «Itamar Medical Ltd», Израиль). В его основе лежит изменение объема пальцевой пульсации на кончике пальца руки (сигнал периферического артериального тонуса (РАТ)), которое используется в клинических условиях путем измерения

постишемической васкулярной реактивности на окклюзию кровотока предплечья. Устройство состоит из настольного корпуса и двух независимых датчиков, соединенных с прибором пневмоэлектрическими трубками и пенопластовыми держателями пальцев. Настольный корпус системы соединяется с компьютером, в котором установлена специальная программа управления системой РАТ, и оснащен двумя наружными переключателями для надувания и выпуска воздуха из датчиков, что можно также производить с помощью компьютерной программы. Непосредственно сама процедура проводилась в тихом помещении, с приглушенным светом, с комфортной температурой воздуха (21-24° С), в положении пациента лежа. За 5 минут до исследования пациенту измерялось АД на плечевой артерии контрольной руки, а также вес и рост, данные заносились в специальное поле в системе. Затем на указательные пальцы обеих рук (при отсутствии на них повреждений) накладывались датчики, создающие постоянное давление (заданное давление 50 мм рт. ст.) на дистальные две трети пальцев, включая их кончики, путем нагнетания в них воздуха через пневмоэлектрические трубки. Пациент в это время находился в положении лежа, руки лежали на специальных подставках, примерно на уровне сердца. На плечевую часть левой руки накладывалась манжета для измерения кровяного давления. Перед началом исследования регистрировалось и вводилось в систему АД на плечевой артерии, рост и вес пациента. Процедура заключалась в 5-минутной начальной записи пульсации сосудов, 5-минутной записи в состоянии окклюзии тока крови путем нагнетания воздуха в манжету не менее 60 мм рт. ст. выше АДс и не менее 200 мм рт. ст. и 5-минутной записи после быстрого выпуска воздуха из манжеты. Предполагаемой реакцией являлось постокклюзивное увеличение амплитуды сигнала периферического артериального тонуса. Отсчет периферического артериального тонуса производился автоматически с помощью программного обеспечения системы и рассчитывался как соотношение между пост- и предокклюзивным средним значением сигнала с поправкой на изменения в системе и исходный уровень.

При анализе результатов измерения ЭД учитывался и анализировался показатель индекс реактивной гиперемии (ИРГ или RHI).

ИРГ – это отношение между сигналами периферического артериального тонуса до и после окклюзивного периода с поправкой на исходный васкулярный тонус сдавленной руки.

При оценке эндотелиальной функции за нижнюю границу нормы ИРГ при нормальной эндотелиальной функции было выбрано значение 1,67, которое было определено P.O. Vonetti et al. при сравнении метода EndoPAT с катетеризацией коронарных артерий, которая является стандартом определения ЭД. Индекс меньше 1,67 говорит о наличии ЭД, индекс от 1,67 до 2 является серой зоной, которая свидетельствует о том, что повреждения эндотелия нет, но рекомендуется принять превентивные меры, направленные на улучшение эндотелиальной функции сосудов. ИРГ больше 2 обозначает отсутствие ЭД. При использовании границы нормы ИРГ в 1,67 чувствительность EndoPAT составляет 82%, а специфичность 77% [147].

2.3.5 Измерение лодыжечно-плечевого индекса

Измерение ЛПИ проводилось при помощи сфигмоманометра VaSera VS-1500N (компания «Fukuda Denshi Co., Ltd», Япония). Аппарат неинвазивно измеряет АД на плечах и голенях одновременно, что дает возможность исследовать степень нарушения кровотока в сосудах нижних конечностях пациента. Исследование проводилось в спокойной обстановке, после 20-минутного отдыха, в тихом помещении, при температуре окружающего воздуха от 21 до 24° С. Перед исследованием на электронной панели прибора вводились идентификационные данные пациента, пол, возраст, рост, масса тела. Затем в положении пациента лежа накладывались манжеты для неинвазивного измерения АД, соединенные с воздуховодами и прибором. Манжета с красной маркировкой накладывалась на правое плечо, манжета с желтой маркировкой – на левое плечо, с зеленой маркировкой – на левую голень, с черной маркировкой – на правую голень. Манжета на плечо накладывалась таким образом, чтобы ее центр (место соединения с воздуховодом) был над центром внутренней поверхности плеча, а нижний край – непосредственно над локтем. Манжета на голень накладывалась таким образом, чтобы ее нижний край был на 1 см выше лодыжки, а стрелка на манжете – над внутренней лодыжкой. Для получения стабильной пульсовой волны под пятки пациента подкладывались специальные подушки таким образом, чтобы манжета не касалась поверхности кушетки. Одновременно при помощи специального датчика, установленного

в область второго межреберья справа проводилась запись фонокардиограммы, а при помощи датчиков стандартных отведений – запись электрокардиограммы.

При анализе результатов измерения учитывались следующие показатели: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

ЛПИ – это отношение АДс на голени к АДс на плечах. Рассчитывался ЛПИ справа и слева по следующим формулам:

$$\text{ЛПИ справа} = \text{АДс на правой голени} / \text{АД на плечах}, \quad (3)$$

$$\text{ЛПИ слева} = \text{АДс на левой голени} / \text{АД на плечах}, \quad (4)$$

Если разница в уровне АДс на правом и левом плече составляла более 10 мм рт.ст., то учитывалось давление на том плече, где оно выше; если разница в уровне АДс на правом и левом плече составляла менее 10 мм рт. ст., то учитывалось среднее давление между левым и правым плечом.

Результаты тестирования прибора соответствовали стандартам АСС/АНА 2005 года.

2.3.6 Определение центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны

Оценка ЦАД и кфСРПВ проводилась с помощью прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия, Сидней) методом аппланационной тонометрии. Система SphygmoCor представляет собой компьютеризированный диагностический прибор, имеющий высокоточный аппланационный тонометр для регистрации форм пульсовой волны на различных участках артерий, электроды для регистрации ЭКГ во II стандартном отведении. В основе метода определения ЦАД лежит контурный анализ пульсовой волны на лучевой артерии, использующий генерализованную функцию преобразования, который позволяет воспроизвести форму центральной пульсовой волны в аорте. Исследование проводилось в положении пациента сидя. С целью калибровки центрального давления пациенту до начала исследования измерялось АД на плече с помощью автоматического сфигмоманометра Omron M3 Expert (Япония) после 10-

минутного отдыха пациента. Идентификационные данные, дата рождения, вес, рост, показатели АД на плече заносились в программу компьютера до начала исследования. Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии осуществлялась апланационным тонометром в течение примерно 10 секунд, после получения постоянной формы волны давления. Центральная пульсовая волна в аорте рассчитывалась автоматически программным обеспечением прибора с использованием обратной генерализованной функции преобразования.

Для анализа использовались следующие показатели:

- ЦАДс – центральное систолическое аортальное давление;
- ЦАДд – центральное диастолическое аортальное давление;
- ЦАДср – среднее (центральное) аортальное давление;
- УД (или AP) – увеличение давления или давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн, разница между вторым и первым систолическими пиками, P2-P1);
- ИА – индекс аугментации. ИА определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны, выраженное в процентах по отношению к пульсовому давлению в аорте.

$$\text{ИА} = (\text{AP}/\text{PP}) \times 100\% \text{ или } (\text{B}-\text{A})/\text{ПД} \times 100\%, \quad (5)$$

где AP (прирост ЦАД) – увеличение давления или давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн);

PP – амплитуда пульсовой волны (рисунок 2).

В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, и ИА отрицательный. В случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, и величина ИА становится положительной. Чем меньше значения ИА, тем лучше.

- ИА75ЧСС – индекс аугментации с поправкой на ЧСС 75 уд/мин, так как ИА сильно варьирует в зависимости от ЧСС;
- ЦАДп – центральное пульсовое давление.

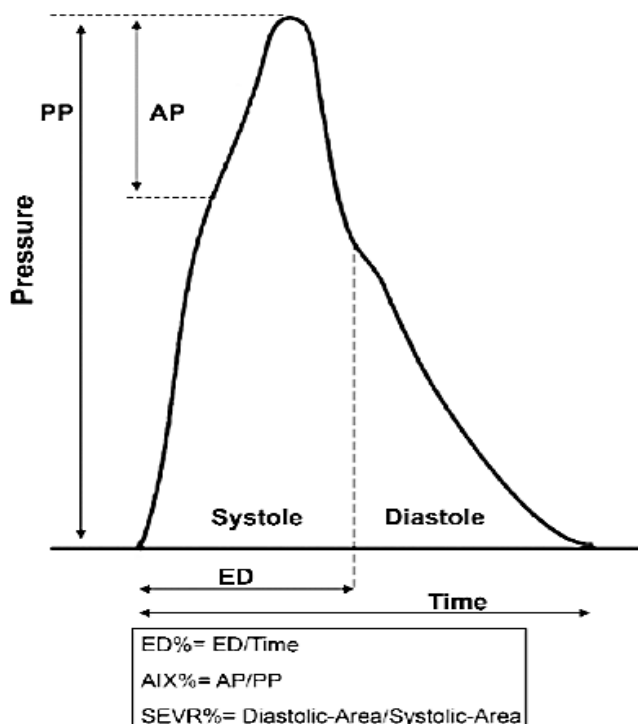


Figure 1 Cardiovascular indices derived from arterial pulse wave.

Рисунок 2 – Индикаторы сердечно-сосудистой жесткости (Crilly M. et al., 2007).

После регистрации ЦАД пациенту определялась кфСРПВ для оценки жесткости сосудистой стенки. Для этого в положении лежа при помощи сантиметровой ленты измерялось расстояние от яремной ямки до дистального участка измерения (места пульсации бедренной артерии) и от яремной ямки до проксимального участка измерения (места пульсации сонной артерии) на одноименной стороне. Данные вносились в систему, которая автоматически определяла то расстояние, на котором определялась кфСРПВ (между точкой пульсации сонной артерии и точкой пульсации бедренной артерии). На переднюю поверхность грудной клетки накладывались 3 электрода для записи электрокардиограммы во II стандартном отведении: красный электрод – на область мечевидного отростка, белый – под яремной ямкой, черный – под левой грудной мышцей. Пульсовые волны регистрировались последовательно аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и с коротким временным промежутком на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. кфСРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого

системой автоматически определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации.

кфСРПВ рассчитывалась по формуле:

$$\text{кфСРПВ} = D/\Delta t, \quad (6)$$

где D – расстояние (в метрах), которое проходит пульсовая волна между двумя точками регистрации (сонной и бедренной артериями);

Δt – время прохождения волной этого расстояния (в секундах).

Пороговым значением для выявления повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений признана величина $\text{кфСРПВ} > 10$ м/с. Величина стандартного отклонения должна быть не более 10% от показателя кфСРПВ (0-10). Пациенты, у которых величина стандартного отклонения составляла более 10, не включались в исследование.

2.3.7 Ультразвуковая доплерография почечных артерий

УЗДГ почек проводилась на аппарате «Vivid-7» («General Electric», США) в В-режиме (реальный режим времени) конвексным датчиком 5С с частотой сканирования 4-7 МГц. Эхографически определяли размеры почек: длину, ширину и толщину в стандартных проекциях. При цветовом доплеровском картировании проводилась качественная оценка гемодинамики в паренхиме почек. За норму принимали кровоток, прослеживаемый до почечной капсулы, без признаков обеднения. С помощью компьютерных программ, встроенных в ультразвуковой аппарат, проводился количественный и качественный анализ кровотока, который включал определение формы доплеровской кривой, спектр доплеровского сдвига частот, а также ИР и ПИ. Количественная оценка почечного кровотока проводилась методом импульсной доплерометрии на уровне магистральной, междолевой, дуговой артерий. Исследование проводили в положении пациента лежа на спине, из транслюмбального доступа, при задержке дыхания. Для оценки почечной гемодинамики применялись производные индексы: пульсационный индекс – ПИ (норма 1-1,5), индекс резистентности – ИР, V_{\max} – максимальные скорости кровотока на уровне дуговых, междолевых, почечных артерий,

добавочных почечных артерий (в случае их наличия). По данным исследований для взрослого человека границами нормы значений ИР принято считать значения от 0,6 до 0,7 [187]. В частности, значение ИР более 0,70 является независимым фактором риска дальнейшего ухудшения почечной функции. Специфичность данного метода составляет 86%, чувствительность 92%.

$$\text{ИР} = \frac{V_{\text{max систолич}} - V_{\text{конечн диастол}}}{V_{\text{max систолич}}}, \quad (7)$$

$$\text{ПИ} = \frac{V_{\text{max кровотока}} - V_{\text{кровотока}}}{V_{\text{средн в течение сердечного цикла}}}, \quad (8)$$

2.3.8 Лабораторные исследования

Забор крови для лабораторных исследований выполняли натошак в пластиковые пробирки системы Vacuette. Далее производилось центрифугирование и отделение сыворотки крови, которая немедленно замораживалась. Лабораторное определение уровня креатинина, цистатина С в сыворотке крови, а также маркеров поражения почек в моче (L-FABP, NGAL, KIM-1) выполнялось в Центральной клинической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Уровень цистатина С определяли с использованием аппарата Roche Cobas Integra 400+ иммунотурбодиметрическим методом с латексным усилением при помощи реактива для определения цистатина С в сыворотке крови 04975723190 Tina-quant Cystatin C для 96 определений. Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 17 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл.

Уровень креатинина в сыворотке крови определяли методом Яффе (ручного иммуноферментного анализа) на аппарате Abbott Architect 8000 с использованием реактивов фирмы Roche-Diagnostics (Швейцария).

Измерение уровня ренина и альдостерона в крови с определением альдостерон-ренинового соотношения проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате Abbott Architect 8000 (наборы EIA-5125 для ренина и EIA-5298 для альдостерона на 96 определений каждый).

Определение маркеров поражения почек в моче – L-FABP и KIM-1, проводилось методом ручного планшетного иммуноферментного анализа с использованием спектрофотометра BioRad 680 при помощи реактивов: CSB-EL010144HU ИФА набор Human Kidney injury molecule 1 (производство фирмы Aviscera Bioscience Inc., США) – для 96 определений KIM-1 и НК404 (Liver-FABP, FABP1) – для 192 определений L-FABP (производство фирмы Hycult Biotech, Нидерланды) .

Определение маркера поражения почек в моче NGAL проводилось методом фотометрического анализа на аппарате Abbott Architect 8000 с использованием реактива 1P3725 ARC NGAL для 100 определений (производство фирмы Abbott GmbH & Co.KG, США).

Расчет СКФ проводился по 3 формулам: Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-ЕРІ.

Клиренс креатинина проводился по формуле Кокрофта-Голта [55]:

$$\text{pКК} = [(140 - \text{Возраст}) \times \text{Масса тела (кг)} \times \text{Коэффициент}] / \text{Уровень креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)}, \quad (9)$$

где Коэффициент – это постоянная, равная 1,23 для мужчин и 1,04 для женщин.

В дальнейшем был проведен перерасчет по формуле MDRD [National Kidney Foundation, 2002] [134]:

$$\text{СКФ} = 32\,788 \times \text{Креатинин}^{-1,154} \times \text{Возраст}^{-0,203} \times \text{К}, \quad (10)$$

где Креатинин – уровень креатинина в сыворотке крови в мкмоль/л;

К – коэффициент, равный 0,742 для женщин.

И по формуле СКД-ЕРІ:

$$\text{СКФ} = \mathbf{a} \times [\text{креатинин крови (мг/дл)} / \mathbf{b}]^{\mathbf{c}} \times 0,993^{\text{возраст}} \times 1,018(\text{для женщин}) \times 1,159(\text{чернокожие}), \quad (11)$$

Переменная **a** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: чернокожие – женщины – 166, мужчины – 164; белые/представители других рас – женщины – 144, мужчины – 141. Переменная **b** имеет следующие значения в зависимости от расы и пола: женщины – 0,7, мужчины – 0,9. Переменная **c** имеет следующие значения в зависимости от расы и измерения креатинина: женщины – креатинин в крови 0,7 мг/дл и менее = -0,329; креатинин в крови более 0,7 мг/дл = -1,209; мужчины – креатинин в крови 0,7 мг/дл и менее = -0,411; креатинин в крови более 0,7 мг/дл = -1,209. Формула СКД-ЕРІ предполагает, что

используемый метод измерения уровня креатинина в крови пациента сопоставим с методом, на котором формула была отработана (калибровочный материал стандартизирован по референсному методу масс-спектрометрии с изотопным разведением – Isotope Dilution Mass Spectrometry, IDMS) [19, 91].

Также расчет СКФ осуществлялся при помощи формулы СКД-ЕРІ как по уровню цистатина С в крови, так и по уровню креатинина крови совместно с уровнем цистатина С в крови. Формулы расчета СКФ на основе концентрации цистатина С в сыворотке крови.

Формула расчета для женщин и мужчин при концентрации цистатина $C \leq 0,8$ мг/л:

$$\begin{aligned} \text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) &= 133 \times (\text{цистатин С/0,8})^{-0.499} \times 0,996^{\text{возраст}} \\ &[\times 0,932 - \text{если женщина}], \end{aligned} \quad (12)$$

Формула расчета для женщин и мужчин при концентрации цистатина $C > 0,8$ мг/л:

$$\begin{aligned} \text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2) &= 133 \times (\text{Цистатин С/0,8})^{-1.328} \times 0,996^{\text{возраст}} \\ &[\times 0,932 - \text{если женщина}], \end{aligned} \quad (13)$$

Данные формулы применимы для методов исследования цистатина С, стандартизованных по международному стандарту ERM-DA471/IFCC).

СКД-ЕРІ формула с использованием креатинина и цистатина:

$$\begin{aligned} \text{СКФ} &= 177,6 \times (\text{креатинин крови (мг/дл)}) - 0,65 \times (\text{цистатин С крови (мг/л)}) - 0,57 \times \\ &\times \text{возраст}, \end{aligned} \quad (14)$$

Сбор суточной мочи осуществлялся пациентом за сутки до визита в клинику, с указанием точного объема. Далее моча разливалась в эппендорфы и замораживалась.

2.3.9 Методика проведения процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

В рамках предоперационного обследования пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография в сосудистом режиме (аппарат Magnetom

TriA aTim 3 T «Siemens») для подтверждения соответствия пациентов анатомическим критериям проведения процедуры.

Процедура РД осуществлялась после контрольной рентгенангиографии через трансфеморальный доступ при помощи специализированной системы эндоваскулярной абляции Symplicity компании (Medtronic Inc, Mountain View, CA). РЧА ствола почечной артерии осуществлялась билатерально по спирали от дистальной части почечной артерии (от бифуркации) к устью под контролем температурного режима с целевым значением температуры концевых электродов 50-60° С, с максимальной мощностью энергии 8 ватт и продолжительностью до 2 минут в условиях рентгеноперационной. Максимальное количество воздействий не превышало 6 и каждое воздействие выполнялось на расстоянии более 5 мм друг от друга в продольно-вращательном направлении.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS (версия 20.0). Для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применялся критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрические тесты Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, для нескольких групп – тест Крускала-Уоллиса (KW), ANOVA с использованием критерия Данна для Post-Hoc сравнений. При анализе номанальных переменных сравнение групп проводилось с использованием тестов непараметрической статистики (тест Манна-Уитни при сравнении двух групп, тест Крускала-Уоллиса в случае сравнения более 2 групп, а также тест Вилкоксона для оценки связанных выборок) или однофакторный анализ ANOVA с поправкой Шеффе.

Для оценки корреляционных связей вычислялись коэффициенты корреляции Пирсона, ранговых корреляций Спирмана и Кендалла с оценкой коэффициента корреляции r . Для оценки зависимостей между переменными применялась парная и множественная регрессия (с пошаговым исключением переменных). В модель множественной регрессии включались лишь те переменные, для которых уровень

значимости при включении по отдельности был равен 0,10 и менее. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Количественные переменные представлены в виде средних (M) \pm стандартное отклонение (σ) или медианы с указанием минимального и максимального значений в зависимости от типа распределения данных. Различия считались значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, во всех тестах учитывалось значение p для двустороннего критерия. Округление величин уровня значимости производилось до сотых долей, при пограничных уровнях значимости – до тысячных долей.

Глава 3

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ
С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)**

3.1 Характеристика основной группы

**3.1.1 Возраст, антропометрические данные, параметры «офисных» измерений
артериального давления, длительность артериальной гипертензии
и показатели ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

По результатам сбора анамнеза, объективного осмотра с измерением «офисных» показателей АД, результатам СМАД было сформировано четыре исследуемые группы в зависимости от степени АГ (таблица 4). Количество пациентов с АГ 1 степени составило 24 (26%), с АГ 2 степени – 26 (28,2%), с АГ 3 степени – 17 (18,4%), а также 25 человек (27,1%) – с РАГ (из них – 12 мужчин и 13 женщин). Из группы РАГ 22 пациента (9 мужчин и 13 женщин) перенесли операцию РЧА симпатических нервов почек.

Таблица 4 – Характеристика пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

Показатели	Пациенты с АГ 1 степени n=24	Пациенты с АГ 2 степени n=26	Пациенты с АГ 3 степени n=17	Пациенты с РАГ 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 (м/ж), 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
ИМТ, кг/м ²	30,6±4,7	29,6±4,5	29,9±5,9	31,5±5,0	p>0,05

Продолжение таблицы 4

Показатели	Пациенты с АГ 1 степени n=24	Пациенты с АГ 2 степени n=26	Пациенты с АГ 3 степени n=17	Пациенты с РАГ n=25	Значение p
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
ОТ/ОБ,	0,91±0,08	0,87±0,18	0,92±0,09	0,94±0,08	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
АДс, «офисное», мм рт. ст.	127,1±14,1	140,8±15,3	158,4±31,0	170,5±23,9	p<0,0001
АДд, «офисное», мм рт. ст.	82,5±10,4	87,5±14,9	98,7±22,9	110,7±18,8	p=0,007
АДп, «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
Уровень ренина плазмы крови, пг/мл	11,5±8,2	14,1±9,6	13,7±15,5	6,4±4,0	p>0,05
Альдостерон, пг/мл	138,4±63,6	141,0±67,9	136,5±100,4	143,0±66,7	p>0,05
АРС	3,0±2,7	2,6±4,1	2,0±1,8	3,9±4,3	p>0,05

По полученным результатам видно, что пациенты в изучаемых группах значимо не различались по возрасту, полу, массе тела, росту, ИМТ, ОТ и ОБ, соотношению ОТ/ОБ, показателям ЧСС. Однако в группе с РАГ чаще встречалось ожирение 3 степени с преобладанием ожирения андроида типа, которое преимущественно встречалось у мужчин. Также в группе пациентов с РАГ значимых различий в возрасте между мужчинами и женщинами выявлено не было, но мужчины были несколько моложе женщин (51,7±12,1 лет – у мужчин, 58,4±7,0 – у женщин). Наблюдались значимые различия в длительности АГ, «офисных» значениях АДс, АДд и АДп, что очевидно с увеличением степени тяжести АГ. Кроме того, в группе с РАГ показатели уровня ренина

были ниже, а альдостерона и АРС – выше, чем в группах с АГ 1-3 степени, однако различия оказались статистически незначимые.

В свою очередь при проведении корреляционного анализа в общей группе значимых связей между уровнем «офисного» АДс и АДд и антропометрическими данными выявлено не было. При проведении корреляционного анализа по подгруппам только в группе с АГ 3 степени наблюдалась положительная связь массы тела с уровнем «офисного» АДс ($r=0,514$, $p=0,03$), а также соотношения ОТ/ОБ с уровнем «офисного» АДс и АДд ($r=0,542$, $p=0,02$ и $r=0,576$, $p=0,01$, соответственно) и с уровнем «офисного» АДп ($r=0,543$, $p=0,02$).

В общей группе была выявлена связь между длительностью гипертензии и уровнем «офисного» АДс и АДп ($r=0,333$, $p=0,001$ и $r=0,459$, $p<0,0001$), между возрастом и «офисным» АДп ($r=0,404$ и $p<0,0001$). Нарастание показателей АДп с увеличением возраста было отмечено в группе пациентов с АГ 2 степени ($r=0,546$ и $p=0,004$) и РАГ ($r=0,467$, $p=0,02$). Между уровнем «офисного» АДд и возрастом была установлена отрицательная корреляция ($r=-0,311$, $p=0,003$), что также нашло подтверждение в группе с РАГ ($r=-0,575$, $p=0,004$). Данный факт может говорить о том, что с возрастом количество изолированной систолической АГ увеличивается.

3.1.2 Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии

По представленным в таблице 5 данным видно, что исследуемые группы существенно различались по данным СМАД (среднесуточных АДс ($F=16,60$; $p<0,0001$), АДд ($F=6,06$; $p=0,001$) и АДп ($F=10,11$; $p<0,0001$), среднесуточной вариабельности АДс ($F=6,28$; $p=0,001$), среднедневным показателям АДс ($F=17,16$; $p<0,0001$), АДд ($F=4,63$; $p=0,005$) и АДп ($F=10,17$; $p<0,0001$), среднедневной вариабельности АДс ($F=8,55$; $p<0,0001$) и АДд ($F=2,81$; $p=0,04$), средненочным показателям АДс ($F=12,31$; $p<0,0001$), АДд ($F=4,76$; $p=0,004$) и АДп ($F=9,98$; $p<0,0001$), индексу нагрузки АДс за сутки ($F=6,30$; $p=0,001$), за день ($F=10,16$; $p<0,0001$) и за ночь ($F=3,93$; $p=0,001$), индексу нагрузки АДд за сутки ($F=3,40$; $p=0,02$) и за ночь ($F=3,53$; $p=0,01$), однако существенно не различались по данным ИНСАДс и ИНСАДд, индексу «нагрузки» АДд за день. Стоит отметить, что в

группе пациентов с РАГ наблюдалось наименьшее значение ИНСАДс по сравнению с пациентами с АГ различной степени, что подтверждает более выраженное отсутствие снижения ночного АДс у данной категории пациентов.

Таблица 5 – Показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение p
АДс, среднесуточное, мм рт. ст.	145,3±10,4	158,3±10,5	169,0±19,9	178,2±20,6	p<0,0001
Вариабельность АДс, среднесуточного	15,5±2,8	16,5±3,0	18,8±3,8	19,6±4,2	p=0,001
АДд, среднесуточное, мм рт. ст.	89,1±7,0	95,2±10,1	109,5±12,0	115,5±16,9	p=0,001
Вариабельность АДд, среднесуточного	14,0±2,5	15,6±2,7	16,1±3,3	17,5±3,0	p>0,05
АДп, среднесуточное, мм рт. ст.	54,8±14,1	63,0±9,2	68,7±15,4	69,7±12,1	p<0,0001
Вариабельность АДп, среднесуточного	10,6±0,5	10,7±3,0	11,9±2,0	12,3±2,7	p>0,05
АДс, среднедневное, мм рт. ст.	145,8±9,5	159,6±9,7	170,2±19,6	182,5±20,4	p<0,0001
Вариабельность АДс, среднедневного	15,7±2,8	16,4±2,8	17,8±2,8	19,8±3,6	p<0,0001
АДд, среднедневное, мм рт. ст.	89,6±6,3	95,3±11,0	111,2±12,3	118,8±17,3	p=0,005
Вариабельность АДд, среднедневного	15,5±2,9	16,5±3,0	18,0±3,5	20,8±2,8	p=0,04

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение p
АДп, среднедневное, мм рт. ст.	55,4±14,3	54,3±9,3	61,7±15,4	67,0±12,7	p<0,0001
Вариабельность АДп, среднедневного	11,0±1,0	11,5±4,0	9,7±2,4	12,5±2,8	p>0,05
АДс, средненочное, мм рт. ст.	124,8±13,2	128,6±15,2	135,0±20,4	149,5±23,9	p<0,0001
Вариабельность АДс, средненочного	10,8±2,8	12,1±2,8	12,8±3,6	14,3±6,3	p>0,05
АДд, средненочное, мм рт. ст.	71,8±8,6	75,2±11,4	77,5±11,4	83,7±17,7	p=0,004
Вариабельность АДд, средненочного	8,9±1,9	8,9±2,6	9,4±2,2	10,8±5,4	p>0,05
АДп, средненочное, мм рт. ст.	53,4±13,6	62,3±10,0	68,6±15,5	70,2±12,5	p<0,0001
Вариабельность АДп, средненочного	7,6±2,3	7,5±1,5	8,8±4,0	8,6±2,8	p>0,05
ИНСАДс, %	10,7±8,3	10,5±8,6	12,5±6,8	7,4±9,5	p>0,05
ИНСАДд, %	16,2±9,7	15,3±12,1	17,5±7,8	12,8±8,9	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДс за сутки, %	57,2±25,7	79,3±28,3	80,3±21,9	84,6±20,4	p=0,001
Индекс «нагрузки» АДс за день, %	52,5±28,6	74,8±24,6	78,3±20,2	81,6±25,6	p<0,0001
Индекс «нагрузки» АДс за ночь, %	51,8±30,4	65,1±33,9	68,1±34,5	75,6±33,7	p=0,01

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение р
Индекс «нагрузки» АДд за сутки, %	47,1±27,1	63,1±32,8	63,8±35,5	80,6±24,2	p=0,02
Индекс «нагрузки» АДд за день, %	45,4±26,9	70,3±29,0	67,7±29,1	63,8±37,8	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДд за ночь, %	36,0±30,4	62,0±35,2	53,9±37,2	69,7±36,5	p=0,01

3.1.3 Показатели суточного мониторирования артериального давления у мужчин и женщин в общей группе

Показатели суточного мониторирования АД значительно различались у мужчин и женщин по уровню среднесуточного АДд (p=0,02), среднедневного АДд (p=0,008), средненочного АДд (p=0,02), а также по индексу «нагрузки» АДс за день (p=0,01), индексу «нагрузки» АДд за день (p<0,0001), индексу «нагрузки» АДс за ночь (p=0,01). По остальным показателям значимых различий выявлено не было, однако у мужчин все показатели АД были выше, чем у женщин (таблица 6).

При проведении корреляционного анализа возраста, длительности гипертензии и показателей СМАД **в общей группе** пациентов с АГ наблюдалась четкая положительная корреляция возраста со среднесуточным АДп и среднесуточной вариабельностью АДп (r=0,326, p=0,004 и r=0,529, p=0,003 соответственно).

Длительность АГ была положительно связана со среднесуточным АДс и АДп (r=0,222, p=0,04 и r=0,425, p<0,0001 соответственно), среднесуточной вариабельностью АДс и АДп (r=0,355, p=0,001 и r=0,491, p=0,006 соответственно).

Таблица 6 – Показатели суточного мониторинга артериального давления у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

Показатели	Мужчины n=46	Женщины n=46	Значение p
АДс, среднесуточное, мм рт. ст.	146,5±20,8	140,0±18,8	p>0,05
Вариабельность АДс, среднесуточного	16,7±4,0	16,6±3,6	p>0,05
АДд, среднесуточное, мм рт. ст.	89,7±14,5	83,00±11,3	p=0,02
Вариабельность АДд, среднесуточного	13,2±3,3	12,8±2,5	p>0,05
АДп, среднесуточное, мм рт. ст.	57,5±11,3	55,4±17,4	p>0,05
Вариабельность АДп, среднесуточного	10,5±2,1	11,4±2,9	p>0,05
АДс, среднедневное, мм рт. ст.	151,0±20,7	143,7±17,5	p>0,05
Вариабельность АДс, среднедневного	14,7±3,3	14,7±3,6	p>0,05
АДд, среднедневное, мм рт. ст.	94,3±14,6	86,8±11,0	p=0,008
Вариабельность АДд, среднедневного	11,4±3,3	11,3±3,1	p>0,05
АДп, среднедневное, мм рт. ст.	56,3±14,6	57,7±15,1	p>0,05
Вариабельность АДп, среднедневного	10,3±2,2	11,7±3,4	p>0,05
АДс, средненочное, мм рт. ст.	135,8±22,1	129,7±22,3	p>0,05
Вариабельность АДс, средненочного	13,3±4,8	11,9±3,8	p>0,05
АДд, средненочное, мм рт. ст.	80,0±14,3	73,3±12,9	p=0,02
Вариабельность АДд, средненочного	10,2±4,0	8,9±2,8	p>0,05
АДп, средненочное, мм рт. ст.	56,6±12,4	54,3±17,2	p>0,05
Вариабельность АДп, средненочного	9,5±3,3	7,5±2,0	p>0,05
ИНСАДс, %	10,0±8,8	10,0±8,4	p>0,05
ИНСАДд, %	14,8±11,0	15,6±8,7	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДс за сутки, %	76,4±25,7	66,7±28,0	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДс за день, %	77,5±26,1	62,7±30,1	p=0,01
Индекс «нагрузки» АДс за ночь, %	69,3±35,0	57,6±34,3	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДд за сутки, %	73,2±27,9	59,7±32,8	p>0,05
Индекс «нагрузки» АДд за день, %	76,5±26,0	48,8±32,4	p<0,0001
Индекс «нагрузки» АДд за ночь, %	66,3±35,7	46,1±34,9	p=0,01

Связь возраста с показателями АДп по данным СМАД наиболее четко прослеживалась в группе пациентов с тяжелой и РАГ: с увеличением возраста было отмечено нарастание среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей АДп ($r=0,464$, $p=0,03$, $r=0,474$, $p=0,03$, $r=0,470$, $p=0,03$ соответственно).

Кроме того, при корреляционном анализе антропометрических данных и показателей СМАД **в общей группе** пациентов с АГ с увеличением массы тела было отмечено нарастание значений среднесуточного АДс и АДд ($r=0,237$, $p=0,03$ и $r=0,282$, $p=0,009$ соответственно) и средненочного АДс и АДд ($r=0,230$, $p=0,03$ и $r=0,278$, $p=0,01$ соответственно). Однако результаты множественного регрессионного анализа показали, что наиболее тесно средние значения массы тела были связаны с показателями среднесуточного АДс у пациентов с АГ ($\beta=0,568$, $p=0,001$), ($R^2=0,323$; $F=13,34$; $p=0,001$). Значения ИМТ также были тесно взаимосвязаны с показателями среднесуточного АДс и АДп ($r=0,241$, $p=0,02$ и $r=0,229$, $p=0,04$ соответственно). С увеличением показателей ОТ наблюдалось увеличение значений среднесуточного АДс, АДд и АДп ($r=0,315$, $p=0,004$; $r=0,237$, $p=0,03$ и $r=0,307$, $p=0,007$ соответственно), показателей средненочного АДс и АДп ($r=0,276$, $p=0,01$ и $r=0,287$, $p=0,01$ соответственно).

Показатели соотношения ОТ/ОБ положительно коррелировали со среднесуточным АДс и АДп ($r=0,324$, $p=0,003$ и $r=0,253$, $p=0,02$ соответственно) и средненочным АДс и АДп ($r=0,273$, $p=0,01$ и $r=0,243$, $p=0,03$ соответственно).

Наибольшее количество взаимосвязей антропометрических показателей с данными СМАД наблюдалось в группе с тяжелой и РАГ: с увеличением массы тела возрастало среднесуточное АДс ($r=0,632$, $p=0,006$), среднесуточное АДп ($r=0,643$, $p=0,01$), вариабельность АДп ($r=0,535$, $p=0,02$), а также средненочные АДс и АДп ($r=0,535$, $p=0,02$ и $r=0,651$, $p=0,01$ соответственно). С увеличением ИМТ наблюдалось увеличение среднесуточного АДп и среднесуточной вариабельности АДп ($r=0,596$, $p=0,02$ и $r=0,896$, $p=0,006$ соответственно), а также средненочного АДп ($r=0,651$, $p=0,01$).

Заключение по пункту 3.1:

Таким образом, по полученным результатам следует отметить, что у пациентов с различной степенью тяжести АГ с увеличением возраста происходит нарастание значений «офисного» АДп, среднесуточных показателей АДс и АДп, средненочных показателей АДп, а также показателей среднесуточной вариабельности АДс и АДп, однако уменьшается «офисное» АДд, что свидетельствует в пользу преобладания

изолированной систолической гипертензии и нарастания степени тяжести АГ у пожилых пациентов. Результаты проведенного нами исследования также подтверждают более раннее развитие АГ у мужчин, чем у женщин.

Кроме того, у исследуемых пациентов при увеличении степени ожирения, а также при преобладании андроидного ожирения (по данным соотношения ОТ/ОБ) происходит возрастание показателей как «офисных» значений АД, так и среднесуточных и средненочных показателей АДс, АДд и АДп. Наиболее высокие показатели ИМТ и преобладание андроидного ожирения наблюдаются у пациентов с РАГ и чаще встречается среди мужчин, возраст которых при этом меньше, чем женщин в этой же группе, что подтверждают данные других исследований, доказывающих, что увеличение активности абдоминальной жировой ткани ведет к резистентности к терапии при АГ, увеличению активности РААС и хроническому повреждению почек [96, 164].

Также по полученным результатам наиболее низкие значения уровня ренина плазмы и наиболее высокие значения уровня альдостерона крови определялись в группе пациентов с РАГ, что можно объяснить более длительным воздействием высокого АД на почки и формированием ХБП.

3.2 Показатели центрального аортального давления, скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной дисфункции при сравнении пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

3.2.1 Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с различной степенью тяжести артериальной гипертензии

Как видно из представленной таблицы 7 у пациентов в исследуемых группах с увеличением степени тяжести АГ наблюдалось значимое нарастание показателей ЦАДс, ЦАДд, ЦАДср, ЦАДп, прироста ЦАД, кфСРПВ. Наиболее высокие показатели вышеуказанных параметров наблюдались в группе с РАГ.

Таблица 7 – Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение p
ЦАДс	121,1±12,9	131,0±11,2	149,0±31,9	155,0±23,3	p<0,0001
ЦАДд	84,9±10,0	89,8±12,1	98,4±21,4	101,3±21,4	p=0,004
ЦАДср	101,1±10,3	108,7±11,1	120,4±24,9	124,2±22,1	p<0,0001
Прирост ЦАД	8,8±5,8	11,9±6,1	15,8±8,1	16,7±8,0	p=0,001
ИА	23,8±12,1	28,8±11,0	29,8±9,3	29,6±9,7	p>0,05
ИА75ЧСС	21,3±13,0	26,1±9,9	27,7±7,1	26,4±8,6	p>0,05
ЦАДп	35,5±11,2	40,8±10,8	50,5±18,3	53,7±15,4	p<0,0001
кфСРПВ	7,8±1,3	8,4±1,5	9,2±2,2	10,3±2,2	p<0,0001
ИРГ	2,09±0,42	2,03±0,79	2,28±0,55	2,04±0,55	p>0,05
ЛПИ справа	1,10±0,09	1,14±0,10	1,07±0,16	1,07±0,13	p>0,05
ЛПИ слева	1,09±0,10	1,12±0,10	1,10±0,11	1,06±0,14	p>0,05

Показатели ИРГ между исследуемыми группами значимо не различались и стоит отметить, что средние значения данного показателя у всех пациентов находились в пределах нормальных значений.

3.2.2 Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у мужчин и женщин

При сравнении показателей ЦАД и сосудистой жесткости в зависимости от пола у мужчин выявлено значимое превышение ЦАДд, но меньшие показатели прироста ЦАД, ИА и ИА75ЧСС. Кроме того, у мужчин также наблюдались высокие показатели ЛПИ, чем

у женщин, и различия оказались статистически значимые. По остальным показателям значимых различий у мужчин и женщин не наблюдалось (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у мужчин и женщин с артериальной гипертензией

Показатели	Мужчины n=46	Женщины n=46	Значение p
ЦАДс	140,5±27,8	135,4±20,1	p>0,05
ЦАДд	97,6±20,2	88,7±13,3	p=0,01
ЦАДср	116,9±23,1	109,0±14,6	p>0,05
Прирост ЦАД	10,7±7,3	15,2±7,1	p=0,004
ИА	23,1±11,1	32,4±8,5	p<0,0001
ИА75ЧСС	21,0±10,9	29,2±7,6	p<0,0001
ЦАДп	42,8±14,4	46,2±16,3	p>0,05
кфСРПВ	8,9±2,2	8,8±1,8	p>0,05
ИРГ	2,16±0,51	2,04±0,67	p>0,05
ЛПИ справа	1,13±0,12	1,07±0,11	p=0,03
ЛПИ слева	1,13±0,10	1,06±0,12	p=0,006

При корреляционном анализе возраста, «офисных» значений АД, длительности АГ и показателей ЦАД, сосудистой жесткости и значений ИРГ в **общей группе** пациентов с АГ обнаружена значимая взаимосвязь «офисных» значений АДс и АДд и показателей кфСРПВ ($r=0,615$; $p<0,0001$) и ($r=0,205$; $p=0,04$). Кроме того, с увеличением возраста у пациентов с АГ происходило нарастание значений ЦАДс ($r=0,595$, $p<0,0001$), ИА ($r=0,412$, $p<0,0001$), ИА75ЧСС ($r=0,240$, $p=0,02$), ЦАДп ($r=0,534$, $p<0,0001$), кфСРПВ ($r=0,522$, $p<0,0001$), но уменьшение значений ЦАДд ($r=-0,308$, $p=0,003$). При проведении множественного регрессионного анализа было выявлено, что возраст наиболее тесно взаимосвязан со значения ЦАДд ($\beta=-0,404$, $p<0,0001$), кфСРПВ ($\beta=0,288$, $p=0,002$), ИА ($\beta=0,399$, $p<0,0001$) и показателями ИРГ ($\beta=-0,212$, $p=0,007$); ($R^2=0,673$; $F=28,83$; $p<0,0001$).

По данным корреляционного анализа **в общей группе** пациентов с АГ с увеличением длительности АГ было отмечено нарастание показателей ЦАДс ($r=0,345$, $p=0,001$), прироста ЦАД ($r=0,364$, $p<0,0001$), ЦАДп ($r=0,507$, $p<0,0001$), кфСРПВ ($r=0,388$, $p<0,0001$). Однако при проведении множественного регрессионного анализа значения длительности АГ наиболее тесно были взаимосвязаны с показателями ЦАДп ($\beta=0,441$, $p<0,0001$), ($R^2=0,194$; $F=15,17$; $p<0,0001$).

При проведении корреляционного анализа значений возраста, длительности АГ с показателями ЦАД и сосудистой жесткости по подгруппам различий выявлено не было. Однако именно в группе с РАГ при увеличении длительности АГ имели тенденцию к снижению значения ИРГ ($r=-0,380$, $p=0,06$).

При проведении корреляционного анализа антропометрических данных и показателей жесткости сосудистой стенки и ИРГ **в общей группе** установлена прямая зависимость показателей ОТ и соотношения ОТ/ОБ с кфСРПВ ($r=0,311$, $p=0,003$ и $r=0,241$, $p=0,02$ соответственно), что свидетельствует в пользу увеличения жесткости сосудистой стенки у пациентов при преобладании андроидного ожирения. Наличие обратной зависимости показателей ИМТ и ИРГ ($r=-0,223$, $p=0,04$) говорит в пользу снижения функции эндотелия у пациентов с увеличением массы тела.

Связь антропометрических данных с показателями ЦАД и сосудистой жесткости наиболее четко была продемонстрирована у пациентов с тяжелой и РАГ: с увеличением массы тела у пациентов данной группы выявлено нарастание показателей ЦАДс, ЦАДп и кфСРПВ ($r=0,488$, $p=0,04$ и $r=0,489$, $p=0,04$ и $r=0,679$, $p=0,003$ соответственно), с нарастанием значений ОТ – увеличение кфСРПВ ($r=0,618$, $p=0,008$), а при увеличении показателей соотношения ОТ/ОБ – нарастание ЦАДс ($r=0,529$, $p=0,02$), ЦАДд ($r=0,555$, $p=0,02$), ЦАДср ($r=0,541$, $p=0,02$), и кфСРПВ ($r=0,497$, $p=0,04$).

В общей группе при проведении корреляционного анализа показателей жесткости сосудистой стенки при измерении ЦАД, кфСРПВ и параметров СМАД с увеличением показателя ИА увеличивались показатели среднесуточной и средненочной вариабельности АДс ($r=0,217$, $p=0,04$ и $r=0,391$, $p<0,0001$ соответственно), средненочной вариабельности АДд ($r=0,230$, $p=0,03$), при увеличении ИА75ЧСС увеличивались показатели средненочной вариабельности АДс и АДд ($r=0,358$, $p=0,002$ и $r=0,344$, $p=0,02$ соответственно). Положительные корреляционные связи **в общей группе** пациентов с АГ были выявлены между кфСРПВ и среднесуточными показателями АДс, АДд и АДп

($r=0,460$, $p=0,0001$, $r=0,223$, $p=0,04$ и $r=0,512$, $p=0,0001$ соответственно), среднесуточной вариабельностью АДс и АДп ($r=0,376$, $p=0,0001$ и $r=0,532$, $p=0,002$ соответственно), средненочными показателями АДс, АДд и АДп ($r=0,464$, $p=0,0001$, $r=0,229$, $p=0,03$ и $r=0,535$, $p=0,0001$ соответственно). Был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в ходе которого было выявлено, что показатели кфСРПВ наиболее тесно связаны со значениями среднесуточного АДп ($\beta=0,708$, $p<0,0001$) и среднедневной вариабельности АДс ($\beta=0,352$, $p=0,01$); ($R^2=0,501$; $F=28,13$; $p<0,0001$).

Примечательно, что прямые зависимости показателя кфСРПВ со среднесуточными показателями АДс и АДп ($r=0,532$, $p=0,02$ и $r=0,641$, $p=0,01$ соответственно) были выявлены именно в группе с АГ 3 степени и РАГ.

В ходе проведения корреляционного анализа **в общей группе** пациентов с АГ выявлено снижение показателей ИРГ с увеличением вариабельности среднесуточного АДп ($r=-0,396$, $p=0,04$), что нашло свое подтверждение уже в группе с АГ 2 степени ($r=-0,975$, $p=0,005$). При этом в группе пациентов с РАГ уменьшение ИРГ было взаимосвязано с нарастанием среднесуточного АДп ($r=-0,437$, $p=0,04$).

Заключение по пункту 3.2:

По полученным результатам анализа было выявлено, что у пациентов с РАГ по сравнению с пациентами с АГ 1-3 степени – наиболее высокие значения ЦАД и показателей сосудистой жесткости. Средние значения показателя ИРГ между исследуемыми группами значимо не различались и оставались в рамках нормальных значений. При этом у мужчин в исследуемых группах оказались существенно более высокие показатели ЦАДд и ЛПИ, и более низкие показатели сосудистой жесткости, такие как ИА, прирост ЦАД, чем у женщин.

Помимо «офисных» значений АДд у пациентов с АГ с увеличением возраста, длительности и тяжести АГ было отмечено также снижение показателей ЦАДд и увеличение показателей ИА, прироста ЦАД, ЦАДп, кфСРПВ, что подтверждает увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов с возрастом и при длительном и тяжелом течении АГ.

Увеличение показателей ЦАД и кфСРПВ было отмечено также в связи с увеличением массы тела и при преобладании именно андроида типа ожирения, что нашло свое подтверждение именно в группах с тяжелой АГ (АГ 3 степени и РАГ) и свидетельствует в пользу увеличения жесткости сосудистой стенки у таких больных,

а, следовательно, и увеличения АД, появления резистентности к терапии при АГ. Кроме того, было отмечено увеличение ИА, как косвенного показателя, отражающего жесткость сосудистой стенки, с увеличением вариабельности АДс и АДд по данным СМАД, а увеличение показателей кфСРПВ наблюдалось с возрастанием как среднесуточных, так и средненочных показателей АДс, АДд и АДп, что отмечалось прежде всего в группе с тяжелой и РАГ.

Влияние уровня АД и длительности АГ, а также антропометрических показателей, возраста, пола на показатели ЦАД и сосудистой жесткости было отмечено и во многих других зарубежных исследованиях [24, 26, 162].

Помимо ухудшения показателей сосудистой жесткости при увеличении показателей ИМТ, а также вариабельности среднесуточного АДп по данным СМАД, у пациентов с АГ наблюдалось ухудшение показателей эндотелиальной функции, а в группе с РАГ снижение показателя ИРГ было связано с увеличением среднесуточного АДп, что подтверждается и в исследованиях других авторов [60, 71].

3.3 Показатели раннего фиброза почек – индексы внутривисочечного сосудистого сопротивления у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

3.3.1 Индексы внутривисочечного сосудистого сопротивления у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

При сравнении показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления и скоростей кровотока в почечных артериях значимые различия между группами наблюдались только между показателями максимальной скорости кровотока на уровне междолевых и почечных артерий слева. Однако в группе пациентов с РАГ показатели ИР, ПИ и V_{\max} на уровне дуговых и междолевых артерий справа и слева были выше, чем в группах с АГ 1-3 степени, что не было характерно для показателей ИР, ПИ и V_{\max} на уровне почечных артерий справа и слева, данные показатели, наоборот, в группе пациентов с РАГ были ниже, чем в группах с АГ 1-3 степени (таблица 9).

Таблица 9 – Индексы внутривисочечного сосудистого сопротивления у пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение р
ИР дуговых артерий почек справа	0,58±0,04	0,58±0,04	0,53±0,19	0,61±0,07	p>0,05
ПИ дуговых артерий почек справа	0,97±0,11	0,99±0,14	0,97±0,13	1,06±0,23	p>0,05
V max дуговых артерий почек справа	27,5±3,36	26,5±4,15	26,1±2,7	32,0±12,1	p>0,05
ИР междолевых артерий почек справа	0,59±0,05	0,60±0,05	0,60±0,05	0,62±0,09	p>0,05
ПИ междолевых артерий почек справа	0,99±0,17	1,03±0,17	0,99±0,14	1,07±0,29	p>0,05
V max междолевых артерий почек справа	37,8±4,8	36,9±6,5	36,4±2,7	40,9±8,3	p>0,05
ИР почечной артерии справа	0,61±0,15	0,66±0,06	0,67±0,06	0,63±0,17	p>0,05
ПИ почечной артерии справа	1,17±0,19	1,24±0,29	1,23±0,27	1,23±0,24	p>0,05
V max почечной артерии справа	114,2±17,5	118,7±22,3	118,6±35,1	100,8±22,1	p>0,05
ИР дуговых артерий почек слева	0,54±0,13	0,57±0,05	0,52±0,18	0,61±0,07	p>0,05
ПИ дуговых артерий почек слева	0,97±0,12	0,96±0,13	0,89±0,35	1,08±0,25	p>0,05
V max дуговых артерий почек слева	27,8±3,9	26,5±5,4	26,7±3,6	30,0±5,6	p>0,05

Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа пациентов с АГ 1 степени n=24	Группа пациентов с АГ 2 степени n=26	Группа пациентов с АГ 3 степени n=17	Группа пациентов с РАГ n=25	Значение р
ИР междолевых артерий почек слева	0,60±0,06	0,59±0,06	0,54±0,18	0,64±0,08	p>0,05
ПИ междолевых артерий почек слева	1,02±0,17	0,99±0,16	1,00±0,10	1,16±0,29	p>0,05
V max междолевых артерий почек слева	38,2±5,4	34,0±6,0	36,4±4,9	39,9±7,5	p=0,04
ИР почечной артерии слева	0,66±0,05	0,67±0,05	0,66±0,05	0,68±0,08	p>0,05
ПИ почечной артерии слева	1,22±0,22	1,24±0,23	1,21±0,19	1,16±0,56	p>0,05
V max почечной артерии слева	100,1±0,10	106,9±25,2	112,0±21,9	88,5±20,1	p=0,02

У мужчин и женщин значимых различий между показателями внутривисочечного сосудистого сопротивления выявлено не было.

3.3.2 Взаимосвязь показателей ультразвуковой доплерографии почечных артерий с возрастом, длительностью артериальной гипертензии, антропометрическими показателями

При проведении корреляционного анализа в **общей группе** пациентов с АГ были выявлены прямые корреляционные взаимосвязи возраста со многими показателями внутривисочечного периферического сопротивления: ИР и ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,389$, $p=0,002$ и $r=0,461$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=0,465$, $p<0,0001$

и $r=0,543$, $p<0,0001$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,523$, $p<0,0001$ и $r=0,523$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=0,503$, $p<0,0001$ и $r=0,498$, $p<0,0001$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=0,505$, $p<0,0001$ и $r=0,511$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=0,475$, $p<0,0001$ и $r=0,415$, $p<0,0001$ соответственно). Однако при проведении множественного пошагового регрессионного анализа было выявлено, что возраст был наиболее тесно взаимосвязан с показателями ИР междолевых ($\beta=0,595$, $p<0,0001$) и почечных артерий ($\beta=0,303$, $p=0,03$), ($R^2=0,354$; $F=30,07$; $p<0,0001$). Взаимосвязи возраста и значений ИР и ПИ по данным УЗДГ наблюдались как в группах с умеренной так и с тяжелой АГ.

В ходе проведения корреляционного анализа установлено также, что с увеличением длительности АГ в **общей группе** пациентов с АГ выявлено нарастание значений ИР дуговых артерий ($r=0,298$, $p=0,01$), ИР и ПИ междолевых артерий ($r=0,285$, $p=0,02$ и $r=0,296$, $p=0,02$), а в ходе проведения множественного регрессионного анализа удалось установить, что длительность АГ была взаимосвязана именно со значениями ИР дуговых артерий ($\beta=0,360$, $p=0,006$); ($R^2=0,219$; $F=8,17$; $p=0,006$).

Увеличение показателей внутривисцерального сосудистого сопротивления наблюдалось также при преобладании андронидного ожирения у пациентов. Так, в **общей группе** пациентов с АГ было отмечено увеличение показателей ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,313$, $p=0,01$ и $r=0,282$, $p=0,03$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,309$, $p=0,01$ и $r=0,282$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=0,340$, $p=0,009$ и $r=0,379$, $p=0,003$ соответственно) при нарастании показателя соотношения ОТ/ОБ, что встречалось именно в группе пациентов с РАГ – при увеличении соотношения ОТ/ОБ отмечалось увеличение показателей ПИ междолевых и почечных артерий ($r=0,613$, $p=0,02$ и $r=0,569$, $p=0,04$ соответственно).

3.3.3 Взаимосвязь показателей внутривисцерального сосудистого сопротивления с показателями суточного мониторирования артериального давления

В ходе проведения корреляционного анализа у пациентов с АГ в **общей группе** были выявлены прямые корреляционные взаимосвязи показателей среднесуточной вариабельности АДс с ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,342$, $p=0,007$

и $r=0,289$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=0,349$, $p=0,009$ и $r=0,351$, $p=0,008$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=0,286$, $p=0,02$ и $r=0,299$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=0,282$, $p=0,03$ и $r=0,275$, $p=0,03$ соответственно); показателей среднесуточного АДп с ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,309$, $p=0,02$ и $r=0,369$, $p=0,008$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,295$, $p=0,03$ и $r=0,346$, $p=0,01$ соответственно) и ($r=0,309$, $p=0,02$ и $r=0,391$, $p=0,006$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=0,426$, $p=0,001$ и $r=0,367$, $p=0,006$ соответственно) и ($r=0,473$, $p<0,0001$ и $r=0,304$, $p=0,02$ соответственно); показателей средненочного АДп и ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,336$, $p=0,01$ и $r=0,356$, $p=0,01$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,279$, $p=0,04$ и $r=0,350$, $p=0,009$ соответственно) и ($r=0,301$, $p=0,03$ и $r=0,397$, $p=0,004$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=0,414$, $p=0,002$ и $r=0,371$, $p=0,006$ соответственно) и ($r=0,464$, $p=0,001$ и $r=0,319$, $p=0,02$ соответственно). Наибольшее количество взаимосвязей индексов внутривисцерального сосудистого сопротивления с показателями СМАД было выявлено у пациентов с умеренной АГ, тогда как у пациентов с тяжелой АГ данных взаимосвязей выявлено не было.

3.3.4 Взаимосвязь показателей внутривисцерального сосудистого сопротивления с показателями центрального артериального давления и жесткости сосудистой стенки

Корреляционный анализ показателей ЦАД, жесткости сосудистой стенки и индексов внутривисцерального сосудистого сопротивления **в общей группе** выявил прямые взаимосвязи показателей увеличения ЦАД и ИР междолевых артерий справа и слева ($r=0,369$, $p=0,003$ и $r=0,425$, $p<0,0001$ соответственно); ЦАДп и ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,328$, $p=0,01$ и $r=0,349$, $p=0,007$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,416$, $p=0,001$ и $r=0,349$, $p=0,003$ соответственно) и ($r=0,374$, $p=0,004$ и $r=0,457$, $p<0,0001$ соответственно); кфСРПВ и ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,328$, $p=0,01$ и $r=0,284$, $p=0,03$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,316$, $p=0,01$ и $r=0,378$, $p=0,002$ соответственно) и ($r=0,389$, $p=0,003$ и $r=0,432$, $p=0,001$ соответственно),

ИА с показателями ИР междолевых и почечных артерий ($r=0,352$, $p=0,004$ и $r=0,260$, $p=0,04$ соответственно).

Взаимосвязи индексов внутрипочечного сосудистого сопротивления с показателями ЦАД и жесткости сосудистой стенки при проведении корреляционного анализа были выявлены как у пациентов с умеренной АГ, так и у пациентов с тяжелой АГ.

Заключение по пункту 3.3:

Как видно из представленных результатов, несмотря на отсутствие значимых различий между группами с различной степенью АГ, в группе с РАГ наблюдались наиболее высокие показатели внутрипочечного сосудистого сопротивления на уровне дуговых и междолевых артерий по сравнению с пациентами с АГ 1-3 степени.

Следует отметить, что именно возраст пациентов оказывал наибольшее влияние на показатели фиброза почечной ткани по данным УЗДГ. Однако были выявлены положительные взаимосвязи показателей внутрипочечного кровотока также с длительностью АГ и показателями соотношения ОТ/ОБ. Наличие взаимосвязи индексов ренального кровотока с возрастом, длительностью АГ и антропометрическими показателями встречается во многих зарубежных исследованиях [133, 184].

При анализе показателей СМАД и индексов внутрипочечного сосудистого сопротивления в основном встречались положительные взаимосвязи показателей среднесуточного и средненочного АДп, а также среднесуточной вариабельности АДс со многими показателями внутрипочечного кровотока по данным УЗДГ, что подтверждает уменьшение эластичности артерий, появление фиброза артериального русла также и в сосудах почек под воздействием повышенного АД, что в конечном счете приводит к ХБП и конечной стадии хронической почечной недостаточности. Увеличение показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления при нарастании значений СМАД проявляется в основном при АГ 1 и 2 степени, что может быть обусловлено длительным приемом нефропротективной терапии пациентами с тяжелой АГ (в частности и-АПФ и АРА).

При проведении анализа взаимосвязи показателей ЦАД, сосудистой жесткости и индексов внутрипочечного сосудистого сопротивления в исследуемых группах выявлено, что при нарастании показателей ЦАД, ИА, ЦАДп, прироста ЦАД и кфСРПВ происходило нарастание показателей ИР и ПИ, что проявлялось уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени и

сохранялась у пациентов с тяжелой и РАГ. Полученные нами результаты согласуются с данными многочисленных исследований, свидетельствующих о прогрессировании ХБП с нарастанием сосудистой жесткости [75, 117], и в которых было доказано, что ИР и ПИ являются показателями сосудистой жесткости не только внутривисцерального, но и системного кровотока [184].

3.4 Биомаркеры поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

3.4.1 Традиционные маркеры поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией

В ходе проведения первого этапа нашего исследования мы попытались определить, какие из биомаркеров поражения почек могут быть повышены при АГ. Для этого было проведено сравнение средних значений полученных показателей традиционных и «новых» биомаркеров у здоровых лиц и пациентов с АГ. Далее, чтобы выявить, какие из изучаемых нами биомаркеров окажутся способными диагностировать самые ранние стадии поражения почек при АГ, мы посмотрели наличие повышения маркеров в зависимости от степени тяжести и длительности АГ, а также взаимосвязь изучаемых маркеров с неблагоприятными характеристиками АГ – сосудистой жесткостью, ЭД, повышенными индексами внутривисцерального сосудистого сопротивления. Однако при проведении анализа полученных результатов по данным стандартных и «новых» биомаркеров значимых различий у пациентов с АГ 1 и 2 степени получено не было, поэтому решено было объединить пациентов в группу с начальной АГ (1 и 2 степени) и в группу с тяжелой АГ (АГ 3 степени и РАГ).

По представленным в таблице 10 результатам продемонстрировано, что пациенты контрольной группы и общей группы пациентов с АГ значительно различались по уровню креатинина и СКФ, рассчитанной по формулам MDRD, СКD-EPI и Кокрофта-Голта. У пациентов контрольной группы уровень креатинина крови оказался существенно ниже, а СКФ – выше, чем у пациентов с АГ. Однако, с увеличением степени тяжести АГ

происходило значимое нарастание концентрации креатинина крови, и чаще встречалось у пациентов с АГ 3 степени и РАГ, но стоит отметить, что его значения оставались в пределах нормальных значений.

Таблица 10 – Сравнение средних значений традиционных маркеров поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией различной степени и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=34	Группа пациентов с различной степенью АГ n=92	Значение p	Группа пациентов с АГ 1 и 2 степени n=50	Группа пациентов с АГ 3 степени и РАГ n=42	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	64,1±7,7	77,2±16,4	p<0,0001	75,9±12,3	78,7±20,3	p=0,002
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73м ²	99,5±9,9	83,0±14,8	p<0,0001	84,8±14,8	80,9±14,7	p<0,0001
СКФ_СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	110,0±10,3	90,2±15,4	p<0,0001	93,1±15,6	86,8±14,5	p<0,0001
СКФ_Кокрофта- Голта, мл/мин/1,73м ²	118,0±18,7	99,6±21,3	p>0,05	103,5±22,3	95,1±19,2	p=0,001
Альбуминурия, г/сут	0	0,09±0,5	p>0,05	0,008±0,02	0,2±0,8	p>0,05

По данным полученных значений СКФ, рассчитанной по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови, было отмечено снижение функции почек у пациентов с АГ 1 и 2 степени с дальнейшим ухудшением у пациентов с тяжелой АГ, однако по данным СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови, ухудшение ренальной функции отмечалось только у пациентов с АГ тяжелой степени, а по данным СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, ухудшения функции почек не было зафиксировано даже в группе с тяжелой АГ.

Значимых различий между показателями альбуминурии у пациентов с АГ с ухудшением степени тяжести АГ выявлено не было, повышение данного показателя наблюдалось только у пациентов с АГ 3 степени и РАГ.

В зависимости от длительности АГ пациенты были разделены на 3 подгруппы (пациенты с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, от 11 лет до 20 лет, более 20 лет).

При проведении сравнительного анализа данные пациенты значимо различались по возрасту, и в связи с этим происходило закономерное снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови (СКФ_MDRD), скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови (СКФ_СКД-EPI) и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта с учетом уровня креатинина крови (СКФ_Кокрофта-Голта). При этом стоит отметить, что некоторое снижение СКФ_MDRD происходило у пациентов с длительностью АГ от 1 года до 10 лет, что не отмечалось при анализе СКФ_СКД-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта. Значимого изменения уровня креатинина крови и альбуминурии с увеличением длительности АГ выявлено не было (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение средних значений традиционных маркеров поражения почек у пациентов в зависимости от длительности артериальной гипертензии

Показатели	Длительность АГ до 10 лет n=44	Длительность АГ от 11 до 20 лет n=24	Длительность АГ более 20 лет n=24	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	75,8±11,9	78,2±13,2	78,8±25,2	p>0,05
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73м ²	85,5±13,7	84,8±12,4	76,2±17,5	p=0,04
СКФ_СКД- EPI,мл/мин/1,73м ²	93,4±13,7	92,7±12,5	81,1±17,9	p=0,005
СКФ_Кокрофта- Голта, мл/мин/1,73м ²	102,6±21,3	104,4±17,5	88,6±21,6	p=0,01
Альбуминурия, г/сут	0,009±0,03	0,01±0,04	0,34±1,07	p>0,05

3.4.1.1 Корреляционный анализ стандартных маркеров поражения почек с «офисными» значениями систолического и диастолического артериального давления, длительностью артериальной гипертензии, возрастом и антропометрическими данными в общей группе и в подгруппах с различной степенью артериальной гипертензии

В ходе проведения корреляционного анализа традиционных маркеров поражения почек и антропометрических данных в **общей группе** пациентов с АГ наблюдались положительные взаимосвязи уровня креатинина крови со значениями соотношения ОТ/ОБ ($r=0,307$, $p=0,005$). В свою очередь нарастание показателей альбуминурии в суточной моче происходило при увеличении показателей ИМТ ($r=0,218$, $p=0,04$), ОТ ($r=0,364$, $p=0,001$), соотношения ОТ/ОБ ($r=0,413$, $p<0,0001$).

Стоит отметить, что с увеличением возраста и длительности АГ не происходило нарастание показателей уровня креатинина крови, однако было выявлено уменьшение показателей СКФ_MDRD ($r=-0,330$, $p=0,002$ и $r=-0,238$, $p=0,02$ соответственно), СКФ_SKD-EPI ($r=-0,538$, $p<0,0001$ и $r=-0,322$, $p=0,002$ соответственно) и СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,617$, $p<0,0001$ и $r=-0,288$, $p=0,006$ соответственно). Увеличение уровня суточной альбуминурии было выявлено при нарастании длительности АГ ($r=0,223$, $p=0,04$).

Корреляционный анализ традиционных маркеров и показателей «офисных» значений АД в **общей группе** пациентов с АГ показал увеличение уровня креатинина и альбуминурии в суточной моче с ростом показателей «офисного» АДс ($r=0,252$, $p=0,02$ и $r=0,331$, $p=0,002$ соответственно) и «офисного» АДд ($r=0,309$, $p=0,004$ и $r=0,327$, $p=0,003$ соответственно), а также уменьшение показателей СКФ_SKD-EPI ($r=-0,224$, $p=0,03$) и СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,314$, $p=0,003$) при нарастании «офисных» значений АДп.

Уменьшение показателей СКФ_SKD-EPI с нарастанием длительности АГ ($r=-0,332$, $p=0,03$), нарастание уровня креатинина крови и альбуминурии с ростом «офисных» значений АДс ($r=0,321$, $p=0,04$ и $r=0,312$, $p=0,03$ соответственно) и «офисных» значений АДд ($r=0,349$, $p=0,03$ и $r=0,344$, $p=0,03$ соответственно) было отмечено именно у пациентов с **тяжелой АГ**.

3.4.1.2 Взаимосвязь традиционных маркеров поражения почек и показателей суточного мониторирования артериального давления

При проведении корреляционного анализа **в общей группе** пациентов с АГ увеличение уровня креатинина крови при нарастании показателей СМАД выявлено не было, однако обнаружено снижение СКФ_MDRD при увеличении показателей среднесуточной variability АДс и АДп ($r=-0,313$, $p=0,004$ и $r=-0,411$, $p=0,03$ соответственно); снижение СКФ_SKD-EPI при нарастании показателей среднесуточной variability АДс и АДп ($r=-0,361$, $p=0,001$ и $r=-0,497$, $p=0,007$ соответственно) и среднесуточных показателей АДп ($r=-0,233$, $p=0,04$); снижение СКФ_Кокрофта-Голта при нарастании показателей среднесуточной variability АДс и АДп ($r=-0,288$, $p=0,009$ и $r=-0,458$, $p=0,01$ соответственно). Нарастание показателей альбуминурии было отмечено при увеличении значений среднесуточных АДс и АДд ($r=0,424$, $p<0,0001$ и $r=0,312$, $p=0,005$ соответственно), средненочных АДс и АДд ($r=0,377$, $p=0,001$ и $r=0,255$, $p=0,02$ соответственно), среднесуточного и средненочного АДп ($r=0,295$, $p=0,01$ и $r=0,280$, $p=0,02$ соответственно), средненочной variability АДс и АДд ($r=0,241$, $p=0,04$ и $r=0,231$, $p=0,04$ соответственно). Однако в ходе проведения множественного регрессионного анализа наибольшее влияние на показатели альбуминурии оказывали значения средненочного АДд ($\beta=0,515$, $p=0,004$); ($R^2=0,265$; $F=9,739$; $p=0,004$).

Стоит отметить, что в группе пациентов с **АГ 1 и 2 степени** было выявлено нарастание значений креатинина крови и уменьшение показателей СКФ_MDRD с увеличением показателей среднесуточной variability АДс ($r=0,416$, $p=0,04$ и $r=-0,449$, $p=0,02$ соответственно), снижение показателей СКФ_SKD-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта при увеличении среднесуточной variability АДс ($r=-0,466$, $p=0,02$ и $r=-0,415$, $p=0,04$ соответственно). В группе пациентов с **АГ 3 степени и РАГ** также отмечалось снижение СКФ_SKD-EPI при увеличении показателей среднесуточной variability АДс и АДп ($r=-0,502$, $p=0,04$ и $r=-0,875$, $p=0,01$ соответственно).

3.4.1.3 Показатели взаимосвязи центрального артериального давления, показателей сосудистой жесткости и традиционных маркеров поражения почек

В **общей группе** пациентов с АГ при проведении корреляционного анализа выявлены значимые прямые зависимости между уровнем креатинина крови и показателями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,224$, $p=0,04$ и $r=0,309$, $p=0,004$ соответственно), ЦАДср ($r=0,288$, $p=0,008$); между уровнем альбуминурии и показателями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,382$, $p<0,0001$ и $r=0,364$, $p=0,001$ соответственно), ЦАДср и ЦАДп ($r=0,402$, $p<0,0001$ и $r=0,276$, $p=0,01$ соответственно), кфСРПВ ($r=0,347$, $p=0,001$); обратные корреляционные зависимости между величиной СКФ_MDRD и уровнем ЦАДс ($r=-0,215$, $p=0,04$), показателями прироста ЦАД ($r=-0,342$, $p<0,0001$), ИА ($r=-0,389$, $p<0,0001$), ИА75ЧСС ($r=-0,374$, $p<0,0001$), кфСРПВ ($r=-0,205$, $p=0,05$), между величиной СКФ_SKD-EPI и уровнем ЦАДс ($r=-0,263$, $p=0,01$), показателями прироста ЦАД ($r=-0,482$, $p<0,0001$), ИА ($r=-0,437$, $p<0,0001$), ИА75ЧСС ($r=-0,373$, $p<0,0001$), ЦАДп ($r=-0,350$, $p=0,001$), кфСРПВ ($r=-0,314$, $p=0,003$), между величиной СКФ_Кокрофта-Голта и уровнем ЦАДс ($r=-0,269$, $p=0,01$), показателями прироста ЦАД ($r=-0,507$, $p<0,0001$), ИА ($r=-0,457$, $p<0,0001$), ИА75ЧСС ($r=-0,404$, $p<0,0001$), ЦАДп ($r=-0,371$, $p<0,0001$), кфСРПВ ($r=-0,339$, $p=0,001$).

Стоит отметить, что в группе пациентов с АГ **1 и 2 степени** по данным корреляционного анализа наблюдалось в основном снижение значений СКФ при нарастании показателей сосудистой жесткости (ИА, кфСРПВ), в то время как в группе с АГ **3 степени и РАГ** наблюдалось увеличение уровня креатинина крови с ростом ЦАДс и ЦАДд ($r=0,541$, $p=0,03$ и $r=0,584$, $p=0,02$ соответственно) и увеличение уровня альбуминурии с ростом показателей ЦАДс и ЦАДд ($r=0,738$, $p=0,003$ и $r=0,608$, $p=0,01$ соответственно) и кфСРПВ ($r=0,705$, $p=0,003$), снижение показателей СКФ_MDRD, СКФ_SKD-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта с ростом значений ИА ($r=-0,474$, $p=0,02$ и $r=-0,536$ соответственно) и ИА ($r=-0,429$, $p=0,04$). Кроме того, стоит отметить, что лишь в группе с РАГ при увеличении уровня альбуминурии наблюдалось ухудшение показателей эндотелиальной функции ($r=-0,595$, $p=0,004$).

3.4.1.4 Взаимосвязь показателей «стандартных» маркеров поражения почек с показателями внутривисочечного сосудистого сопротивления

В ходе проведения корреляционного анализа «стандартных» маркеров поражения почек и показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления в **общей группе** пациентов с АГ было выявлено нарастание уровня креатинина крови при увеличении показателей ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=0,277$, $p=0,03$ и $r=0,258$, $p=0,04$ соответственно). Также при увеличении значений ПИ дуговых артерий справа и слева отмечалось снижение показателей СКФ_MDRD ($r=-0,319$, $p=0,01$ и $r=-0,385$, $p=0,003$ соответственно), СКФ_CKD-EPI ($r=-0,394$, $p=0,002$ и $r=-0,401$, $p=0,002$ соответственно), СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,368$, $p=0,005$ и $r=-0,364$, $p=0,005$ соответственно); при нарастании ИР междолевых артерий справа и слева – снижение значений СКФ_MDRD ($r=-0,372$, $p=0,002$ и $r=-0,318$, $p=0,01$ соответственно), СКФ_CKD-EPI ($r=-0,411$, $p=0,001$ и $r=-0,378$, $p=0,002$ соответственно); СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,387$, $p=0,002$ и $r=-0,369$, $p=0,003$ соответственно); при нарастании ПИ междолевых артерий справа и слева – снижение СКФ_MDRD ($r=-0,298$, $p=0,02$ и $r=-0,366$, $p=0,004$ соответственно), СКФ_CKD-EPI ($r=-0,374$, $p=0,004$ и $r=-0,440$, $p=0,0001$ соответственно), СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,350$, $p=0,007$ и $r=-0,393$, $p=0,002$ соответственно); при повышении ИР почечных артерий справа и слева – снижение СКФ_CKD-EPI ($r=-0,295$, $p=0,01$ и $r=-0,361$, $p=0,004$ соответственно) и СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,307$, $p=0,01$ и $r=-0,287$, $p=0,02$ соответственно); при увеличении ПИ почечных артерий справа и слева – снижение СКФ_MDRD ($r=-0,245$, $p=0,05$ и $r=-0,372$, $p=0,003$ соответственно), СКФ_CKD-EPI ($r=-0,345$, $p=0,007$ и $r=-0,320$, $p=0,01$ соответственно) и СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,391$, $p=0,002$ и $r=-0,305$, $p=0,01$ соответственно).

Примечательно, что снижение СКФ_Кокрофта-Голта при нарастании ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,527$, $p=0,02$ и $r=-0,464$, $p=0,04$ соответственно), снижение СКФ_CKD-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта при повышении ИР почечных артерий справа и слева ($r=-0,566$, $p=0,01$ и $r=-0,603$, $p=0,006$ соответственно) и ($r=-0,693$, $p=0,001$ и $r=-0,676$, $p=0,02$ соответственно), а также снижение СКФ_MDRD ($r=-0,444$, $p=0,05$ и $r=-0,537$, $p=0,01$ соответственно), СКФ_CKD-EPI ($r=-0,569$, $p=0,01$ и $r=-0,611$, $p=0,005$ соответственно) и СКФ_Кокрофта-Голта ($r=-0,682$, $p=0,001$ и $r=-0,739$, $p=0,0001$

соответственно) при нарастании ПИ почечных артерий справа и слева наблюдалось лишь в группе пациентов с умеренной АГ. В группах с АГ тяжелой степени значимых корреляционных связей с уровнем креатинина крови и показателями СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови выявлено не было.

Заключение по пункту 3.4.1:

Таким образом, по данным стандартных маркеров поражения почек (уровня креатинина крови, СКФ и суточной альбуминурии) у пациентов в изучаемых группах с увеличением степени тяжести АГ происходило значимое нарастание концентрации креатинина крови, и наиболее высокие значения наблюдались у пациентов с АГ 3 степени и РАГ, однако при этом его значения оставались в пределах нормы. Длительность АГ не оказывала существенного влияния на показатели стандартных маркеров поражения почек.

По данным полученных значений СКФ_MDRD было отмечено снижение функции почек у пациентов с АГ 1 и 2 степени с дальнейшим ухудшением у пациентов с тяжелой АГ, однако по данным СКФ_SKD-EPI ухудшение ренальной функции отмечалось только у пациентов с АГ тяжелой степени. Примечательно, что по данным СКФ_Кокрофта-Голта снижения функции почек не было зафиксировано ни в одной из исследуемых групп, даже у пациентов с тяжелой АГ. Значимых различий между показателями альбуминурии у пациентов с АГ с ухудшением степени тяжести АГ выявлено не было, повышение данного показателя наблюдалось только у пациентов с АГ 3 степени и РАГ.

Также не отмечалось явного увеличения уровня креатинина крови с повышением АД по данным СМАД, однако при этом было выявлено снижение СКФ_MDRD, СКФ_SKD-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта при увеличении показателей среднесуточной вариабельности АДс и АДп, среднесуточного АДп, и повышение уровня суточной альбуминурии – при увеличении среднесуточного и средненочного АДс, АДд и АДп и их вариабельности.

Напротив, в ходе проведения анализа были выявлены многочисленные взаимосвязи значений креатинина крови, альбуминурии, СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови, с ЦАД и многими показателями сосудистой жесткости. И только в группе с РАГ наблюдалось ухудшение показателей ИРГ при увеличении уровня альбуминурии, которая проявляет себя как ранний маркер ЭД.

Кроме того, наблюдалось закономерное повышение уровня креатинина крови и ухудшение показателей СКФ, рассчитанной по креатинину крови, при увеличении

показателей внутрипочечного сосудистого сопротивления, что также может служить доказательством начала нефросклероза и ухудшения функции почек при наличии и прогрессировании АГ. Наличие взаимосвязи индексов ренального кровотока, стандартных маркеров поражения почек и показателей функции почек описано многими зарубежными авторами [133, 184].

3.4.2 «Новые» биохимические маркеры поражения почек у пациентов с различной степенью артериальной гипертензии

Согласно представленным в таблице 12 результатам, при сравнении группы контроля и общей группы пациентов с АГ у пациентов с АГ отмечался существенно более высокий уровень цистатина С в крови, и его повышение встречалось чаще (11 пациентов с АГ из 92), чем повышение уровня креатинина крови (6 пациентов с АГ из 92) и альбуминурии (3 пациента с АГ из 92). При анализе уровня цистатина С у пациентов с различной степенью тяжести АГ было обнаружено значимое увеличение данного показателя уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени по сравнению с контрольной группой с постепенным увеличением его значений у больных с тяжелой АГ.

Кроме того, у пациентов с АГ также отмечались существенно более низкие показатели скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ с учетом уровня цистатина С крови (СКФ_СКД-ЕПІ_CysC) и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕПІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови (СКФ_СКД-ЕПІ_CysC_Cr), а при проведении анализа в зависимости от степени тяжести АГ снижение показателей СКФ_СКД-ЕПІ_CysC и СКФ_СКД-ЕПІ_CysC_Cr были выявлены только у пациентов с АГ 3 степени и РАГ.

При сравнении показателей NGAL в суточной моче обращало на себя внимание, что в группе контроля наблюдались более высокие показатели данного биомаркера по сравнению с группой пациентов с АГ, а сравнительный анализ средних значений уровня NGAL в группах пациентов с умеренной и тяжелой АГ не показал существенных различий у пациентов с нарастанием степени тяжести АГ.

Таблица 12 – Сравнение новых маркеров поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=34	Группа пациентов с АГ n=92	Значение p	Группа пациентов с АГ 1 и 2 степени n = 50	Группа пациентов с АГ 3 степени и РАГ n = 42	Значение p
Цистатин С, мг/мл	0,82±0,09	0,89±0,14	p=0,01	0,85±0,12	0,93±0,15	p=0,002
СКФ_СКД- ЕPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	105,4±12,1	91,7±17,1	p<0,0001	95,6±15,9	86,7±14,0	p<0,0001
СКФ_СКД- ЕPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	109,2±10,2	91,4±15,6	p<0,0001	96,5±17,6	86,4±15,0	p<0,0001
NGAL, нг/мл	8,6 (0,10-67,0)	8,8 (0,20-56,5)	p=0,002	5,6 (0,70-56,5)	10,5 (0,20-47,1)	p>0,05
КIM-1, пг/мл	0,48 (0,20-3,89)	1,11 (0,18-9,87)	p>0,05	1,55 (0,20-5,85)	0,80 (0,18-9,87)	p>0,05
L-FABP, нг/мл	157,00 (31,4-6762,2)	1656,0 (336- 10228,8)	p>0,05	1706,8 (401- 5989,4)	1482,0 (336,0- 10228,8)	p=0,004

Примечание – Значения представлены в виде как среднее ± стандартное отклонение (M±SD) или медианы с указанием минимального и максимального значений.

Сравнительный анализ показателей L-FABP и KIM-1 в суточной моче не показал значимых различий между группой здоровых лиц и пациентов с АГ. Не происходило значимых изменений уровня KIM-1 в моче у пациентов и с увеличением степени АГ, тем не менее отмечалось значимое увеличение уровня L-FABP в моче в группе с АГ 1 и 2

степени по сравнению с группой контроля, и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ.

При проведении сравнительного анализа новых биомаркеров в группах пациентов с различной длительностью АГ было выявлено закономерное снижение СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr с увеличением возраста пациентов и соответственно — повышении уровня цистатина С с увеличением длительности АГ. Изменения уровня NGAL, KIM-1 и L-FABP мочи с увеличением длительности АГ не отмечалось (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение средних значений «новых» маркеров поражения почек у пациентов с АГ различной длительности

Показатели	Длительность АГ до 10 лет n=44	Длительность АГ от 11 до 20 лет n=24	Длительность АГ более 20 лет n=24	Значение p
Цистатин С, мг/мл	0,85±0,10	0,88±0,12	0,95±0,19	p=0,03
СКФ_СКD-EPI_CysC, мл/мин/1,73м ²	96,5±15,8	93,7±15,7	81,3±16,6	p=0,003
СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73м ²	96,1±13,5	93,2±13,5	81,3±16,7	p=0,001
NGAL, пг/мл	5,35 (0,70-56,5)	10,5 (0,20-35,4)	11,3 (1,90-33,5)	p>0,05
KIM-1, пг/мл	0,80 (0,18-9,87)	0,62 (0,20-3,34)	0,80 (0,18-9,87)	p>0,05
L-FABP, пг/мл	1482,0 (336,0-10228,8)	1239,7 (336,0-4601,6)	1920,0 (408-10228,8)	p>0,05

Примечание – Значения представлены в виде как среднее ± стандартное отклонение (M±SD) или медианы с указанием минимального и максимального значений.

3.4.2.1 Взаимосвязь «новых» маркеров поражения почек с «офисными» показателями артериального давления, длительностью артериальной гипертензии, возрастом и антропометрическими данными

При проведении корреляционного анализа в **общей группе** пациентов с АГ наблюдались прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем цистатина С и значениями «офисного» АДс и АДп ($r=0,232$, $p=0,04$ и $r=0,259$, $p=0,02$ соответственно), длительностью АГ ($r=0,305$, $p=0,007$), однако в ходе проведения множественного регрессионного анализа с включением показателей «офисных» значений АД, длительности АГ, а также возраста было установлено, что именно «офисное» АДс ($\beta=0,310$, $p=0,006$) и длительность АГ ($\beta=0,229$, $p=0,05$) наиболее тесно взаимосвязаны со значениями цистатина С у больных с АГ ($R^2=0,096$; $F=7,86$; $p=0,006$).

Также при проведении множественного регрессионного анализа для оценки влияния антропометрических показателей на уровень цистатина С в сыворотке крови было установлено, что именно ОТ ($\beta=0,254$, $p=0,02$) взаимосвязан с показателями цистатина С у больных с АГ ($R^2=0,065$; $F=5,11$; $p=0,02$).

В ходе корреляционного анализа было выявлено снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr с увеличением возраста пациентов ($r=-0,540$, $p<0,0001$ и $r=-0,543$, $p<0,0001$ соответственно), длительности АГ ($r=-0,370$, $p=0,001$ и $r=-0,385$, $p=0,001$ соответственно), уровня «офисного» АДс ($r=-0,233$, $p=0,04$ и $r=-0,254$, $p=0,02$ соответственно) и уровня «офисного» АДп ($r=-0,300$, $p=0,008$ и $r=-0,280$, $p=0,01$ соответственно). Тем не менее, в ходе выполнения множественного регрессионного анализа с включением в модель показателей возраста и «офисных» значений АД, длительности АГ было установлено, что именно возраст ($\beta=-0,607$, $p<0,0001$) и уровень «офисного» АДд ($\beta=-0,228$, $p=0,02$), ($R^2=0,339$; $F=30,41$; $p<0,0001$) наиболее тесно взаимосвязаны со значениями СКФ_СКD-EPI_CysC. То же было отмечено и для показателей СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr: возраст ($\beta=-0,626$, $p<0,0001$) и уровень «офисного» АДд ($\beta=-0,284$, $p=0,005$), ($R^2=0,368$; $F=30,91$; $p<0,0001$) наиболее тесно взаимосвязаны со значениями СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr у больных с АГ.

Также в **общей группе** пациентов с АГ наблюдались положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем NGAL в моче и длительностью АГ ($r=0,268$, $p=0,01$). А при выполнении множественного регрессионного анализа с включением

антропометрических показателей были выявлены тесные взаимосвязи показателей ИМТ ($\beta=0,360$, $p=0,001$) со значениями NGAL у больных с АГ ($R^2=0,271$; $F=13,5$; $p<0,0001$).

При корреляционном анализе выявлены прямые корреляционные зависимости между уровнем L-FABP в суточной моче и значениями «офисного» АДс и АДд ($r=0,361$, $p=0,003$ и $r=0,403$, $p=0,001$ соответственно) и уровнем «офисного» АДп ($r=0,306$, $p=0,01$).

Взаимосвязей уровня KIM-1 в моче с возрастом, антропометрическими показателями и «офисными» значениями АД не прослеживалось.

Стоит отметить, что увеличение уровня L-FABP в моче с нарастанием «офисного» АДс и АДп ($r=0,600$, $p=0,01$ и $r=0,523$, $p=0,03$ соответственно) наблюдалось уже в группе с умеренной АГ, а в группе с тяжелой АГ отмечалось увеличение уровня L-FABP в моче при нарастании показателей ОТ ($r=0,465$, $p=0,04$), «офисного» АДс и АДд ($r=0,479$, $p=0,03$ и $r=0,530$, $p=0,02$ соответственно), длительности АГ ($r=0,456$, $p=0,03$), увеличение уровня KIM-1 в моче при нарастании показателей «офисного» АДс и АДд ($r=0,504$, $p=0,04$ и $r=0,633$, $p=0,009$ соответственно), увеличение уровня цистатина С сыворотки крови при нарастании показателей массы тела пациентов ($r=0,450$, $p=0,03$).

3.4.2.2 Взаимосвязь «новых» биомаркеров поражения почек с показателями суточного мониторинга артериального давления

Корреляционный анализ «новых» биомаркеров поражения почек с показателями СМАД в **общей группе** показал наличие прямой зависимости уровня цистатина С в сыворотке крови с показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,246$, $p=0,03$ и $r=0,240$, $p=0,04$ соответственно), среднесуточной вариабельности АДс ($r=0,278$, $p=0,01$), среднесуточного и средненочного АДп ($r=0,261$, $p=0,03$ и $r=0,296$, $p=0,01$ соответственно), средненочного АДс и АДд ($r=0,403$, $p<0,0001$ и $r=0,346$, $p=0,003$ соответственно).

С учетом выявленной связи уровня цистатина С в сыворотке крови со многими показателями СМАД, был проведен множественный регрессионный анализ с включением показателей среднесуточного, среднедневного и средненочного АДс и АДд в модель, в результате которого было установлено, что уровень цистатина С в сыворотке крови у

больных АГ в большей степени определялся уровнем средненочного АДд ($\beta=0,469$, $p=0,03$), ($R^2=0,220$; $F=5,08$; $p=0,03$).

В то же время в **общей группе** пациентов с АГ было отмечено снижение значений СКФ_CKD-EPI_CysC при нарастании показателей среднесуточного АДс и АДп ($r=-0,312$, $p=0,007$ и $r=-0,299$, $p=0,01$ соответственно), средненочного АДс ($r=-0,335$, $p=0,004$), средненочной вариабельности АДс ($r=-0,284$, $p=0,02$ соответственно) и снижение значений СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr при нарастании показателей среднесуточного АДс и АДп ($r=-0,283$, $p=0,01$ и $r=-0,289$, $p=0,02$ соответственно), средненочного АДс и АДп ($r=-0,357$, $p=0,002$ и $r=-0,273$, $p=0,02$ соответственно).

Также в **общей группе** пациентов с АГ были обнаружены положительные взаимосвязи уровня L-FABP в моче с показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,339$, $p=0,006$ и $r=0,357$, $p=0,003$ соответственно), средненочного АДс и АДд ($r=0,386$, $p=0,001$ и $r=0,399$, $p=0,001$ соответственно), среднесуточного и средненочного АДп ($r=0,343$, $p=0,009$ и $r=0,353$, $p=0,008$ соответственно), а также со средненочной вариабельностью АДд ($r=0,314$, $p=0,01$). В ходе регрессионного анализа с включением показателей среднесуточного, среднедневного и средненочного АДс и АДд в модель, удалось установить, что наибольшее влияние на показатели L-FABP мочи оказывали значения среднесуточного АДс и АДд ($\beta=0,530$, $p=0,002$ и $\beta=0,379$, $p=0,01$), ($R^2=0,320$; $F=6,10$; $p=0,02$).

В ходе выполнения корреляционного анализа связей биомаркеров NGAL и KIM-1 в моче в **общей группе** с показателями СМАД выявлено не было. Однако при проведении множественного регрессионного анализа, была выявлена взаимосвязь между уровнем KIM-1 в моче и показателями среднесуточного АДд ($\beta=0,671$, $p=0,002$), ($R^2=0,450$; $F=13,08$; $p=0,002$). При выполнении регрессионного анализа показателей СМАД и уровня NGAL в моче взаимосвязей проследить не удалось.

В ходе проведения более подробного корреляционного анализа в зависимости от степени тяжести АГ в группе пациентов с **умеренной АГ** уровень L-FABP в моче был взаимосвязан с показателями АДс в ночные часы ($r=0,458$, $p=0,04$), а в группе с **тяжелой АГ** уровень L-FABP в моче был ассоциирован со значениями среднесуточных АДс и АДд ($r=0,777$, $p<0,0001$ и $r=0,423$, $p=0,01$ соответственно), средненочных АДс и АДд ($r=0,558$, $p=0,009$ и $r=0,432$, $p=0,05$ соответственно), среднесуточного АДп ($r=0,524$, $p=0,03$), среднедневного АДс и среднедневной вариабельности АДс ($r=0,739$, $p<0,0001$ и $r=0,431$, $p=0,05$ соответственно), среднедневного АДд и среднедневной вариабельности АДд

($r=0,491$, $p=0,02$ и $r=0,441$, $p=0,05$ соответственно). Кроме того, в группе с **тяжелой АГ** наблюдались прямые зависимости между показателями цистатина С в сыворотке крови и среднесуточными АДс и АДд ($r=0,451$, $p=0,03$ и $r=0,423$, $p=0,04$ соответственно), средненочным АДс и АДд ($r=0,579$, $p=0,004$ и $r=0,584$, $p=0,003$ соответственно). Однако при проведении множественного регрессионного анализа было установлено, что именно уровень средненочного АДд в большей степени оказывает влияние на уровень цистатина С в сыворотке крови у больных **тяжелой АГ** ($\beta=0,714$, $p=0,02$), ($R^2=0,510$; $F=8,31$; $p=0,02$). Также в данной группе пациентов при корреляционном анализе было отмечено снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC с ростом значений АДс и АДд в ночные часы ($r=-0,554$, $p=0,006$ и $r=-0,458$, $p=0,02$ соответственно). Кроме того, в группе с **тяжелой АГ** в ходе выполнения множественного регрессионного анализа была выявлена взаимосвязь между уровнем КИМ-1 в моче и значениями средненочного АДд ($\beta=0,739$, $p=0,01$), ($R^2=0,546$; $F=9,60$; $p=0,01$).

3.4.2.3 Взаимосвязь «новых» биомаркеров поражения почек

с показателями центрального артериального давления и жесткости сосудистой стенки

При выполнении корреляционного анализа в **общей группе** пациентов с АГ отмечались прямые взаимосвязи между уровнем цистатина С в сыворотке крови и значениями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,312$, $p=0,006$ и $r=0,230$, $p=0,04$ соответственно), ЦАДср и кфСРПВ ($r=0,251$, $p=0,03$ и $r=0,316$, $p=0,005$ соответственно). При проведении множественного регрессионного анализа оказалось, что наибольшее влияние на уровень цистатина С в крови оказывает именно уровень ЦАДд ($\beta=0,224$, $p=0,04$) и значения кфСРПВ ($\beta=0,224$, $p=0,04$); ($R^2=0,197$; $F=13,05$; $p<0,0001$). Наблюдалась ассоциация показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr с показателями ЦАДс ($r=-0,293$, $p=0,01$ и $r=-0,324$, $p=0,004$ соответственно), прироста ЦАД ($r=-0,398$, $p<0,0001$ и $r=-0,445$, $p<0,0001$ соответственно), ИА ($r=-0,364$, $p=0,001$ и $r=-0,419$, $p<0,0001$ соответственно), ИА75ЧСС ($r=-0,347$, $p=0,002$ и $r=-0,405$, $p<0,0001$ соответственно), ЦАДп ($r=-0,308$, $p=0,007$ и $r=-0,336$, $p=0,003$ соответственно), кфСРПВ ($r=-0,432$, $p<0,0001$ и $r=-0,428$, $p<0,0001$). Однако при проведении множественного регрессионного анализа было выявлено, что на значения СКФ_СКD-EPI_CysC наибольшее влияние оказывали

значения ИА75ЧСС ($\beta=-0,305$, $p=0,007$) и кфСРПВ ($\beta=-0,290$, $p=0,01$); ($R^2=0,417$; $F=14,26$; $p<0,0001$), а на показатели СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr оказывали наибольшее влияние значения прироста ЦАД ($\beta=-0,589$, $p<0,0001$) и ИРГ ($\beta=0,344$, $p=0,003$); ($R^2=0,390$; $F=16,96$; $p<0,0001$).

В то же время в **общей группе** пациентов с АГ уровень NGAL в моче был ассоциирован с приростом ЦАД ($r=0,287$, $p=0,01$), ИА и ИА75ЧСС ($r=0,314$, $p=0,005$ и $r=0,237$, $p=0,04$ соответственно). При множественном регрессионном анализе отмечалась взаимосвязь показателей ИА с уровнем NGAL в моче ($\beta=0,252$, $p=0,02$); ($R^2=0,063$; $F=5,06$; $p=0,02$).

Наблюдались прямые корреляционные зависимости между уровнем L-FABP в моче и значениями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,431$, $p<0,0001$ и $r=0,434$, $p<0,0001$ соответственно), ЦАДср и кфСРПВ ($r=0,470$, $p<0,0001$ и $r=0,323$, $p=0,008$ соответственно).

В ходе проведения корреляционного анализа была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем KIM-1 в моче и значениями ЦАДд ($r=0,308$, $p=0,04$), а при проведении множественного регрессионного анализа – взаимосвязь ЦАДср с уровнем KIM-1 в моче ($\beta=0,503$, $p=0,02$); ($R^2=0,253$; $F=6,10$; $p=0,02$).

При корреляционном анализе в зависимости от степени тяжести АГ в группе с **умеренной АГ** были выявлены прямые корреляционные зависимости между уровнем цистатина С и значениями кфСРПВ ($r=0,512$, $p=0,02$) и обратные корреляционные зависимости между показателями СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr и значениями прироста ЦАД ($r=-0,485$, $p=0,02$ и $r=-0,597$, $p=0,04$ соответственно), ИА ($r=-0,445$, $p=0,04$ и $r=-0,602$, $p=0,004$ соответственно), кфСРПВ ($r=-0,480$, $p=0,02$ и $r=-0,565$, $p=0,009$ соответственно). Также отмечалась ассоциация уровня NGAL в моче со значениями кфСРПВ ($r=0,574$, $p=0,006$), уровня L-FABP в моче – с ЦАДс ($r=0,531$, $p=0,02$), кфСРПВ ($r=0,331$, $p=0,05$), уровня KIM-1 в моче – с ЦАДд ($r=0,755$, $p=0,03$).

В группе с **тяжелой АГ** показатели NGAL в моче были тесно взаимосвязаны со значениями ИА и ИА75ЧСС ($r=0,617$, $p=0,01$ и $r=0,595$, $p=0,004$ соответственно), прироста ЦАД ($r=0,591$, $p=0,005$), а также отмечалась положительная корреляционная зависимость между уровнем L-FABP в моче и показателями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,645$, $p=0,003$ и $r=0,547$, $p=0,01$ соответственно), ЦАДср и кфСРПВ ($r=0,628$, $p=0,004$ и $r=0,475$, $p=0,04$ соответственно), уровнем KIM-1 в моче и показателями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,613$, $p=0,01$ и $r=0,541$, $p=0,03$ соответственно), ЦАДср и кфСРПВ ($r=0,664$, $p=0,005$ и $r=0,557$, $p=0,02$ соответственно).

3.4.2.4 Взаимосвязь «новых» биохимических маркеров поражения почек с показателями внутривисцерального сосудистого сопротивления

У пациентов с АГ в **общей группе** было отмечено лишь повышение значений цистатина С в крови при повышении ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,257$, $p=0,04$ и $r=0,402$, $p=0,001$ соответственно) и ($r=0,267$, $p=0,04$ и $r=0,419$, $p=0,001$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=0,360$, $p=0,004$ и $r=0,336$, $p=0,008$ соответственно), и ($r=0,283$, $p=0,03$ и $r=0,342$, $p=0,008$ соответственно), а также снижение значений СКФ_СКD-EPI_CysC при повышении показателей ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=-0,265$, $p=0,04$ и $r=-0,340$, $p=0,01$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,453$, $p<0,0001$ и $r=-0,468$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=-0,305$, $p=0,02$ и $r=-0,444$, $p=0,001$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=-0,458$, $p<0,0001$ и $r=-0,439$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=-0,420$, $p=0,001$ и $r=-0,322$, $p=0,01$ соответственно) и значений СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr при увеличении ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=-0,342$, $p=0,01$ и $r=-0,398$, $p=0,002$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,465$, $p<0,0001$ и $r=-0,454$, $p<0,0001$ соответственно) и ($r=-0,353$, $p=0,008$ и $r=-0,471$, $p<0,0001$ соответственно), ИР и ПИ почечных артерий справа и слева ($r=-0,432$, $p<0,0001$ и $r=-0,425$, $p=0,001$ соответственно) и ($r=-0,406$, $p=0,002$ и $r=-0,358$, $p=0,005$ соответственно). При этом множественный регрессионный анализ показал, что на значения цистатина С в крови наибольшее влияние оказывали значения ПИ междолевых артерий ($\beta=0,429$, $p=0,002$); ($R^2=0,243$; $F=10,42$; $p=0,002$), на значения СКФ_СКD-EPI_CysC – показатели ИР почечных артерий ($\beta=-0,455$, $p<0,0001$); ($R^2=0,291$; $F=13,87$; $p<0,0001$), а на значения СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr – показатели ПИ междолевых артерий ($\beta=-0,457$, $p<0,0001$); ($R^2=0,313$; $F=13,96$; $p<0,0001$).

При этом повышение уровня цистатина С в крови и снижение почечной функции по данным СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr наблюдалось как в группе пациентов с умеренной так и в группе с тяжелой АГ. Так в группе пациентов с **умеренной АГ** уровень цистатина С в крови нарастал при повышении показателей ИР почечных артерий справа и слева ($r=0,482$, $p=0,03$ и $r=0,543$, $p=0,01$ соответственно), снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC отмечалось при повышении значений ИР и ПИ на

уровне почечных артерий справа и слева ($r=-0,586$, $p=0,008$ и $r=-0,521$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=-0,582$, $p=0,009$ и $r=-0,539$, $p=0,01$ соответственно), а снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr – при увеличении значений ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,461$, $p=0,04$ и $r=-0,422$, $p=0,04$ соответственно), ИР и ПИ на уровне почечных артерий справа и слева ($r=-0,540$, $p=0,01$ и $r=-0,511$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=-0,567$, $p=0,01$ и $r=-0,594$, $p=0,007$ соответственно). Кроме того, в данной группе пациентов было зафиксировано повышение уровня NGAL в моче при нарастании показателей ИР междолевых артерий справа и слева ($r=0,497$, $p=0,04$ и $r=0,543$, $p=0,03$ соответственно) и ($r=0,501$, $p=0,04$ и $r=0,596$, $p=0,02$ соответственно) и уровня L-FABP в моче с показателями ИР и ПИ междолевых артерий ($r=0,539$, $p=0,04$ и $r=0,596$, $p=0,02$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа в группе с **АГ тяжелой степени** повышение уровня цистатина С отмечалось при увеличении значений ИР междолевых артерий справа и слева ($r=0,469$, $p=0,05$ и $r=0,512$, $p=0,03$ соответственно), снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC – при увеличении значений ИР междолевых артерий справа и слева ($r=-0,508$, $p=0,03$ и $r=-0,502$, $p=0,04$ соответственно), ИР и ПИ на уровне почечных артерий справа и слева ($r=-0,818$, $p=0,01$ и $r=-0,749$, $p=0,03$ соответственно) и ($r=-0,789$, $p=0,02$ и $r=-0,725$, $p=0,04$ соответственно), снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr – при нарастании значений ИР междолевых артерий справа и слева ($r=-0,530$, $p=0,02$ и $r=-0,539$, $p=0,02$ соответственно) и уровня L-FABP мочи – при нарастании показателей ПИ почечных артерий, выявленное в ходе проведения регрессионного анализа ($\beta=0,871$, $p=0,03$), ($R^2=0,486$; $F=6,13$; $p=0,03$).

3.4.2.5 Взаимосвязь «новых» маркеров с традиционными маркерами поражения почек

Корреляционный анализ в **общей группе** пациентов с АГ показал наличие тесной взаимосвязи между уровнем цистатина С сыворотки крови и уровнем креатинина крови и альбуминурией в суточной моче ($r=0,561$, $p<0,0001$ и $r=0,498$, $p<0,0001$ соответственно), уровнем L-FABP мочи с уровнем альбуминурии в суточной моче ($r=0,975$, $p<0,0001$),

уровнем КИМ-1 в моче со значениями альбуминурии в суточной моче ($r=0,665$, $p<0,0001$). При этом взаимосвязь между средними значениями цистатина С и уровнем креатинина крови и суточной альбуминурией наблюдалась как в группе с **умеренной АГ** ($r=0,482$, $p=0,03$ и $r=0,479$, $p=0,04$ соответственно), так и в группе с **тяжелой АГ** ($r=0,701$, $p<0,0001$ и $r=0,611$, $p<0,003$ соответственно). А нарастание показателей L-FABP и КИМ-1 в моче при увеличении показателей суточной альбуминурии ($r=0,978$, $p<0,0001$ и $r=0,870$, $p<0,0001$ соответственно) отмечалось в основном в группе с **тяжелой АГ**. Кроме того, в данной группе пациентов было отмечено снижение значений СКФ_СКD-EPI_CysC при увеличении уровня альбуминурии в суточной моче ($r=-0,463$, $p=0,03$).

Заключение по пункту 3.4.2:

Таким образом, по полученным в настоящем исследовании результатам установлено, что в группе пациентов с АГ наблюдались более высокие значения уровня цистатина С в крови по сравнению с группой контроля и нарастание его уровня происходило с увеличением степени тяжести АГ (наиболее высокие значения встречались в группе с тяжелой АГ). Примечательно, что повышение уровня цистатина С в крови в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем уровня креатинина крови и ассоциировалось с преобладанием андроидного ожирения у пациентов, нарастанием «офисных» значений АД, многих показателей СМАД, длительности АГ, ЦАДс и ЦАДд, показателей жесткости сосудистой стенки и внутривисочечного сосудистого сопротивления, уровнем альбуминурии, что отмечалось уже у пациентов с умеренной АГ и сохранялось у пациентов с тяжелой АГ. Полученные результаты согласуются с многочисленными литературными данными [61, 194].

В свою очередь у пациентов с АГ отмечались более низкие значения СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr по сравнению с группой контроля и снижение функции почек также отмечалось по мере нарастания степени тяжести АГ. Наиболее низкие показатели функции почек по данным СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr встречались в группе с тяжелой АГ. Кроме того, снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr наблюдалось при увеличении возраста пациентов, длительности АГ, а также при повышении «офисных» значений АДс и АДд, показателей СМАД, ЦАД, жесткости сосудистой стенки и показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления. Важно отметить также, что снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC наблюдалось при повышении уровня альбуминурии у пациентов с

АГ, а снижение СКФ_СКД-ЕРІ_CysC_Cr было тесно взаимосвязано со ухудшением эндотелиальной функции по данным ИРГ. Похожие результаты встречались и в других проведенных ранее исследованиях [8, 70].

По полученным в настоящем исследовании результатам видно, что средние значения уровня NGAL в моче оказались выше в группе контроля, чем в общей группе пациентов с АГ. Также не было получено статистически значимых различий между уровнем NGAL в моче и при анализе групп с различной степенью тяжести АГ. Однако при этом нарастание данного маркера поражения почек было отмечено при увеличении массы тела, длительности АГ, показателей прироста ЦАД, ИА и ИА75ЧСС, что было отмечено в общей группе и в группе пациентов с тяжелой АГ, а в группе пациентов с умеренной АГ уровень NGAL в моче был взаимосвязан со значениями кфСРПВ и ИР междолевых артерий справа и слева. Результаты проведенных ранее исследований в отношении данного маркера также достаточно противоречивы [102, 104, 161, 196].

Похожие результаты были получены и при анализе уровня КИМ-1 в моче. Не было получено значимых различий между уровнем данного маркера как при сравнении группы контроля и общей группы пациентов с АГ, так и при сравнении групп с АГ различной степени тяжести. Тем не менее, повышение уровня КИМ-1 в моче было отмечено при нарастании среднесуточных значений АДд, ЦАДд и ЦАДср в общей группе пациентов с АГ. При этом стоит отметить, что увеличение уровня КИМ-1 в моче с нарастанием ЦАДд отмечалось уже в группе с умеренной АГ, а в группе с тяжелой АГ уровень КИМ-1 в моче был ассоциирован со значениями как ЦАДс, так и с ЦАДд, ЦАДср и кфСРПВ. Кроме того, именно в группе с тяжелой АГ было также отмечено нарастание уровня КИМ-1 в моче при увеличении «офисных» значений АДс и АДд, а также АДд в ночные часы, уровнем альбуминурии. В современной литературе встречаются данные некоторых исследований, свидетельствующих в пользу повышения уровня КИМ-1 при прогрессировании АГ [80, 113, 177, 220] и лишь единичные – в пользу связи уровня КИМ-1 с показателями системной сосудистой жесткости [78].

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по уровню L-FABP в моче между группой контроля и общей группой пациентов с АГ, были выявлены значимые различия значений данного маркера при сравнении групп с различной степенью тяжести АГ и группой контроля. Значимое повышение уровня L-FABP в моче зафиксировано уже у пациентов с умеренной АГ с нарастанием его уровня у пациентов с

тяжелой АГ. При этом увеличение уровня L-FABP в моче было связано с ростом «офисных» значений АДс, АДд и АДп, длительности АГ, среднесуточных и средненочных значений АДс, АДд и АДп, средненочной вариабельности АДд, уровня ЦАДс, ЦАДд, ЦАДср и значений кфСРПВ, что отмечалось уже на ранних стадиях АГ и достигало максимальных значений в группе пациентов с тяжелой и РАГ. Однако взаимосвязь повышения уровня L-FABP в моче с показателями ИР и ПИ междолевых артерий была зафиксирована лишь в группе пациентов с умеренной АГ. Кроме того, отмечались тесные взаимосвязи уровня L-FABP в моче и уровня альбуминурии в общей группе и группе пациентов с тяжелой АГ. В зарубежной литературе встречаются лишь единичные данные исследований, в которых доказано повышение данного биомаркера у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами [227], равно как и немногочисленные исследования, свидетельствующие в пользу связи L-FABP в моче с показателями сосудистой жесткости [78].

3.4.3 Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин и женщин

3.4.3.1 Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин и женщин контрольной группы и группы с артериальной гипертензией

По представленным в таблице 14 результатам стоит отметить, что по данным стандартных маркеров поражения почек у мужчин и женщин **контрольной группы** не наблюдалось значимых различий между уровнем креатинина крови и СКФ_Кокрофта-Голта, однако средние значения СКФ_MDRD и СКФ_SKD-EPI оказались несколько ниже у женщин, чем у мужчин, оставаясь при этом в рамках нормальных значений. В то же время у мужчин и женщин с АГ наблюдались существенные различия по уровню креатинина крови и альбуминурии (у мужчин средние значения креатинина крови и альбуминурии оказались существенно выше, чем у женщин), но не наблюдалось статистически значимых различий по данным СКФ_MDRD, СКФ_SKD-EPI и СКФ_Кокрофта-Голта. При этом, значения СКФ_MDRD в группе мужчин с АГ

оказались несколько заниженными по сравнению со значениями СКФ_СКD-EPI, а в группе женщин с АГ были снижены значения как СКФ_MDRD, так и СКФ_СКD-EPI, при этом значения СКФ_СКD-EPI оказались несколько выше. Значения СКФ_Кокрофта-Голта оставались в исследуемых группах в пределах нормы.

Таблица 14 – Традиционные и «новые» биомаркеры поражения почек у мужчин и женщин контрольной группы и группы пациентов с артериальной гипертензией

Показатели	Мужчины контр. гр n=16	Женщины контр. гр n=18	Значение p	Мужчины с АГ n=46	Женщины с АГ n=46	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	75,0±4,6	61,0±5,1	p>0,05	86,4±16,0	68,0±10,9	p<0,0001
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73м ²	101,6±5,1	99,0±11,0	p=0,04	85,5±15,3	80,4±13,9	p>0,05
СКФ_СКD-EPI, мл/мин/1,73м ²	110,8±4,9	109,8±11,6	p=0,04	92,8±16,3	87,6±14,1	p>0,05
СКФ_Кокрофта- Голта, мл/мин/1,73м ²	118,7±11,2	117,8±20,5	p>0,05	102,2±23,2	96,9±19,0	p>0,05
Альбуминурия	н/д	н/д	–	0,17±0,79	0,03±0,15	p=0,04
Цистатин С, мг/мл	0,86±0,08	0,79±0,09	p>0,05	0,90±0,16	0,87±0,11	p>0,05
СКФ_СКD- EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	106,3±13,1	104,4±12,5	p>0,05	95,6±19,1	88,0±14,1	p=0,04
СКФ_СКD- EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	105,6±7,2	110,2±10,8	p>0,05	94,5±17,3	88,4±13,2	p>0,05
NGAL, нг/мл	3,8 (0,9;9,3)	14,0 (1,7;56,5)	p<0,0001	4,7 (0,2;10,5)	14,9 (2,0;66,5)	p<0,0001

Продолжение таблицы 14

Показатели	Мужчины контр. гр n=16	Женщины контр. гр n=18	Значение р	Мужчины с АГ n=46	Женщины с АГ n=46	Значение р
КИМ-1, пг/мл	1,45 (0,25;3,89)	1,11 (0,85;5,65)	p=0,01	1,04 (0,2;9,87)	1,20 (0,90;5,85)	p>0,05
L-FABP, пг/мл	100,0 (100,0- 1535,8)	1377,4 (401- 5989,4)	p=0,02	1835,7 (336; 10228,8)	1377,4 (401,0; 5989,1)	p>0,05

Примечание – Значения представлены в виде как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медианы с указанием минимального и максимального значений.

По данным «новых» биомаркеров поражения почек в **группе контроля** у женщин значения NGAL и L-FABP в моче оказались существенно выше, чем у мужчин и различия оказались статистически значимыми. У мужчин наблюдались более высокие средние значения КИМ-1 в моче. По остальным биомаркерам статистически значимых различий не отмечалось. В группе пациентов с АГ у женщин отмечались существенно более низкие значения СКФ_СКD-EPI_CysC и более высокие показатели уровня NGAL в моче. При этом стоит отметить, что средние значения цистатина С у женщин оказались ниже, чем у мужчин. Также у мужчин наблюдались более высокие значения СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr, уровня L-FABP и КИМ-1 в моче, хотя различия считались статистически незначимыми.

При выполнении корреляционного анализа в **общей группе** женщин с АГ увеличение уровня NGAL в суточной моче было связано с нарастанием показателей массы тела и ОБ ($r=0,311$, $p=0,04$ и $r=0,345$, $p=0,02$ соответственно), а также тенденция к увеличению уровня NGAL в суточной моче при увеличении ИМТ ($r=0,275$, $p=0,06$). Высокие концентрации уровня NGAL в моче были ассоциированы с показателями среднесуточного АДс ($r=0,269$, $p=0,04$). В то же время у женщин в общей группе пациентов с АГ снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC было ассоциировано с увеличением возраста ($r= -0,551$, $p<0,0001$), показателей «офисного» АДп ($r=-0,316$, $p=0,04$), показателей средненочного АДс ($r=-0,356$, $p=0,03$), значений ЦАДс ($r=-0,302$,

$p=0,05$), ЦАДп ($r=-0,341$, $p=0,03$), кфСРПВ ($r=-0,351$, $p=0,02$). При этом при выполнении множественного регрессионного анализа с включением показателей ЦАД и жесткости сосудистой стенки в модель удалось установить, что значения СКФ_SKD-EPI_CysC у женщин ассоциированы со значениями кфСРПВ ($\beta=-0,416$, $p=0,02$), ($R^2=0,173$; $F=5,45$; $p=0,02$). Снижение показателей СКФ_SKD-EPI_CysC у женщин было также ассоциировано и с увеличением ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=-0,407$, $p=0,03$ и $r=-0,419$, $p=0,03$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,583$, $p=0,001$ и $r=-0,556$, $p=0,001$ соответственно) и ($r=-0,463$, $p=0,01$ и $r=-0,502$, $p=0,008$ соответственно), ИР почечных артерий справа и слева ($r=-0,502$, $p=0,004$ и $r=-0,383$, $p=0,03$ соответственно).

С учетом того, что у женщин оказались более низкие значения не только показателей СКФ_SKD-EPI_CysC, но и СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr, был проведен корреляционный анализ, в ходе которого были выявлены обратные зависимости между показателями СКФ_SKD-EPI_CysC_Cr и возрастом ($r=-0,409$, $p=0,009$), значениями ОТ ($r=-0,326$, $p=0,04$ соответственно), соотношения ОТ/ОБ ($r=-0,346$, $p=0,02$), значениями «офисного» АДп ($r=-0,283$, $p=0,05$), ЦАДс ($r=-0,346$, $p=0,02$), прироста ЦАД ($r=-0,362$, $p=0,02$), ЦАДп ($r=-0,372$, $p=0,01$), кфСРПВ ($r=-0,366$, $p=0,02$), показателями ПИ дуговых артерий справа и слева ($r=-0,463$, $p=0,01$ и $r=-0,488$, $p=0,01$ соответственно), ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,583$, $p=0,001$ и $r=-0,543$, $p=0,002$ соответственно) и ($r=-0,479$, $p=0,01$ и $r=-0,549$, $p=0,003$ соответственно), ИР почечных артерий справа и слева ($r=-0,397$, $p=0,02$ и $r=-0,370$, $p=0,04$ соответственно).

Кроме того, в группе женщин с АГ наблюдалось нарастание концентрации цистатина С в сыворотке крови с увеличением АДс и АДд в ночные часы ($r=0,371$, $p=0,02$ и $r=0,308$, $p=0,05$ соответственно), кфСРПВ ($r=0,285$, $p=0,05$), показателей внутрипочечного кровотока: ИР и ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=0,558$, $p=0,001$ и $r=0,508$, $p=0,004$ соответственно) и ($r=0,366$, $p=0,05$ и $r=0,419$, $p=0,03$ соответственно), ИР почечных артерий справа и слева ($r=0,434$, $p=0,01$ и $r=0,348$, $p=0,05$ соответственно), а также взаимосвязь показателей L-FABP в моче и значений кфСРПВ ($r=0,405$, $p=0,01$), среднесуточного и средненочного АДп ($r=0,385$, $p=0,03$ и $r=0,348$, $p=0,05$ соответственно), средненочного АДс ($r=0,323$, $p=0,05$), среднесуточной и средненочной вариабельности АДп ($r=0,723$, $p=0,03$ и $r=0,570$, $p=0,03$ соответственно), ИР междолевых артерий справа и слева ($r=0,315$, $p=0,05$ и $r=0,421$, $p=0,02$ соответственно).

В ходе выполнения корреляционного анализа у мужчин общей группы пациентов с АГ показатели цистатина С положительно коррелировали с длительностью АГ ($r=0,605$, $p<0,0001$), уровнем «офисного» АДс ($r=0,402$, $p=0,01$). Прямые зависимости в группе мужчин были выявлены также между показателями цистатина С и значениями ЦАДс и ЦАДд ($r=0,402$, $p=0,01$ и $r=0,358$, $p=0,03$ соответственно), ЦАДср ($r=0,384$, $p=0,02$), прироста ЦАД ($r=0,363$, $p=0,02$), кфСРПВ ($r=0,456$, $p=0,005$). При проведении корреляционного анализа с показателями СМАД были выявлены ассоциации показателей цистатина С в сыворотке крови с показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,487$, $p=0,002$ и $r=0,369$, $p=0,02$ соответственно), средненочного АДс и АДд ($r=0,418$, $p=0,01$ и $r=0,342$, $p=0,03$ соответственно), среднесуточным и средненочным АДп ($r=0,493$, $p=0,004$ и $r=0,455$, $p=0,01$ соответственно), среднесуточной вариабельности АДс ($r=0,322$, $p=0,04$), средненочной вариабельностью АДс и АДд ($r=0,461$, $p=0,006$ и $r=0,369$, $p=0,02$ соответственно).

Корреляционных зависимостей между уровнем L-FABP в моче и значениями «офисных» показателей АД, антропометрическими данными, длительностью АГ и показателями ЦАД, сосудистой жесткости в группе мужчин выявлено не было. Тем не менее прямые зависимости были установлены между уровнем L-FABP в моче и показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,455$, $p=0,01$ и $r=0,446$, $p=0,01$ соответственно), средненочного АДс и АДд ($r=0,481$, $p=0,01$ и $r=0,468$, $p=0,01$ соответственно).

Кроме того, в группе мужчин была отмечена прямая взаимосвязь уровня КИМ-1 в моче и кфСРПВ ($r=0,563$, $p=0,03$).

3.4.3.2 Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у мужчин с различной степенью артериальной гипертензии

По результатам, представленным в таблице 15, видно, что у мужчин с АГ различной степени несмотря на отсутствие значимых различий между уровнем креатинина крови наблюдалось значимое снижение функции почек по данным СКФ_MDRD уже у пациентов с умеренной АГ, однако по данным СКФ_SKD-EPI снижение функции почек отмечалось только в группе с тяжелой АГ. При этом

существенных различий по данным СКФ_Кокрофта-Голта выявлено не было и значения СКФ, рассчитанной по данной формуле, во всех исследуемых группах находились в пределах нормальных значений. Статистически значимые различия были отмечены также между уровнем цистатина С в крови, показателями СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, что не отмечалось между уровнем NGAL, KIM-1 и L-FABP в моче. Однако, было выявлено увеличение уровня NGAL мочи почти в 2 раза в группе мужчин с тяжелой АГ.

При этом при проведении корреляционного анализа **в группе мужчин с тяжелой АГ** значения цистатина С в сыворотке крови были прямо взаимосвязаны с показателями длительности АГ ($r=0,609$, $p=0,01$), среднесуточного АДп ($r=0,593$, $p=0,02$). Обратная корреляционная взаимосвязь была выявлена между значениями цистатина С в крови и показателями ИРГ ($r=-0,704$, $p=0,005$).

Таблица 15 – Традиционные и «новые» биомаркеры поражения почек у мужчин с артериальной гипертензией

Показатель	Мужчины контр. гр n=16	Мужчины с АГ 1 и 2 степени n=24	Мужчины с АГ 3 степени и РАГ n=22	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	75,0±4,6	82,8±9,8	90,6±20,5	p>0,05
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73м ²	101,6±5,1	89,7±13,5	80,6±16,2	p=0,01
СКФ_CKD-EPI, мл/мин/1,73м ²	110,8±4,9	98,3±14,1	86,2±16,6	p=0,002
СКФ_Кокрофта-Голта, мл/мин/1,73м ²	118,7±11,2	108,2±21,6	95,0±23,5	p>0,05
Альбуминурия	н/д	0,01±0,03	0,36±1,17	p>0,05
Цистатин С, мг/мл	0,86±0,08	0,84±0,11	0,98±0,18	p=0,007
СКФ_CKD-EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	106,3±13,1	103,8±16,1	85,5±18,1	p=0,001
СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	105,6±7,2	102,1±14,5	85,0±16,1	p=0,002

Продолжение таблицы 15

Показатель	Мужчины контр. гр n=16	Мужчины с АГ 1 и 2 степени n=24	Мужчины с АГ 3 степени и РАГ n=22	Значение p
NGAL, нг/мл	3,85 (0,1;9,3)	4,5 (0,7;-12,5)	7,4 (0,2;19,3)	p>0,05
KIM-1, пг/мл	1,45 (0,25;3,89)	1,22 (0,2;4,09)	0,8 (0,31;9,87)	p>0,05
L-FABP, пг/мл	114,5 (84,0;1537,8)	1738,2 (505,6;4601,6)	1873,5 (336,0;10228,8)	p=0,02

Примечание – Значения представлены в виде как среднее \pm стандартное отклонение (M \pm SD) или медианы с указанием минимального и максимального значений.

Обратные корреляционные зависимости были установлены между значениями СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr и показателями длительности АГ ($r=-0,587$, $p=0,01$ и $r=-0,653$, $p=0,004$ соответственно) и показателями среднесуточного АДп ($r=-0,581$, $p=0,02$ и $r=-0,593$, $p=0,02$ соответственно).

Также в ходе проведения корреляционного анализа у **мужчин с тяжелой АГ** наблюдалось увеличение показателей KIM-1 при нарастании средненочных показателей АДд ($r=0,552$, $p=0,04$) и кфСРПВ ($r=0,612$, $p=0,04$). Кроме того, была выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем L-FABP в моче и показателями среднесуточного АДс и АДд ($r=0,637$, $p=0,01$ и $r=0,717$, $p=0,01$ соответственно), средненочного АДс ($r=0,610$, $p=0,04$) и обратная корреляционная зависимость между показателями L-FABP в моче и значениями ИРГ ($r=-0,651$, $p=0,03$).

3.4.3.3 Сравнение традиционных и «новых» биомаркеров поражения почек у женщин с различной степенью артериальной гипертензии

Как видно из таблицы 16, у женщин с различной степенью АГ наблюдались значимые различия по данным уровня креатинина крови, СКФ_MDRD и СКФ_СКD-EPI. Ухудшение функции почек у женщин с умеренной АГ было отмечено как по данным

СКФ_MDRD, так и по данным СКФ_СКD-EPI, однако по данным СКФ_MDRD – в большей степени. Значимые различия наблюдались и между показателями СКФ_Кокрофта-Голта, но при этом средние значения данных показателей оставались в пределах нормы как в группе контроля, так и в группе женщин с АГ. Не наблюдалось статически значимых различий между уровнем альбуминурии.

Таблица 16 – Традиционные и «новые» биомаркеры поражения почек у женщин с артериальной гипертензией

Показатель	Женщины контр. гр. n=18	Женщины с АГ 1 и 2 степени n=23	Женщины с АГ 3 степени и РАГ n=23	Значение p
Креатинин, мкмоль/л	61,0±5,1	69,0±10,7	66,8±11,1	p=0,03
СКФ_MDRD, мл/мин/1,73м ²	99,0±11,0	79,7±14,6	81,2±13,5	p<0,0001
СКФ_СКD-EPI, мл/мин/1,73м ²	109,8±11,6	87,6±15,6	87,5±12,7	p<0,0001
СКФ_Кокрофта- Голта, мл/мин/1,73м ²	117,8±20,5	98,5±22,5	95,1±14,7	p=0,003
Альбуминурия	н/д	0,004±0,02	0,06±0,21	p>0,05
Цистатин С, мг/мл	0,79±0,09	0,87±0,13	0,88±0,11	p=0,04
СКФ_СКD- EPI_CysC, мл/мин/1,73 м ²	104,4±12,5	88,9±16,1	87,2±12,3	p<0,0001
СКФ_СКD- EPI_CysC_Cr, мл/мин/1,73 м ²	110,2±10,8	88,7±14,6	88,2±12,1	p<0,0001
NGAL, нг/мл	15,9 (0,1;67,0)	14,9 (1,7;56,5)	14,0 (4,0;47,1)	p>0,05
КИМ-1, пг/мл	0,32 (0,2;0,61)	1,58 (0,48;5,85)	0,81 (0,18;3,43)	p=0,03
L-FABP, пг/мл	517,8 (31,4;6762,2)	1526,8 (401,0;5989,4)	1377,4 (744,0;5830,4)	p>0,05

В то же время значимое нарастание уровня цистатина С в крови и снижение функции почек по данным СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr отмечалось у женщин уже в группе с умеренной АГ, однако при этом не происходило значимого изменения средних значений данных показателей с увеличением степени тяжести АГ у женщин.

Также не отмечалось значимого нарастания концентрации NGAL и L-FABP в моче с увеличением степени тяжести АГ и более того, средние значения NGAL в моче в контрольной группе были выше, чем в группах с умеренной и тяжелой АГ.

Были выявлены статистически значимые различия между уровнем KIM-1 в моче, но при этом его средние значения в группе женщин с тяжелой АГ оказались ниже, чем в группе с умеренной АГ.

Тем не менее, в ходе проведения корреляционного анализа в группе **женщин с умеренной АГ** была установлена прямая взаимосвязь между показателями цистатина С в сыворотке крови и уровнем офисного АДп ($r=0,549$, $p=0,01$), кфСРПВ и ЦАДп ($r=0,663$, $p=0,001$ и $r=0,482$, $p=0,03$ соответственно); между значениями NGAL в моче и показателями среднесуточного АДд ($r=0,565$, $p=0,01$), среднедневного АДс ($r=0,446$, $p=0,04$).

Обратные корреляционные зависимости были установлены между значениями СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr и уровнем «офисного» АДп ($r=-0,575$, $p=0,008$ и $r=-0,520$, $p=0,01$ соответственно), ЦАДп ($r=-0,519$, $p=0,01$ и $r=-0,492$, $p=0,02$), кфСРПВ ($r=-0,666$, $p=0,001$ и $r=-0,588$, $p=0,006$ соответственно), значениями ПИ междолевых артерий справа и слева ($r=-0,542$, $p=0,02$ и $r=-0,538$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=-0,521$, $p=0,02$ и $r=-0,507$, $p=0,03$ соответственно), ПИ почечных артерий справа и слева ($r=-0,709$, $p=0,001$ и $r=-0,483$, $p=0,04$ соответственно) и ($r=-0,704$, $p=0,001$ и $r=-0,623$, $p=0,006$ соответственно), а также между значениями СКФ_СКD-EPI_CysC и показателями ИР междолевых артерий справа и слева ($r=-0,576$, $p=0,01$ и $r=-0,487$, $p=0,04$ соответственно).

В группе женщин с **тяжелой АГ** была установлена прямая корреляционная зависимость между показателями цистатина С в сыворотке крови и уровнем ЦАДд и ЦАДср ($r=0,491$, $p=0,02$ и $r=0,499$, $p=0,02$ соответственно), среднесуточного АДд ($r=0,612$, $p=0,004$), средненочными показателями АДс и АДд ($r=0,592$, $p=0,006$ и $r=0,710$, $p=0,0001$ соответственно), среднесуточной вариабельностью АДс ($r=0,515$, $p=0,02$), показателями

ИР междолевых артерий справа и слева ($r=0,594$, $p=0,04$ и $r=0,584$, $p=0,04$ соответственно).

Установлены обратные корреляционные зависимости между показателями СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr и значениями ЦАДср ($r=-0,509$, $p=0,02$ и $r=-0,480$, $p=0,03$ соответственно) и показателями внутрпочечного кровотока: ИР междолевых артерий справа и слева ($r=-0,650$, $p=0,02$ и $r=-0,651$, $p=0,02$ соответственно) и ($r=-0,587$, $p=0,04$ и $r=-0,601$, $p=0,03$ соответственно). Кроме того, снижение функции почек в группе женщин с тяжелой АГ по данным СКФ_СКD-EPI_CysC наблюдалось при повышении уровня ЦАДд ($r=-0,518$, $p=0,01$), показателей среднесуточного АДд ($r=-0,534$, $p=0,01$), средненочного АДс и АДд ($r=-0,571$, $p=0,009$ и $r=-0,637$, $p=0,003$ соответственно), а также среднедневной вариабельности АДс ($r=-0,504$, $p=0,02$).

Увеличение значений КИМ-1 в моче наблюдалось при нарастании показателей «офисного» АДд ($r=0,563$, $p=0,03$), а показателей L-FABP в моче при нарастании длительности АГ ($r=0,445$, $p=0,05$), показателей кфСРПВ ($r=0,610$, $p=0,006$), значений среднесуточного и средненочного АДс ($r=0,762$, $p=0,0001$ и $r=0,585$, $p=0,008$ соответственно), среднесуточной вариабельности АДс ($r=0,448$, $p=0,05$), среднесуточного АДп и среднесуточной вариабельности АДп ($r=0,720$, $p=0,002$ и $r=0,620$, $p=0,05$ соответственно).

Заключение по пункту 3.4.3:

Таким образом, по данным стандартных маркеров поражения почек мужчины с АГ характеризовались более высоким уровнем креатинина крови и альбуминурии, однако значимого нарастания данных показателей с увеличением степени тяжести АГ у данной категории больных не отмечалось, а у женщин с тяжелой АГ значения креатинина крови оказались даже ниже, чем у женщин с умеренной АГ. По данным СКФ_MDRD некоторое снижение функции почек было отмечено как у мужчин, так и у женщин с АГ, а по данным СКФ_СКD-EPI – только в группе женщин с АГ. При этом снижение функции почек по данным СКФ_MDRD у пациентов с АГ умеренной степени наблюдалось как у мужчин, так и у женщин, а снижение функции почек по данным СКФ_СКD-EPI только у женщин с АГ умеренной степени, однако при этом снижение функции почек у женщин с умеренной АГ по данным СКФ_MDRD было более выраженное, чем по данным СКФ_СКD-EPI. Значения СКФ_Кокрофта-Голта оставались в пределах нормальных значений в обеих группах.

По данным новых биомаркеров поражения почек женщины с АГ характеризовались более высокими значениями уровня NGAL в моче и более низкими значениями СКФ_СКD-EPI_CysC. При этом более высокие значения NGAL в моче встречались также и у женщин контрольной группы по сравнению с мужчинами, хотя различий в показателях СКФ_СКD-EPI_CysC между мужчинами и женщинами контрольной группы не наблюдалось.

В свою очередь в общей группе женщин с АГ увеличение показателей NGAL в моче было взаимосвязано с нарастанием массы тела, а также среднесуточных значений АДс, а снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC – с увеличением «офисного» АДп, АДс преимущественно в ночные часы, ЦАДс, ЦАДп и кфСРПВ, а также с увеличением индексов внутрпочечного сосудистого сопротивления.

С увеличением степени тяжести АГ в группе мужчин было выявлено значимое нарастание уровня цистатина С в крови, L-FABP в моче и снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr. При этом наиболее высокие значения цистатина С и L-FABP в моче и наиболее низкие значения СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr отмечались в группе мужчин с тяжелой АГ. При этом в группе мужчин с тяжелой АГ увеличение уровня цистатина С в крови было взаимосвязано с увеличением длительности АГ, среднесуточного АДп и снижением значения ИРГ. В свою очередь снижение значений СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr также было отмечено с нарастанием длительности АГ и среднесуточного АДп.

Повышение уровня L-FABP в моче в группе с тяжелой АГ у мужчин было тесно взаимосвязано с нарастанием среднесуточных показателей АДс и АДд, а также со снижением значения ИРГ.

Несмотря на отсутствие значимых различий между уровнем NGAL в моче у мужчин с ухудшением степени тяжести АГ, наиболее высокие его значения наблюдались именно в группе с тяжелой АГ.

Статистически значимые различия по уровню КИМ-1 в моче у мужчин с различной степенью АГ не отмечались, однако наблюдалась тенденция к увеличению данного маркера с нарастанием АД в ночные часы и кфСРПВ в группе с тяжелой АГ.

С увеличением степени тяжести АГ у женщин было отмечено значимое нарастание уровня цистатина С крови и снижение показателей СКФ_СКD-EPI_CysC и СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr, при этом средние значения данных биомаркеров в группе

женщин с тяжелой АГ практически не отличались от таковых в группе женщин с умеренной АГ. Также не было выявлено статистически значимых различий между уровнем NGAL и L-FABP в моче с увеличением степени тяжести АГ у женщин, а уровень KIM-1 был существенно выше в группе с умеренной АГ по сравнению с группой контроля, но ниже в группе с тяжелой АГ по сравнению с группой женщин с умеренной АГ. При этом снижение функции почек по данным СКФ_CKD-EPI_CysC и СКФ_CKD-EPI_CysC_Cr было тесно взаимосвязано с нарастанием индексов внутрисосудистого сопротивления у женщин как в группе с умеренной АГ так и в группе с тяжелой АГ.

3.5 Анализ группы пациентов с резистентной артериальной гипертензией до и после проведения ренальной денервации

В ходе второго этапа проводимого нами исследования мы отдельно выполнили анализ особой группы пациентов с АГ, резистентной к проводимой консервативной терапии, до проведения РЧА почечных симпатических нервов и спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев. Количество пациентов с РАГ составило 25 человек, из них 22 человека (9 мужчин и 13 женщин) перенесли операцию РЧА симпатических нервов почек.

Общая характеристика группы пациентов, перенесших операцию РЧА почечных симпатических нервов, представлена в таблице 3 (см. гл. 2.2).

На протяжении 2 лет наблюдения результаты наблюдения доступны у 22 человек. Ни в одном случае не было выявлено признаков повреждения почечных артерий в результате радиочастотного воздействия по данным интраоперационной ангиографии. Также не было выявлено поражения почечной артерии и в более отдаленном периоде наблюдения (через 12 месяцев после РД – по данным контрольной мультиспиральной компьютерной томографии почечных артерий).

3.5.1 Динамика антропометрических показателей

При проведении анализа в динамике спустя 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после проведения РЧА почечных симпатических нервов значимых изменений антропометрических показателей выявлено не было, однако в среднем отмечалось некоторое увеличение значений ИМТ через 2 года после операции ($29,9 \pm 3,7$ vs $32,4 \pm 5,7$; $p=0,06$).

3.5.2 Динамика «офисных» показателей артериального давления и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Согласно полученным результатам, представленным на рисунке 3, после проведения операции отмечалось значимое снижение «офисных» показателей АД уже через 1 месяц после операции и сохранялось в динамике на протяжении 2 лет наблюдения, однако выраженность антигипертензивного эффекта по данным «офисных» значений АД постепенно снижалась.

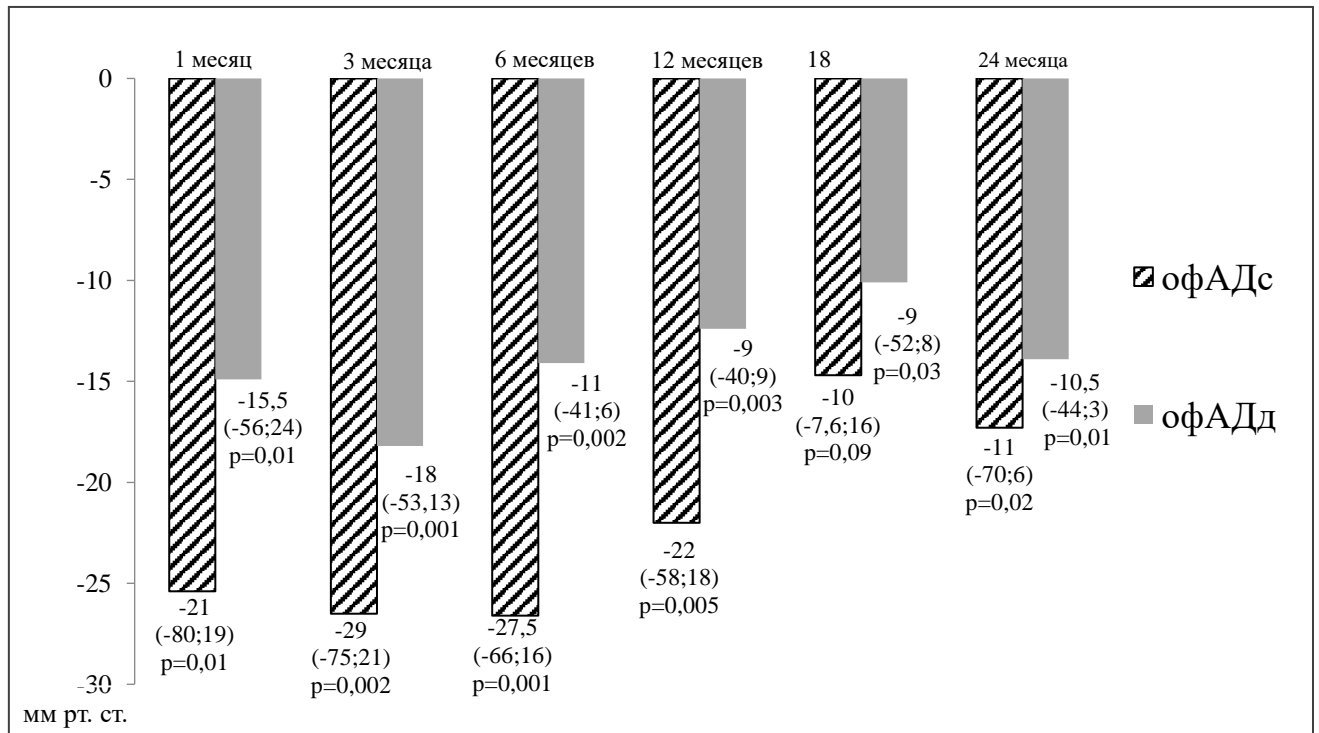


Рисунок 3 – Динамика артериального давления после ренальной денервации по данным «офисных» измерений

Значимых изменений показателей ренина, альдостерона крови и альдостерон-ренинового соотношения в динамике через 1,3,6,12,18 и 24 месяца выявлено не было ($Z=-0,235$, $p=0,81\dots Z=-0,447$, $p=0,65$).

3.5.3 Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления

Помимо снижения показателей «офисного» АД, по данным среднесуточных значений АДс и АДд, полученным в ходе проведения СМАД в динамике после операции, значимое снижение АДс наблюдается в течение 1 года после операции, а АДд – в течение 2 лет после операции. Снижение среднесуточных показателей АДс через 2 года после операции также наблюдалось, однако антигипертензивный эффект оказался статистически незначимым (рисунок 4).

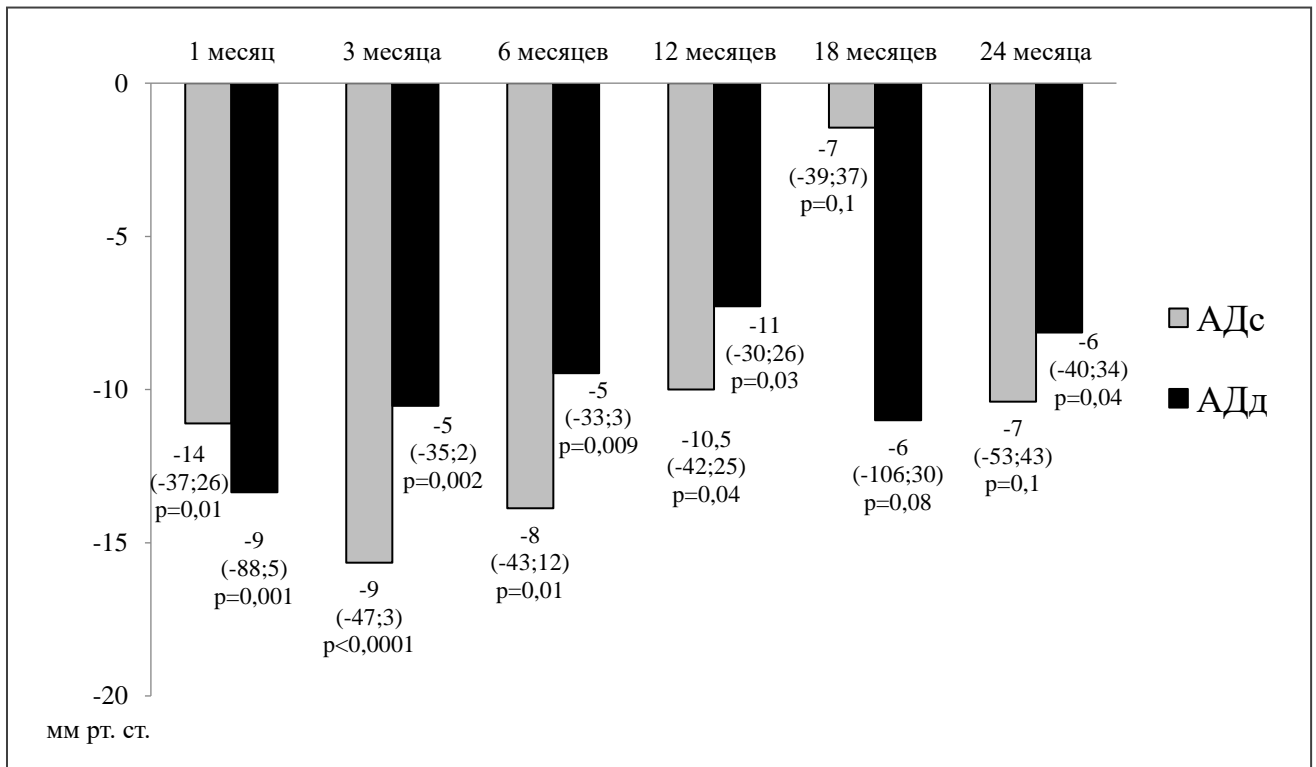


Рисунок 4 – Снижение среднесуточного артериального давления после ренальной денервации по данным суточного мониторирования артериального давления

Также отмечается снижение среднесуточных показателей variability АДс и АДд в течение 2х-летнего периода наблюдения после процедуры (рисунок 5). Стоит также отметить, что максимальный антигипертензивный эффект у пациентов наблюдался в течение 6 месяцев после операции.

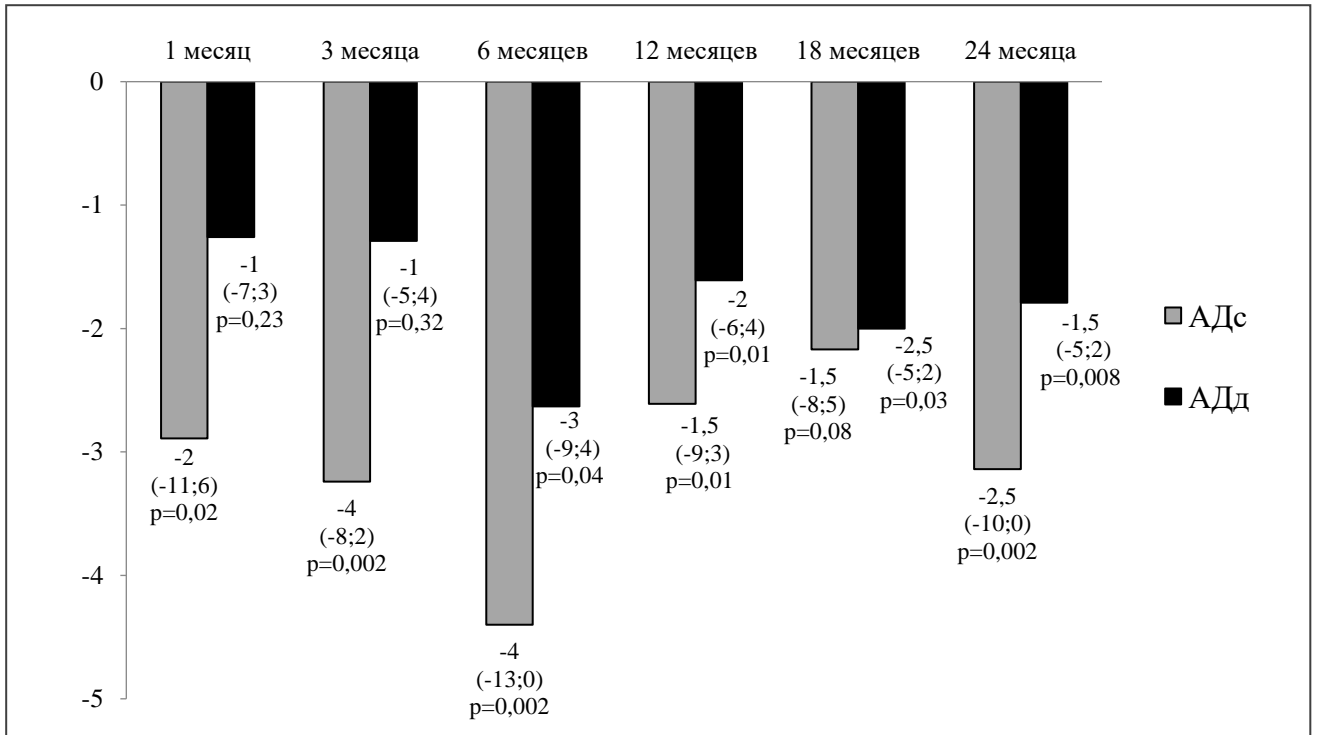


Рисунок 5 – Динамика variability среднесуточного артериального давления после ренальной денервации по данным суточного мониторинга артериального давления

Статистически значимый антигипертензивный эффект по данным показателей АДс и АДд в ночные часы по результатам проведения СМАД наблюдался в течение 1 года после проведения оперативного вмешательства (рисунок 6). Значимые изменения variability показателей АДс в ночные часы наблюдались лишь спустя 6 месяцев после процедуры (-2 (-9;13), $p=0,04$), в остальные периоды наблюдений статистически значимых изменений variability АДд в ночные часы не отмечалось.

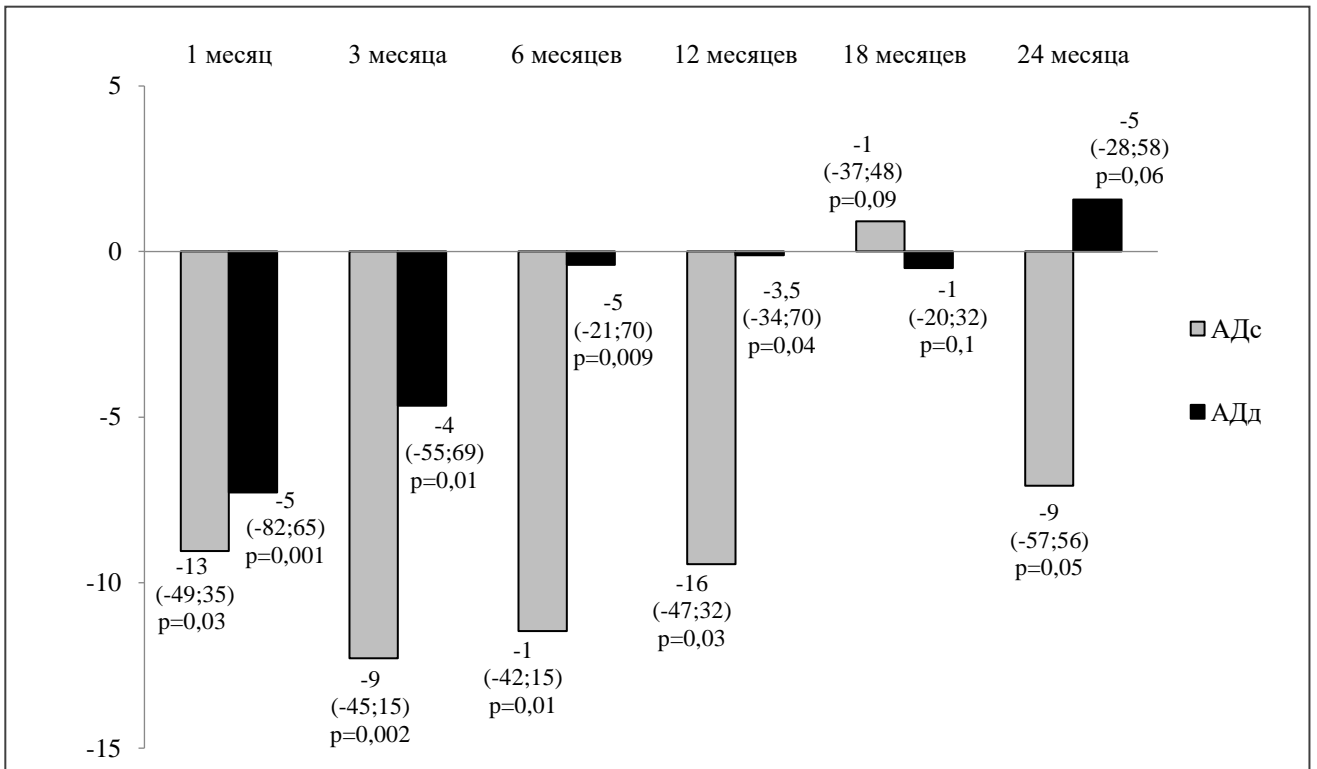


Рисунок 6 – Динамика ночных показателей артериального давления

3.5.4 Динамика показателей когнитивной функции и качества жизни

Согласно полученным данным статистически значимых изменений когнитивной функции в течение всего периода наблюдения отмечено не было. При этом пациенты отмечали значимое улучшение качества жизни по данным опросника EQ5D уже спустя 3 месяца ($Z=-2,62$; $p=0,009$) после операции, что также отмечалось в динамике в течение последующих 2 лет наблюдения ($Z=-2,61 \dots -0,49$; $p=0,009 \dots 0,04$).

3.5.5 Динамика показателей центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки

Выраженное снижение показателей ЦАД, как систолического, так и диастолического у пациентов данной группы было обнаружено уже через 1 месяц после

проведения вмешательства и сохранялось примерно на одном уровне в течение всего 2х-летнего периода наблюдения (рисунок 7). Максимальный антигипертензивный эффект по данным измерений ЦАД также наблюдался в течение первых 6 месяцев наблюдения.

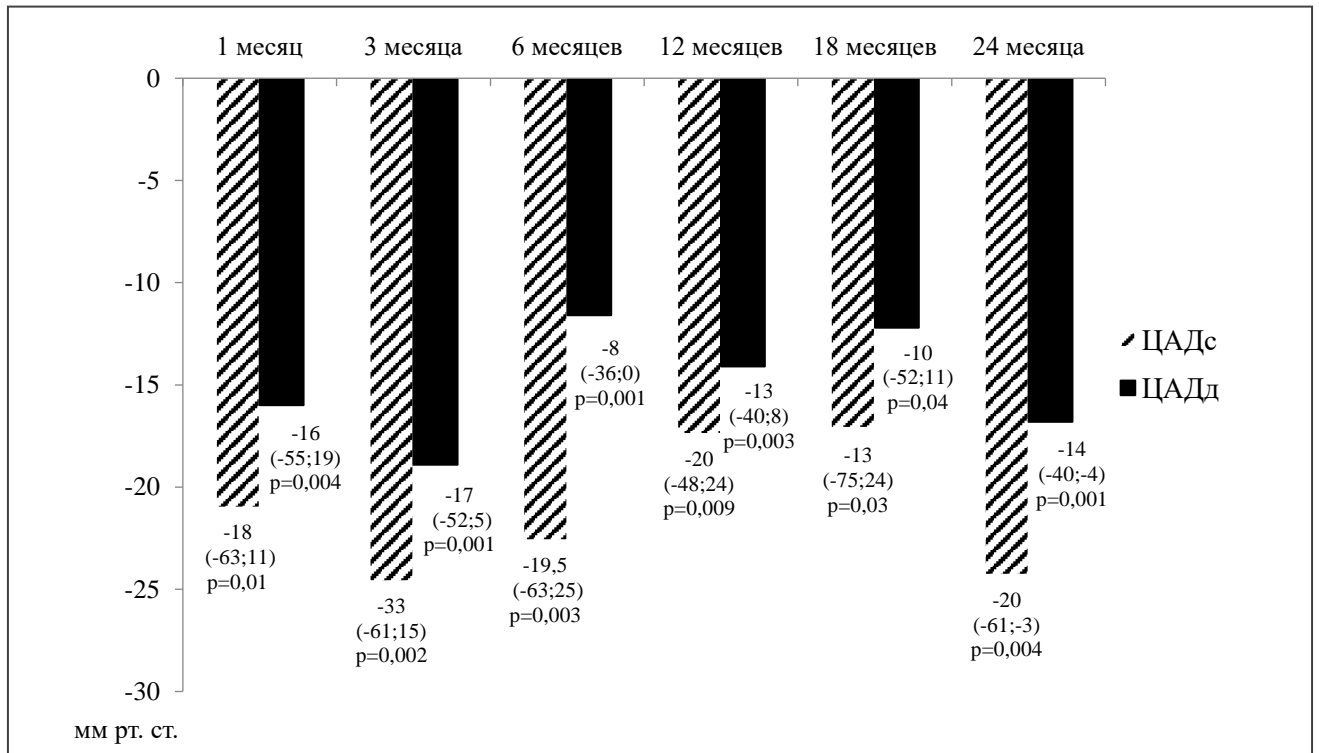


Рисунок 7 – Динамика показателей центрального аортального давления

При этом стоит отметить, что статистически значимое улучшение показателей сосудистой жесткости по данным кфСРПВ наблюдалось спустя 1 и 3 месяца и сохранялось лишь в течение 6 месяцев после операции. В дальнейшем спустя 1 и 2 года после операции у пациентов также отмечалось улучшение сосудистой жесткости по данным кфСРПВ, но изменения оказались статистически незначимыми. При проведении более детального анализа данных изменений, удалось выявить, что увеличение показателей сосудистой жесткости спустя 1 и 2 года после процедуры было отмечено в основном у пациентов в возрасте старше 60 лет, с длительным течением АГ (более 30 лет), с достаточно высокими исходными показателями кфСРПВ, выходящими за рамки нормы и отсутствием антигипертензивного эффекта после выполнения операции. У пациентов с избыточным снижением АД (более 30 мм рт. ст.) значения кфСРПВ на протяжении всего периода наблюдения оставались в рамках нормальных значений (рисунок 8).

Примечательно также, что спустя 1 и 2 года после проведения процедуры у пациентов отмечалось значимое ухудшение показателя эндотелиальной функции – ИРГ.

При детальном анализе удалось выявить, что снижение показателя ИРГ отмечалось как у пациентов с исходно низкими значениями эндотелиальной функции так и у пациентов с нормальными значениями до проведения процедуры и встречалось в основном у пациентов с избыточным снижением АД (рисунок 8).

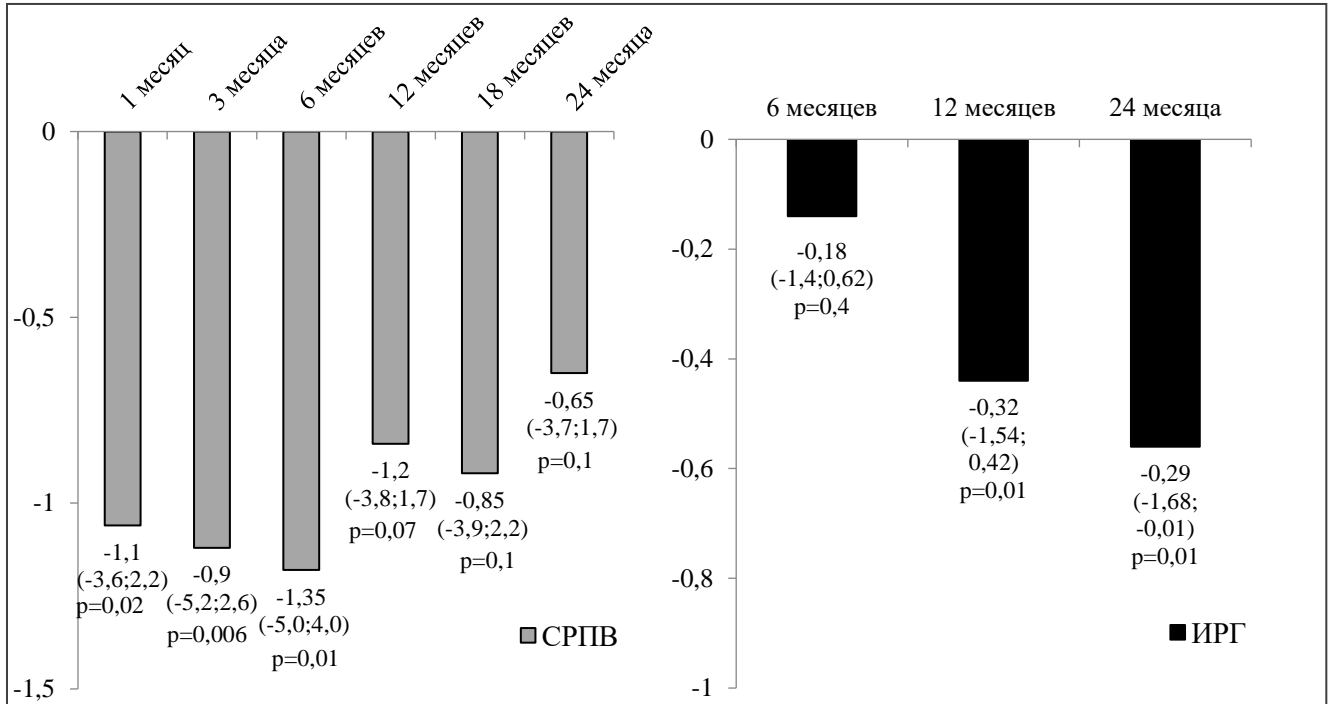


Рисунок 8 – Динамика показателей жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции

Кроме того, при проведении анализа не было выявлено значимых изменений внутрипочечного кровотока по данным показателей УЗДГ в динамике через 1,3,6,12,18,24 месяцев наблюдения после проведения денервации ($Z=-0,985$, $p=0,32...$ $Z=-1,125$, $p=0,26$).

3.5.6 Динамика стандартных показателей поражения почек после ренальной денервации

В ходе проведения анализа безопасности РД в отношении функции почек данных за ОПП в ранний послеоперационный период получено не было. Однако, по данным стандартных биомаркеров поражения почек, несмотря на отсутствие статистически

значимых изменений, у всех пациентов после процедуры отмечалось повышение средних значений уровня креатинина крови и снижение СКФ_MDRD и СКФ_CKD-EPI в течение первых 6 месяцев наблюдения, затем функция почек по данным этих показателей несколько улучшалась, но оставалась сниженной по сравнению с исходными значениями (рисунок 9). Прирост уровня альбуминурии у данных пациентов наблюдался в период с 12 месяцев ($0,31 \pm 1,16$ vs $0,12 \pm 0,28$; $p=0,31$) до 2 лет ($0,4 \pm 1,31$ vs $0,12 \pm 0,28$; $p=0,15$) наблюдения, однако также оказался статистически незначимым.

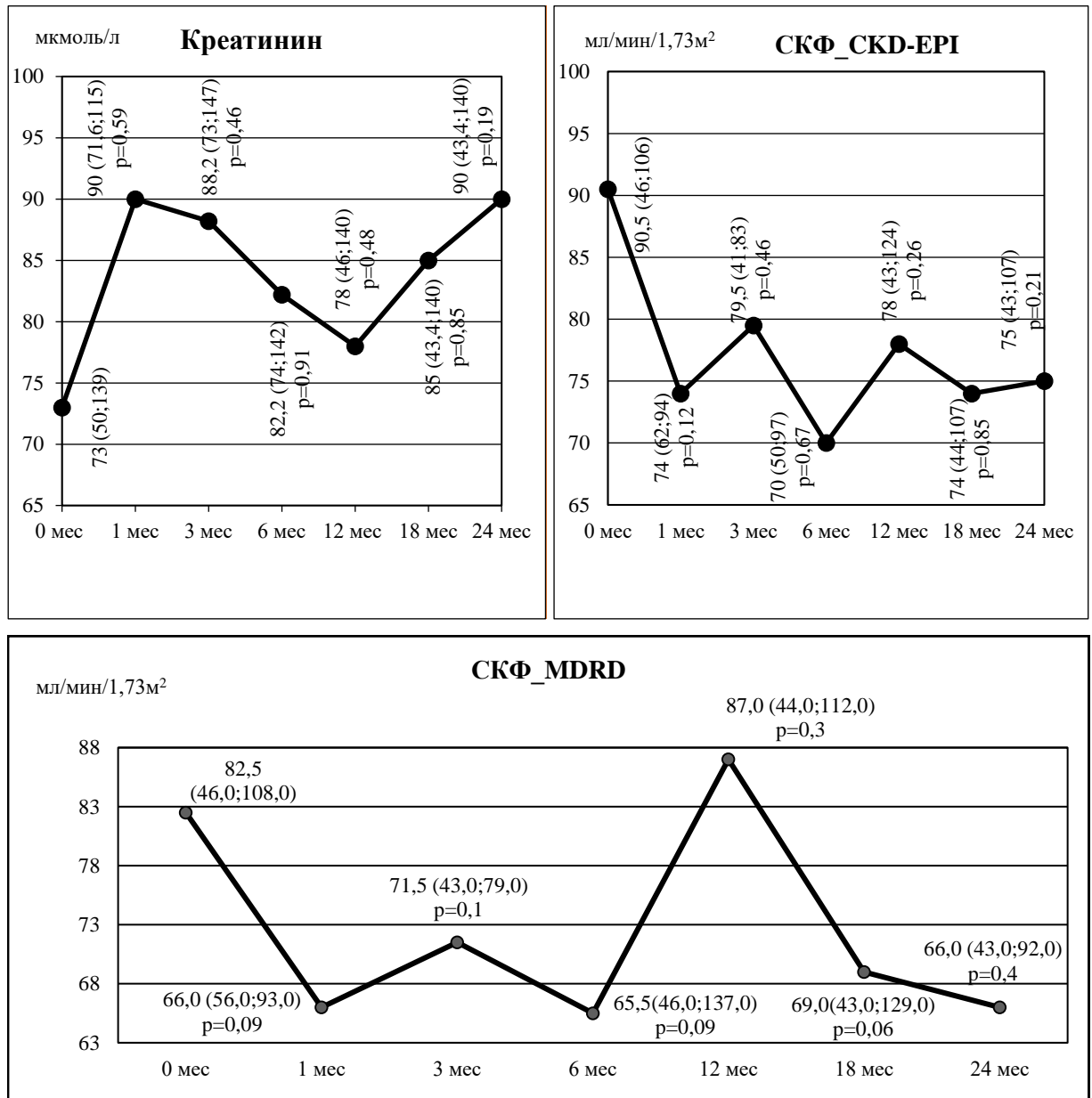


Рисунок 9 – Динамика уровня креатинина крови, СКФ_CKD-EPI, СКФ_MDRD у пациентов после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

3.5.7 Динамика показателей новых биомаркеров поражения почек

По данным новых биомаркеров поражения почек у пациентов после проведения операции наблюдалось постепенное увеличение уровня цистатина С крови и L-FABP мочи (рисунок 10), а также снижение СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr (рисунок 11) на протяжении всего 2-летнего периода наблюдения, однако данные изменения также оказались статистически незначимыми.

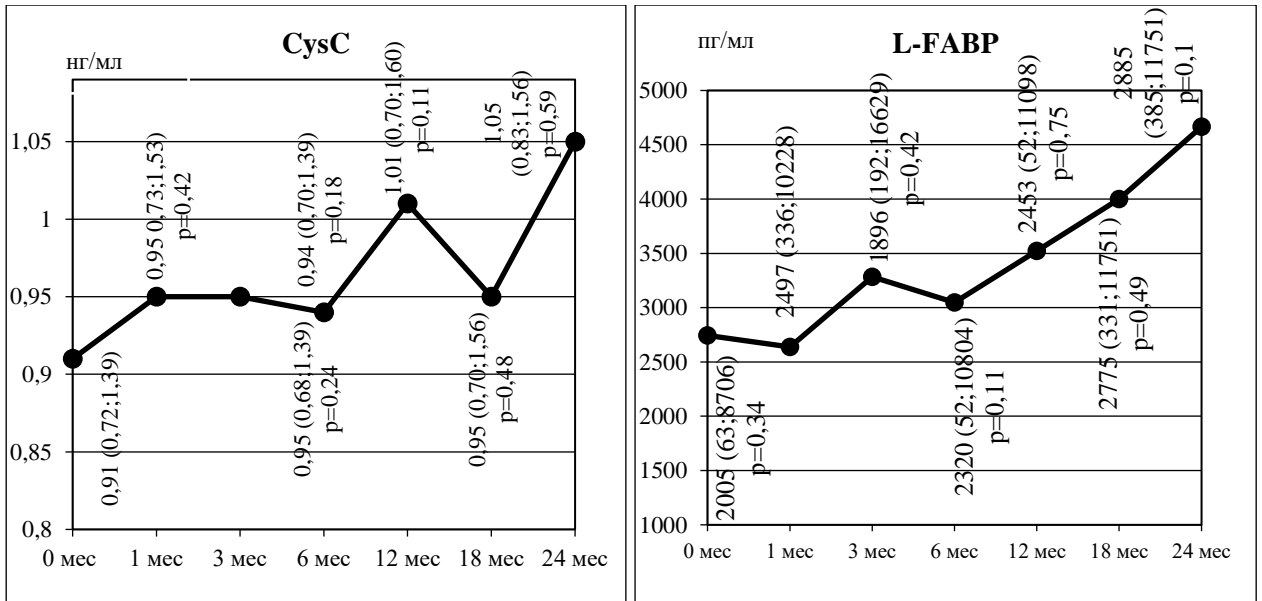


Рисунок 10 – Динамика уровня цистатина С крови и L-FABP мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

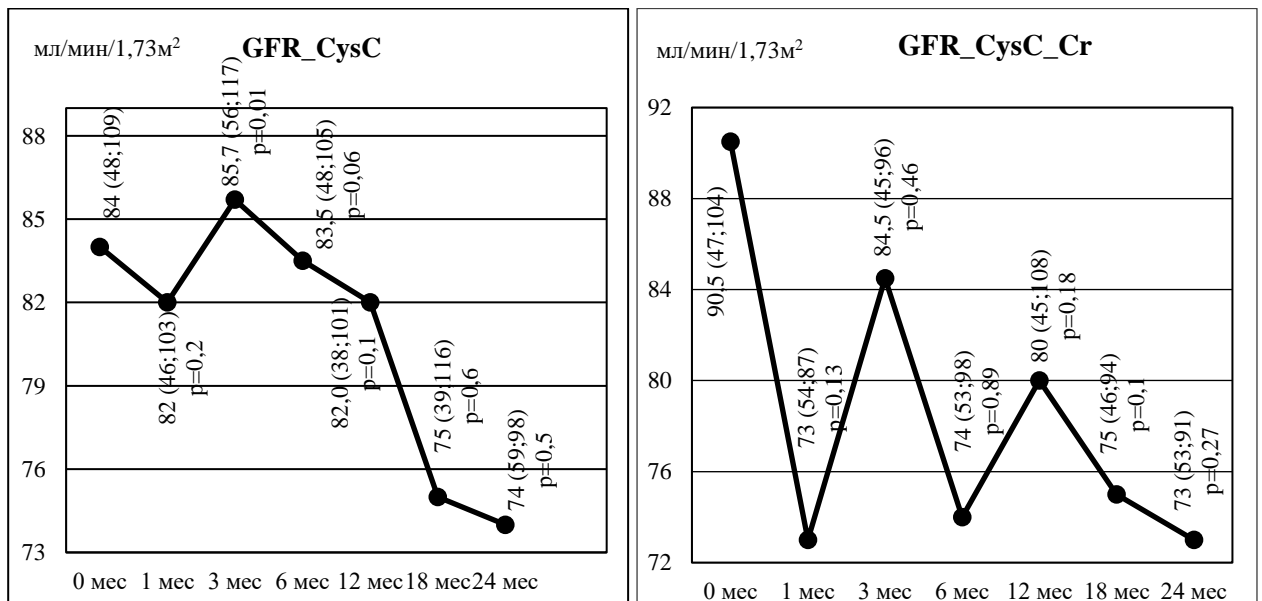


Рисунок 11 – Динамика СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

При этом было отмечено статистически значимое увеличение концентрации KIM-1 мочи спустя 1 месяц после денервации, что сохранялось на протяжении 1 года наблюдения, но спустя 18 месяцев и 2 года наблюдения его уровень значимо не отличался от исходного. При проведении анализа уровня NGAL мочи в динамике после операции наблюдалось его некоторое нарастание спустя 1 месяц наблюдения, затем снижение концентрации через 6 месяцев наблюдения и возврат практически к исходным значениям, однако стоит отметить также, что данные изменения были статистически незначимыми (рисунок 12).

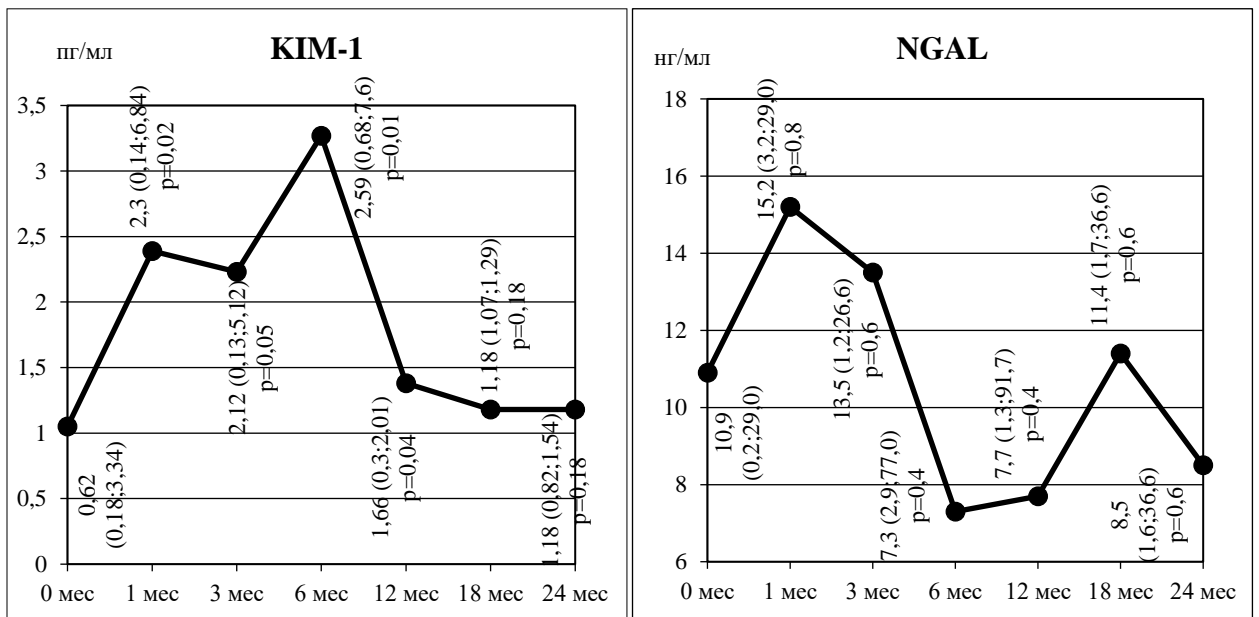


Рисунок 12 – Динамика уровня KIM-1 и NGAL мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

Далее нами была проведена оценка изменения функции почек после процедуры в зависимости от степени снижения уровня АД и исходного состояния почек с использованием новых структурно-функциональных маркеров.

Таким образом, в зависимости от степени снижения АД, учитывая «офисные» и среднесуточные показатели АД, а также данные ЦАД, всех пациентов, прошедших процедуру РД мы распределили на три группы: Группа 1 – повышение АД после процедуры РД (выше 0 мм рт. ст.); Группа 2 – снижение АД от 0 и до -30 мм рт. ст.; Группа 3 – снижение АД от 31 мм рт. ст. и ниже. Пациенты в данных группах значимо не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и СКФ, рассчитанной

по уровню креатинина и формуле СКД-ЕРІ. Далее мы провели сравнительный анализ значений исследуемых биомаркеров в этих группах (таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Изменение функции почек по данным **стандартных** маркеров в зависимости от степени снижения уровня артериального давления у пациентов после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

АД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Δ24АДс	↑ Креатинин через 6 месяцев			
	80 (74-81) мкмоль/л n=5	88,2 (83,4-93,0) мкмоль/л n=9	121 (103-142) мкмоль/л n=8	F=61,987; p=0,004
ΔЦАДд	↑ Креатинин через 6 месяцев			
	72,2 (61,0-83,4) мкмоль/л n=4	81,0 (70,0-103,0) мкмоль/л n=11	131,5 (121,0-142,0) мкмоль/л n=7	F=23,476; p=0,01
Δ24АДд	↓ СКФ_СКД-ЕРІ через 2 года			
	85,5 (72-107) мл/мин/1,73м ² n=8	66,5 (43-120) мл/мин/1,73м ² n=9	47,5 (45-50) мл/мин/1,73м ² n=5	F=5,819; p=0,02
Δ24АДд	↓ СКФ_MDRD через 2 года			
	68 (66;92) мл/мин/1,73м ² n=8	59 (43;89) мл/мин/1,73м ² n=9	45,5 (43;48) мл/мин/1,73м ² n=5	F=5,026; p=0,03

Примечание – Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений; Δ24АДс – изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; ΔЦАДд – изменение уровня центрального аортального диастолического давления; Δ24АДд – изменение уровня среднесуточного диастолического артериального давления; ↓СКФ_СКД-ЕРІ – снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови; ↓СКФ_MDRD – снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови.

Таблица 18 – Изменение функции почек по данным **новых** биомаркеров в зависимости от степени снижения уровня артериального давления у пациентов после ренальной денервации

АД	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р
Δ24АДс	↑ CysC через 3 месяца			
	0,83 (0,75;1,06) нг/мл n=4	0,89 (0,68;1,37) нг/мл n=12	1,32 (0,95;1,39) нг/мл n=6	F=2,882; p=0,04
	↓ СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr через 6 месяцев			
	74 (73;79) мл/мин/1,73м ² n=5	90,0 (67;106) мл/мин/1,73м ² n=8	55 (53;77) мл/мин/1,73м ² n=9	F=48,998; p=0,02
ΔЦАДс	↑ CysC через 6 месяцев			
	0,92 (0,85;1,28) нг/мл n=4	0,89 (0,70;1,03) нг/мл n=11	1,3 (1,22;1,39) нг/мл n=7	F=6,156; p=0,01
	↑ KIM-1 через 3 месяца			
ΔОфАДд	2,12 (0,28;4,16) пг/мл n=4	1,66 (0,13;2,76) пг/мл n=12	4,43 (3,74;5,12) пг/мл n=6	F=3,663; p=0,03
	↑ L-FABP через 6 месяцев			
	2680,4 (2320,0;5593,6) пг/мл n=5	720,0 (52,4;3320,8) пг/мл n=10	7015,6 (4235,6;10803,8) пг/мл n=7	F=12,103; p=0,002

Примечание – Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений; Δ24АДс – снижение уровня среднесуточного систолического артериального давления; ΔЦАДс – снижение уровня центрального аортального систолического давления; ΔофАДд – снижение уровня «офисного» диастолического артериального давления; ↑CysC – повышение уровня цистатина С крови; ↓СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr – снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови; ↑ KIM-1 – повышение уровня KIM-1 мочи; ↑ L-FABP – повышение уровня L-FABP мочи.

Значимых изменений показателей ренина, альдостерона крови и альдостерон-ренинового соотношения ($Z=-0,235$, $p=0,81\dots Z=-0,447$, $p=0,65$) ультразвуковых показателей внутривисцерального кровотока ($Z=-0,985$, $p=0,32\dots Z=-1,125$, $p=0,26$) в динамике через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца выявлено не было.

Стоит отметить, что в основном ответчиками на операцию (снижение САД и ДАД более 5 мм рт. ст. по данным СМАД) являлись пациенты с исходно более высоким уровнем АД по данным измерения офисного АД, СМАД и ЦАД.

Таким образом, несмотря на достаточно выраженный и стойкий антигипертензивный эффект после проведения РЧА почечных симпатических нервов, выявленное в проведенной работе системное ухудшение эндотелиальной функции, ухудшение функции почек как по данным ранних биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения так и по данным стандартных биомаркеров дают основание предположить, что слишком агрессивное снижение уровня АД у пациентов с РАГ и выраженным поражением органов-мишеней может спровоцировать повреждение сосудистой стенки, возникновение гипоперфузии клубочков почек, что в свою очередь может увеличить сердечно-сосудистый риск.

Заключение по пункту 3.5:

Таким образом, у пациентов с РАГ после выполнения РЧА почечных симпатических нервов отмечался стойкий и достаточно выраженный антигипертензивный эффект в течение 1 и 2 лет наблюдения как по данным «офисных» значений АД, среднесуточных и средненочных показателей АД, а также по данным показателей ЦАД. Отмечалось также значимое снижение среднесуточной вариабельности АД. Максимальное снижение уровня АД наблюдалось в течение первых 6 месяцев наблюдения после операции. Аналогичные данные встречаются в работах других исследователей [93, 166].

В то же время на протяжении первых 6 месяцев наблюдения после операции отмечалось некоторое снижение показателей жесткости сосудистой стенки, а спустя 1 и 2 года – вновь их нарастание. При этом стоит отметить, что через 1 и 2 года после РД наблюдалось значимое ухудшение эндотелиальной функции по данным ИРГ. Улучшение показателей сосудистой жесткости отмечается и в некоторых других работах [84], однако ухудшения показателей эндотелиальной функции в других работах не встречается.

Значимых изменений антропометрических показателей и когнитивной функции не наблюдалось, а через 3 месяца и в течение всего периода наблюдения пациенты отмечали улучшение качества жизни.

В течение первых месяцев наблюдения отмечалось некоторое нарастание уровня креатинина крови, снижение СКФ, рассчитанной по уровню креатинина крови, затем некоторое улучшение данных показателей к концу первого года наблюдения и дальнейшее снижение показателей к концу второго года наблюдения. По данным новых биомаркеров поражения почек отмечалось постепенное и прогрессирующее нарастание показателей цистатина С крови и уровня L-FABP мочи, а также разнонаправленная динамика значений СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr и затем их постепенное снижение к концу 2-летнего периода наблюдения. При этом стоит отметить, что данные изменения биомаркеров по сравнению с их исходными уровнями у пациентов оказались статистически незначимыми. Кроме того, было зафиксировано значимое повышение КИМ-1 в моче спустя 1, 3 и 12 месяцев наблюдения, однако спустя 18 месяцев и 2 года наблюдения – статистически значимых различий между исходным уровнем КИМ-1 не наблюдалось. Стоит отметить, что в зарубежных исследованиях снижения функции почек как по данным биохимических показателей так и по данным ультразвуковых показателей почечной гемодинамики отмечено не было [45, 175, 176].

Повышения средних значений индексов внутрпочечного сосудистого сопротивления по сравнению с их исходным уровнем получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранняя диагностика поражения почек является важным элементом в обследовании пациентов с АГ и в настоящее время все больше возрастает научный интерес к изучению взаимосвязи АГ и ХБП. Ключевую роль в развитии этих заболеваний играет активация РААС, окислительного стресса, воспалительных процессов, что приводит к нарастанию дисфункции эндотелия, жесткости сосудистой стенки, развитию гломерулосклероза почек и ХБП, усугубляющей течение уже имеющейся гипертензии. Прогностическая значимость изменений жесткости сосудов, функции почек и почечного кровотока определяет важность изучения механизмов их развития. По данным современной литературы в настоящее время ведется активный поиск и широко обсуждается возможность применения более ранних и чувствительных методов диагностики, а также биомаркеров почечного повреждения для выявления начальных признаков ХБП на самых ранних стадиях АГ, так как формирование гипертонической нефропатии ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска за счет ускорения развития и прогрессирования ИБС и других ССЗ и ухудшением прогноза жизни [12, 18].

Сложность в оценке полученных результатов в выполненном нами исследовании состояла в том, что многие из изучаемых показателей оставались в рамках нормальных значений. Возможно, это связано с тем, что мы не включали в исследование пациентов с выраженной ХБП. Также проведенное исследование обладало рядом ограничений: малый объем выборки пациентов для проведения РД, отсутствие пациентов с РАГ в качестве группы контроля без проведения РЧА почечных симпатических нервов, большой разброс данных в полученных результатах.

В данной работе мы попытались экспонировать модель ранней альтерации почек на примере пациентов с различной продолжительностью и степенью тяжести АГ, а также уловить взаимосвязь происходящего в почках нефроангиосклероза и фиброза с системными изменениями сосудов организма под действием повышенного АД. И на наш взгляд, внедрение в рутинную клиническую практику некоторых из изученных нами биомаркеров может быть вполне оправданным для выявления ренальной патологии уже на самых ранних стадиях АГ.

В настоящее время одними из общепризнанных факторов риска развития ССЗ, и в том числе АГ, являются возраст пациентов, мужской пол и наличие ожирения, в большей степени по абдоминальному типу. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают преобладание изолированной систолической гипертензии с увеличением возраста пациентов и, кроме того, увеличение степени тяжести АГ с нарастанием показателей ИМТ. Наиболее высокие показатели ИМТ, а именно преобладание андроидного ожирения, по результатам нашего исследования наблюдались у пациентов с РАГ и чаще встречались среди мужчин, возраст которых оказался меньше, чем женщин в этой же группе, что согласовывается с данными других многочисленных исследований, доказывающих, что увеличение активности абдоминальной жировой ткани ведет к резистентности к терапии при АГ, увеличению активности РААС и хроническому повреждению почек [96, 164].

При этом стоит также отметить, что при проведении анализа полученных результатов по данным СМАД наиболее высокие цифры как АДс так и АДд, их вариабельности и наименьшие значения ИНСАД были получены в группе пациентов с РАГ. Более того, у мужчин по данным СМАД наблюдались существенно более высокие значения АДд, как среднесуточного, так и среднедневного и средненочного, а также показатели индекса нагрузки АДс за день, индекса нагрузки АДд за день и за ночь. По остальным показателям значимых различий между мужчинами и женщинами получено не было, однако у мужчин показатели АДс и его вариабельности были выше, чем у женщин. Данные факты могут свидетельствовать о развитии АГ у мужчин в популяции в более молодом возрасте.

На сегодняшний день помимо измерения уровня периферического АД на плечевой артерии рекомендовано также измерение ЦАД и жесткости сосудистой стенки в качестве одного из методов стратификации сердечно-сосудистого риска, в частности, тем пациентам, у которых поражение органов-мишеней не было выявлено рутинными методами, а также пациентам с промежуточным риском по SCORE. Согласно литературным данным, в отличие от периферического АД, уровень ЦАД намного лучше отражает прогрессирование поражения органов мишеней при АГ и обладает большей прогностической значимостью, в том числе являясь показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла и ригидности артериальной стенки [27, 56, 90]. Исследования последних лет, в том числе результаты Фремингемского

исследования, показали, что на жесткость сосудистой стенки оказывают влияние такие факторы как возраст, мужской пол, масса тела, выраженность атеросклеротических и возрастных изменений сосудистой стенки, длительность АГ и уровень периферического АД непосредственно на момент проведения исследования [24, 26, 162].

Полученные в нашем исследовании данные подтверждают наличие наиболее выраженных изменений как крупных артерий так и артерий среднего калибра в качестве органов-мишеней в результате длительного воздействия высокого АД, а именно закономерное нарастание уровня ЦАДс, ЦАДд и других показателей, отражающих жесткость сосудистой стенки с увеличением степени тяжести АГ и наличие наиболее высоких значений у пациентов с резистентной и длительно текущей АГ. Также важно отметить, что у мужчин показатели ЦАДд, равно как и периферического АДд по данным СМАД, оказались выше, чем у женщин.

Кроме того, результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с вышеуказанными литературными данными: с увеличением возраста и длительности АГ у исследуемых нами пациентов было отмечено снижение показателей ЦАДд, увеличение показателей ИА, прироста ЦАД, ЦАДп, кфСРПВ, что свидетельствует в пользу влияния возрастных изменений сосудов на показатели жесткости сосудистой стенки.

В целом ряде исследований показана связь повышения жесткости артериальной стенки с АГ преимущественно за счет увеличения АДс и АДп [6]. Доказательством влияния уровня периферического АД на жесткость сосудистой стенки в нашем исследовании служат выявленные многочисленные взаимосвязи исследуемых показателей с гемодинамическими параметрами как по результатам «офисных» измерений АД, так и по данным СМАД (среднесуточных, среднедневных и средненочных значений АДс, АДд и АДп, а также вариабельности АД), что прослеживалось, начиная с самых ранних стадий АГ. Но при этом стоит отметить, что у женщин косвенные показатели сосудистой жесткости, а именно ИА и показатели прироста ЦАД оказались выше, чем у мужчин, при этом различий в показателях кфСРПВ отмечено не было. Возможно, это было связано с тем, что в среднем мужчины в группе с АГ оказались несколько моложе женщин. При анализе литературных данных было выявлено, что у женщин до 60 лет кфСРПВ достоверно ниже, чем у мужчин, однако к 60 годам показатели выравниваются [6].

Существуют данные многочисленных исследований, подтверждающих влияние андроидного типа ожирения на повреждение сосудистой стенки, развитие атеросклероза и соответственно увеличения ригидности артерий через выработку жировой тканью различного рода адипокинов. J.P. Tsai et al. при обследовании 101 пациента с АГ отметили у 47 пациентов с повышенной кфСРПВ (>10 м/с) более высокие значения пульсового АД, уровня сывороточного креатинина и лептина, и более низкие значения СКФ, чем у пациентов с низкой кфСРПВ. При этом при применении мультивариантного регрессионного анализа оказалось, что именно уровень сывороточного лептина был независимым предиктором сосудистой жесткости у пациентов с АГ [32]. Так, помимо влияния возраста, пола и длительности АГ согласно полученным нами данным, было отмечено увеличение жесткости сосудов с увеличением массы тела и при преобладании андроидного типа ожирения, что было выявлено именно у пациентов с тяжелой и РАГ и может свидетельствовать в пользу увеличения жесткости сосудистой стенки у таких больных, а следовательно и увеличения АД, появления резистентности к терапии при АГ, а также влияния увеличения количества висцеральной жировой ткани на формирование жесткости сосудов.

В настоящее время широко известно, что ЭД, применяемая на сегодняшний день в качестве еще одного параметра оценки состояния сосудов, является ключевым компонентом атерогенеза и вносит свой вклад в развитие ССЗ [16, 71]. Согласно данным Фремингемского исследования снижение индекса ИРГ ассоциируется с наличием повышенного уровня АДс и, кроме того, на показатели ЭД также оказывают влияние возраст, увеличение ИМТ, наличие сахарного диабета и такие известные факторы риска как курение и уровень общего холестерина крови [60, 71]. По результатам настоящего исследования значимого ухудшения эндотелиальной функции по данным ИРГ с увеличением степени тяжести АГ у исследуемых пациентов не происходило, более того, средние значения данного показателя у всех пациентов находились в пределах нормальных значений. Также не наблюдалось существенных различий данного показателя у мужчин и женщин. Однако результаты нашего исследования продемонстрировали влияние возраста, повышенных значений ИМТ и показателей периферического АД по данным СМАД, а именно среднесуточных значений АДп и его вариабельности, на показатели ИРГ. Стоит отметить, что ухудшение показателей ИРГ

с увеличением показателей среднесуточного АДп и его вариабельности было отмечено как у пациентов с умеренной АГ так и с тяжелой и резистентной к терапии АГ.

Однако длительное повреждающее действие высокого АД на сосуды организма лежит в том числе и в основе поражения почек. На сегодняшний день считается давно изученным, что процесс повреждения сосудов почек при АГ начинается с интерстициального фиброза почечной ткани и очень важное значение имеет поиск методов, позволяющих выявить раннюю доклиническую стадию поражения почек, одним из которых является изучение состояния внутривисочечной гемодинамики [9].

Учитывая, что показатели внутривисочечной гемодинамики, а именно ИР и ПИ являются показателями сосудистой жесткости как системного так и внутривисочечного кровотока, на них также распространяется влияние возраста, уровня системного АД, длительности АГ [184], что нашло свое отражение также и в результатах нашего исследования. Значимых различий в значениях показателей внутривисочечного сопротивления между группами с различной степенью АГ, а также у мужчин и женщин получено не было. Но тем не менее, показатели внутривисочечного сосудистого сопротивления, как ИР так и ПИ, были тесно взаимосвязаны с возрастом и длительностью АГ, а наиболее высокие индексы внутривисочечного сопротивления оказались у пациентов с РАГ. Интересно отметить, что нарастание показателей ИР и ПИ было отмечено при увеличении именно среднесуточных показателей АДп, более точно отражающего эластичность сосудистой стенки, чем АДд, а также при увеличении показателей среднесуточной вариабельности АДс. Похожие результаты были получены в ходе исследования Т. Kawai et al. при обследовании 120 пациентов: у пациентов с высокой вариабельностью АДс преимущественно в дневные часы оказались более высокие показатели ИР по данным УЗДГ сосудов почек [75]. Однако взаимосвязи ИР и ПИ с показателями АДп и вариабельности АДс были получены в группах пациентов с АГ 1 и 2 степени, тогда как количество взаимосвязей у пациентов с АГ 3 степени и РАГ уменьшалось. Возможно, данный факт может быть обусловлен длительным приемом нефропротективной терапии (в частности препаратов, блокирующих РААС) у таких пациентов.

Особого внимания заслуживают выявленные в настоящем исследовании взаимосвязи индексов внутривисочечного сосудистого сопротивления со многими показателями системной сосудистой жесткости и ЦАД, начиная с самых ранних стадий АГ,

в виду общих патофизиологических механизмов развития повреждения как крупных артерий так и сосудистого русла клубочков почек при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и в том числе в результате длительного воздействия высокого АД. Помимо повреждающего действия пульсовой волны, в основе данных взаимосвязей могут лежать общие структурно-функциональные изменения сосудистой стенки и клубочков почек. Под воздействием повреждающих факторов у больных различными ССЗ одновременно происходят как изменения в сосудах, так и клубочках почек: увеличивается экспрессия различных факторов роста в сосудистой стенке и мезангии гломерулярного аппарата, что приводит к усилению продукции коллагена, ламинина и фибронектина, развитию гломерулосклероза и в дальнейшем тубулоинтерстициального фиброза почек [191, 192]. Изначально многими исследователями считалось, что ИР и ПИ являются отражением внутривисцеральных патологических сосудистых процессов. Однако на самом деле индексы внутривисцерального сосудистого сопротивления являются продуктом сложного взаимного влияния системных и почечных сосудов и гемодинамических факторов, являясь показателями сосудистой жесткости не только внутривисцерального, но и системного кровотока. Многочисленные популяционные исследования продемонстрировали значительные связи между ИР, ПИ и периферическим и центральным АДп [44], а также с показателями сосудистой жесткости [57, 156, 217]. Таким образом, учитывая полученные в настоящем исследовании результаты и данные других исследований, можно утверждать, что показатели внутривисцеральной гемодинамики могут отражать раннее появление и дальнейшее нарастание нефросклероза с увеличением степени тяжести АГ.

Однако на сегодняшний день увеличение сосудистой жесткости, ухудшение эндотелиальной функции и увеличение показателей внутривисцеральной гемодинамики рассматриваются многими исследователями как начальные этапы поражения почек, как гломерулярного аппарата, так и тубулоинтерстициальной ткани при АГ. Но снижение почечной функции при этом не всегда удается своевременно выявить при помощи стандартных маркеров почечного повреждения.

Так, согласно полученным в нашем исследовании результатам было установлено, что **стандартные** маркеры поражения почек (уровень креатинина крови, альбуминурия) не совсем точно отражают альтерацию почек на ранних стадиях АГ: несмотря на увеличение уровня креатинина крови с нарастанием степени тяжести АГ, его значения оставались в пределах нормы.

Так как в настоящее время одним из общепризнанных факторов риска раннего развития ССЗ и поражения органов-мишеней является мужской пол, мы проанализировали и влияние пола на исследуемые стандартные и новые биомаркеры поражения почек. Так у мужчин в группе с АГ наблюдались существенно более высокие значения креатинина крови по сравнению с женщинами с АГ, что может свидетельствовать в пользу зависимости уровня креатинина крови от мышечной массы. Также не отмечалось значимого нарастания его уровня с увеличением степени тяжести АГ у мужчин, а у женщин с тяжелой АГ значения креатинина крови оказались даже ниже, чем у женщин с умеренной АГ. В связи с этим можно утверждать, что при помощи креатинина крови происходит недостаточно точное отражение фильтрационной функции почек у пациентов.

Кроме того, расчет СКФ_СКД-ЕПІ также дает более точные результаты оценки функции почек и у пациентов с АГ, так как по нашим данным снижение показателей СКФ_MDRD ниже нормальных значений было выявлено уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени, а также длительностью АГ до 10 лет, и далее их дальнейшее уменьшение у пациентов с АГ 3 степени и РАГ, а формула Кокрофта-Голта, наоборот, завышает значения СКФ у пациентов с уже существующей ХБП при АГ. При проведении анализа влияния пола на исследуемые показатели у мужчин и женщин с АГ наблюдалось отсутствие значимых различий между показателями СКФ_MDRD, СКФ_СКД-ЕПІ и СКФ_Кокрофта-Голта, однако в то же время некоторое снижение функции почек по данным СКФ_MDRD было отмечено как у мужчин, так и у женщин с АГ, а снижение функции почек по данным СКФ_СКД-ЕПІ – только у женщин с АГ. При этом снижение функции почек по данным СКФ_MDRD у пациентов с АГ умеренной степени наблюдалось как у мужчин, так и у женщин, а снижение функции почек по данным СКФ_СКД-ЕПІ только у женщин с АГ умеренной степени, однако при этом снижение функции почек у женщин с умеренной АГ по данным СКФ_MDRD было более выраженное, чем по данным СКФ_СКД-ЕПІ. Значения СКФ_Кокрофта-Голта оставались в пределах нормальных значений в обеих группах. Важно отметить, что в группе контроля значимых различий по уровню креатинина у мужчин и женщин отмечено не было, однако наблюдались значимые различия по данным СКФ_MDRD и СКФ_СКД-ЕПІ (у женщин показатели СКФ несколько ниже, чем у мужчин, но при этом в пределах нормальных значений). Все

вышеперечисленное также свидетельствует в пользу более точного расчета СКФ при помощи формулы СКД-ЕРІ у пациентов с АГ.

Таким образом, результаты нашего исследования доказывают то, что ранее уже было продемонстрировано многими исследователями: формула MDRD занижает истинные значения СКФ у лиц без ХБП различного генеза, а расчет СКФ по формуле СКД-ЕРІ увеличивает точность расчетов в пределах значений 60-90 мл/мин/1,73 м² и в настоящее время рекомендуется к применению в качестве скринингового метода оценки СКФ [1, 111].

Также результаты нашего исследования показали, что существенного повышения показателей альбуминурии не наблюдалось у пациентов с АГ 1 и 2 степени, а выявлялось только у пациентов с АГ тяжелой степени и длительностью более 20 лет, а при сравнении средних показателей альбуминурии у мужчин и женщин, уровни данного биомаркера оказались выше в группе мужчин, цифры АД которых, как периферического, так и центрального, были выше, чем у женщин, а возраст и длительность АГ – меньше. Однако с увеличением степени тяжести АГ ни у мужчин ни у женщин также не происходило значимого нарастания уровня альбуминурии. Все вышесказанное может свидетельствовать о том, что данный маркер также не совсем четко отражает начальные изменения почек при АГ, а у мужчин раньше происходит поражение органов-мишеней, чем у женщин.

В то же время при проведении анализа взаимосвязей стандартных маркеров поражения почек и антропометрических данных было отмечено нарастание показателей альбуминурии с увеличением ИМТ и при преобладании андроидного ожирения, а также уровня креатинина с увеличением соотношения ОТ/ОБ. В ряде исследований показано, что при формировании классификации ожирения при ХБП критерий ОТ превосходит критерий ИМТ. Так, в некоторых популяционных исследованиях обнаружена ассоциация между показателями ожирения и развитием и прогрессированием ХБП [21]. Кроме того, известно, что у лиц без заболеваний почек увеличение ИМТ ассоциировано с наличием и появлением протеинурии [119].

Стоит отметить, что чётких взаимосвязей уровня креатинина и показателей СКФ с показателями СМАД в нашем исследовании получено не было. Снижение СКФ, рассчитанной по формулам MDRD, СКД-ЕРІ и Кокрофта-Голта наблюдалось только при увеличении среднесуточной и среднедневной вариабельности АДс и АДп. При этом была

получена положительная ассоциация уровня суточной альбуминурии с показателями среднесуточного, среднедневного и средненочного АДс, АДд и АДп, чего не наблюдалось в группе с РАГ и может быть обусловлено более длительным приемом нефропротективной терапии у таких пациентов.

Доказательством влияния показателей центральной гемодинамики и сосудистой жесткости на функцию почек служит выявленное в нашем исследовании нарастание уровня креатинина крови, альбуминурии и снижение СКФ, рассчитанной по формулам MDRD, СКD-EPI и Кокрофта-Голта с увеличением показателей ЦАД, ИА, прироста ЦАД и кфСРПВ. Однако стоит отметить, что ухудшение функции почек с увеличением сосудистой жесткости наблюдалось как у пациентов с умеренной так и с тяжелой АГ, а увеличение уровня альбуминурии – только в группе с тяжелой АГ, что может служить доказательством того, что альбуминурия является маркером поражения гломерулярного аппарата почки и не отражает раннее появление тубулоинтерстициальных изменений при АГ. Кроме того, проведенный анализ показал, что только в группе с РАГ наблюдалось ухудшение эндотелиальной функции при увеличении уровня альбуминурии.

Наличие прогрессирования ХБП с нарастанием сосудистой жесткости находит свое подтверждение также в многочисленных исследованиях [75, 117]. Ухудшение функции почек с нарастанием сосудистой жесткости было также отмечено и в исследованиях пациентов с АГ [155].

По полученным результатам анализа **новых** биомаркеров поражения почек видно, что уровень цистатина С в крови значительно раньше и чаще отражает поражение почек, а также его прогрессирование у пациентов с АГ по сравнению с уровнем креатинина крови и альбуминурии.

Примечательно, что повышение цистатина С в крови у пациентов общей группы с АГ в проведенном нами исследовании было связано с преобладанием андроидного ожирения, в том числе в группе мужчин с тяжелой АГ, что доказывает ухудшение функции почек у пациентов с преобладанием висцеральной жировой ткани и при наличии метаболического синдрома. Многочисленные данные проведенных ранее исследований свидетельствуют в пользу увеличения концентрации данного биомаркера в крови при наличии компонентов метаболического синдрома, таких как повышенный ИМТ, ОТ, повышение уровня холестерина и глюкозы крови [29, 69]. Кроме того, данные исследований свидетельствуют в пользу ассоциации повышенного уровня цистатина С

в крови с риском возникновения сахарного диабета у пациентов с преобладанием центрального ожирения и инсулинорезистентности [207].

Также повышение цистатина С в крови у пациентов с АГ чаще ассоциировалось с увеличением показателей АД, как периферического, так и центрального, по сравнению с уровнем креатинина крови, что согласуется с некоторыми литературными данными, свидетельствующими об ассоциации сывороточного цистатина С с показателями повышенного АД у пациентов с АГ [61, 195].

По данным расчетных СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr у пациентов с АГ наблюдалось значимое снижение СКФ по сравнению с группой здоровых лиц, несмотря на то, что средние показатели СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr оставались в пределах нормальных значений в обеих исследуемых группах. При проведении более подробного анализа у пациентов с АГ умеренной степени значимого снижения функции почек выявлено не было, однако в группах пациентов с тяжелой АГ данные показатели были снижены и наиболее низкие значения СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr наблюдались в группе с РАГ. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что сывороточный цистатин С является надежным маркером СКФ с очень высокой диагностической точностью в том числе и у пациентов с АГ. Опубликованные результаты многочисленных исследований говорят также в пользу этого утверждения: сочетанное определение креатинина и цистатина С в сыворотке крови является более точным методом определения стадии ХБП, улучшает стратификацию риска по прогрессированию ХБП и смертности от данной патологии [208, 241]. Таким образом, измерение цистатина С в сыворотке крови для расчета СКФ может быть лучшим параметром, чем определение клиренса креатинина, для обнаружения умеренного снижения СКФ у пациентов с первичной гипертензией на ее ранних стадиях, так как нередко гиперфльтрация при гипертензии предшествует появлению альбуминурии [65]. Считается, что методы расчета СКФ_SKD-EPI как по уровню креатинина крови, так и по уровню цистатина С крови являются одинаково точными, однако в текущих рекомендациях по диагностике ХБП определение цистатина С предлагается использовать при уже существующем поражении почек (при снижении СКФ по уровню креатинина в диапазоне 45-59 мл/мин/1,73м², но без маркеров повреждения почек (альбуминурии и др.), или когда применение креатинина для оценки фильтрации имеет ограничения [111].

Результаты нашего исследования показали значимое влияние возраста пациентов на снижение показателей СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr, что наблюдалось у пациентов, начиная с самых ранних стадий АГ. Также тенденция к ухудшению фильтрационной функции почек по данным СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr наблюдалась с увеличением массы тела и при преобладании андроидного ожирения у мужчин и у женщин.

Кроме того, по данным нашего исследования нарастание концентрации цистатина С и ухудшение фильтрационной способности почек по данным значений СКФ_CysC и СКФ_CysC_Cr было отмечено с увеличением как системной сосудистой жесткости, так и с увеличением показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления, что отмечалось у пациентов с умеренной АГ и сохранялось у пациентов с тяжелой АГ. Работа А. Ozkok и соавторов доказала существование ассоциации цистатина С в сыворотке крови с показателями жесткости сосудистой стенки. Таким образом, сывороточный уровень цистатина С может быть лучшим предиктором повышенной сосудистой жесткости у пациентов с АГ, чем альбуминурия [70]. М. Odaira et al. в своем исследовании продемонстрировали увеличение концентрации цистатина С с ростом значений кфСРПВ на плече-лодыжечном сегменте артериального русла у пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ, рассчитанная по уровню креатинина крови $>$ или $=60$ мл/мин/1,73 м²) [31]. А S.H. Song et al. в своем исследовании доказали, что цистатин С крови является более лучшим предиктором сосудистой жесткости по данным кфСРПВ, чем креатинин и СКФ, рассчитанная по уровню креатинина крови [194]. Однако данные о взаимосвязи повышения концентрации цистатина С с увеличением показателей внутривисочечного сопротивления при АГ встречаются в единичных исследованиях [179].

Помимо этого, в проведенном нами исследовании снижение функции почек по данным СКФ_CysC_Cr было также взаимосвязано с ухудшением системной эндотелиальной функции, что может служить доказательством связи ЭД и развития гломерулосклероза, почечного фиброза и ХБП в последующем. Как отмечают в своей работе Е.А. Мовчан и соавторы, огромный пул эндотелиальных клеток в капиллярах клубочков и его функциональное состояние играют огромную роль в регуляции сосудистого тонуса в почках и почечной гемодинамики, которая опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных веществ. В частности, синтезируемый эндотелиальными клетками эндотелин-1 провоцирует сильную и продолжительную вазоконстрикцию, провоцируя повышение общего периферического

сосудистого сопротивления, как следствие снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, эндотелин-1 регулирует пролиферацию мезангиальных клеток и клеток почечных канальцев. Преобладание среди вазоактивных факторов вазоконстрикторных веществ не только инициирует развитие нефросклероза, снижение СКФ и почечного кровотока, но и провоцирует развитие АГ. В связи с этим важным клиническим аспектом ЭД является ее взаимосвязь с органными поражениями при ХБП, что делает необходимым своевременное выявление дисфункции эндотелия у больных на ранних стадиях ХБП, в том числе и при АГ [8].

Значимых различий между уровнем цистатина С в крови у мужчин и женщин как контрольной группы так и пациентов с АГ не наблюдалось. Стоит отметить также, что как у мужчин так и у женщин с нарастанием степени тяжести АГ происходило статистически значимое увеличение уровня цистатина С в крови, при этом наиболее высокие значения данного маркера у мужчин наблюдались в группе с РАГ, а у женщин средние значения цистатина С в крови в группе умеренной и тяжелой АГ практически не отличались. Важно также, что именно в группе с тяжелой АГ у мужчин при нарастании показателей цистатина С в крови отмечалось снижение показателя эндотелиальной функции – ИРГ, что может свидетельствовать о более раннем развитии ЭД у мужчин при АГ и наличии гипертонической нефропатии. Повышение уровня цистатина С в крови у мужчин с тяжелой АГ было также взаимосвязано с нарастанием длительности АГ, среднесуточных и средненочных показателей АДп, средненочных значений АДс.

Несмотря на отсутствие значимых различий между уровнем цистатина С в крови у мужчин и женщин, у женщин по данным СКФ_SKD-EPI_CysC функция почек оказалась существенно ниже, чем у мужчин, и снижение данного показателя у женщин было ассоциировано с возрастом, преобладанием андроидного ожирения, увеличением «офисных» значений АДп и АДс преимущественно в ночные часы, ЦАДс, ЦАДп, жесткости сосудистой стенки по данным кфСРПВ и показателями внутрпочечного сосудистого сопротивления, что отмечалось как в группе женщин с умеренной АГ так и с тяжелой АГ. Таким образом, полученные нами данные могут подтверждать отсутствие повышения концентрации цистатина С в сыворотке крови в зависимости от пола и возраста и более достоверное определение СКФ по уровню цистатина С в крови, чем по уровню креатинина. При этом влияние возраста сказывается на значения СКФ, рассчитанной по уровню данного биомаркера, что является следствием нарастания

ригидности как крупных артерий сосудистого русла, так и внутривисцерального сосудистого сопротивления и фиброза. Но как следует из литературных данных, вариабельность уровня цистатина С в сыворотке крови в зависимости от возраста, пола, веса значительно меньше, чем у креатинина [53].

Еще одним маркером, вызвавшим интерес к изучению у пациентов с АГ, послужил NGAL в суточной моче. Однако согласно результатам нашей работы, по сравнению с традиционными маркерами, уровень мочевого NGAL не показал себя в качестве более раннего маркера в диагностике поражения почек при АГ. Значения данного биомаркера в группе пациентов с АГ оказались ниже, чем в группе контроля. Кроме того, не было выявлено значимых различий в значениях данного биомаркера у пациентов с АГ 1 и 2 степени и с АГ 3 степени и РАГ, несмотря на выявленную ассоциацию нарастания уровня NGAL в моче с увеличением продолжительности течения АГ у пациентов. Отмечалось увеличение показателей данного биомаркера в моче с ростом массы тела у пациентов, что наблюдалось в большей степени у женщин. Учитывая, что NGAL может выделяться клетками адипоцитов и являться адипокином, существуют данные о повышении уровня данного биомаркера при увеличении ИМТ у пациентов [240]. Результаты зарубежных исследований по повышению уровня NGAL в моче при ХБП в результате АГ также имеют достаточно противоречивый характер. В ряде исследований сообщается о его повышении в сыворотке крови у пациентов с АГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [196, 199]. Однако встречаются данные о том, что нарастание уровня NGAL в крови и его ассоциация с уровнем креатинина крови наблюдается при уже существующей ХБП у пациентов с АГ и СД [130], при этом определение уровня NGAL у пациентов в перечисленных исследованиях проводилось только в сыворотке крови, а не в моче. Учитывая, что значительная часть NGAL поступает из экстраренальных источников, а повышение концентрации уровня NGAL в плазме крови коррелирует с его приростом в моче, данные измерения не отражают истинного повреждения почек [5]. Тем не менее, при исследовании данного маркера в моче литературные данные также противоречивы: отмечалось повышение экскреции мочевого NGAL при начальной АГ у детей [102], тогда как у пациентов с резистентной гипертензией его уровень не отличался от уровня группы контроля [104]. А в одном из экспериментальных исследований только комбинация АГ и гипергликемии (но не каждый фактор независимо друг от друга) явилась причиной

увеличения мочевой секреции NGAL у крыс в отсутствие других признаков повреждения почек [101].

Но при этом стоит отметить, что по результатам нашего исследования, проводившего взаимосвязь маркеров повреждения почек в том числе и с другими неблагоприятными характеристиками АГ, увеличение концентрации NGAL в суточной моче тесно коррелировало с увеличением системной сосудистой жесткости, которое преимущественно было отмечено у пациентов с тяжелой и РАГ. 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 [161]. Данных о взаимосвязи уровня NGAL с показателями сосудистой жесткости при АГ и ХБП различной этиологии в литературе не встречается.

Интересным является и тот факт, что по результатам нашего исследования удалось установить повышение уровня NGAL в моче у женщин как контрольной группы, так и у женщин с АГ, однако при этом с увеличением степени тяжести АГ нарастания его концентрации как у мужчин так и у женщин не отмечалось. Но в группе мужчин с тяжелой АГ средние значения данного маркера были почти в 2 раза выше значений в группе с умеренной АГ. Важно отметить, что повышение уровня NGAL в моче у женщин общей группы было взаимосвязано с нарастанием массы тела и ОБ и среднесуточных значений АДс.

Таким образом, полученные в ходе проведенной нами работы результаты могут свидетельствовать о том, что уровень NGAL мочи может служить маркером повышенной сосудистой жесткости у пациентов с тяжелой и РАГ уже при наличии серьезных изменений почечной ткани, а для исследования значимости данного биомаркера поражения почек при АГ требуются дальнейшие более крупные проспективные исследования с использованием большей выборки пациентов.

Аналогично показателям мочевого NGAL, уровень KIM-1 в моче в нашем исследовании также не проявил значимого увеличения у пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц. Более того, при проведении более детального анализа по подгруппам, его уровень оказался выше у пациентов с умеренной АГ по сравнению с уровнем у пациентов с АГ тяжелой степени. Однако стоит отметить, что именно в группе с тяжелой АГ уровень KIM-1 в моче был ассоциирован с увеличением показателей

периферического и ЦАДд, что было отмечено в группе с АГ 2 степени и РАГ, а также с уровнем альбуминурии. В то же время у пациентов с РАГ наблюдалась взаимосвязь уровня КИМ-1 с показателями ЦАДс, ЦАДд, ЦАДср и системной жесткости по данным кфСРПВ. Наличие ассоциации уровня КИМ-1 в моче с показателями кфСРПВ было продемонстрировано лишь в одном исследовании К. Raapstel et al. у мужчин с ИБС [78]. Тем не менее, многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают увеличение мочевого КИМ-1 при наличии и прогрессировании АГ и ХБП в результате АГ [80, 113, 177, 220, 234].

При оценке влияния пола на уровень КИМ-1 в моче статистически значимых различий между уровнем данного биомаркера у мужчин и женщин выявить не удалось. При этом у мужчин с нарастанием степени тяжести АГ также не отмечалось увеличения концентрации данного маркера, а у женщин с умеренной АГ было зафиксировано существенное увеличение его средних значений по сравнению с группой контроля, но в группе с тяжелой АГ средние значения КИМ-1 оказались ниже, чем в группе с умеренной АГ. Но именно в группе с тяжелой АГ у мужчин отмечалась взаимосвязь уровня КИМ-1 в моче с показателями АДд в ночные часы и кфСРПВ, а у женщин – с показателями «офисного» АДд.

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют значимое повышение уровня L-FABP в моче уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени, по сравнению с группой здоровых лиц и дальнейшее увеличение его концентрации с ростом степени тяжести АГ, несмотря на отсутствие существенных различий между уровнем L-FABP в моче в группе контроля и в общей группе пациентов с АГ. Также наблюдалась тенденция к нарастанию данного показателя преимущественно при андронидном ожирении, что было отмечено у пациентов с тяжелой АГ и еще раз может свидетельствовать о повреждении почек у пациентов с АГ при наличии ожирения. Кроме того, были выявлены ассоциации данного биомаркера с уровнем «офисных» значений АДс и АДд, длительностью АГ, среднесуточных и средненочных значений АДс и АДд, а также уровнем ЦАДс и ЦАДд, являющегося прогностически более значимым, что отмечалось у пациентов уже на ранних стадиях АГ и достигало максимума при РАГ. В зарубежной литературе встречаются лишь отдельные исследования о повышении уровня L-FABP у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами [227] и при этом ни в одном исследовании не было доказано повышение данного маркера на наиболее ранних стадиях АГ и нарастание его

концентрации с увеличением степени тяжести АГ. Тем не менее, в пользу специфичности L-FABP, как раннего биомаркера повреждения почек при АГ, свидетельствует связь уровня L-FABP в моче и повышенной активности РААС, которая играет ключевую роль в возникновении АГ и ХБП, что было доказано как в экспериментальных так и в клинических исследованиях [87, 100, 178, 186]. Доказательством принадлежности данного биомаркера к маркерам почечного повреждения по результатам нашего исследования служит и его ассоциация с уровнем альбуминурии в суточной моче, что наблюдалось в общей группе пациентов с АГ и в группе с РАГ, что согласуется с данными экспериментальных исследований [228, 235]. Полученные нами данные в проведенной работе также показали, что данный биомаркер может служить и показателем сосудистой жесткости у пациентов с АГ, что было отмечено по нарастанию концентрации мочевого L-FABP с увеличением показателей ЦАДс, ЦАДд, ЦАДср и кфСРПВ, и отмечалось у пациентов как с умеренной АГ так и с РАГ. При анализе литературных данных взаимосвязь уровня L-FABP в моче с показателями сосудистой жесткости была выявлена в работах некоторых зарубежных исследователей, однако стоит отметить, что в группу исследуемых были включены только пациенты с ИБС [78]. Ассоциации уровня L-FABP с изменениями показателей внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с различной степенью тяжести АГ выявлено не было. Возможно это связано с тем, что появление данного биомаркера в моче опережает нарастание показателей внутривисцеральной гемодинамики при ранних изменениях тубулоинтерстициальной ткани в почках при АГ.

Значимых различий между уровнем L-FABP в моче у мужчин и женщин с АГ выявлено не было, но тем не менее средние значения L-FABP в группе контроля как у мужчин так и у женщин были значительно ниже, чем в группе с АГ. В то же время у мужчин с различной степенью АГ было отмечено значимое нарастание уровня L-FABP в моче уже в группе с умеренной АГ с постепенным нарастанием концентрации маркера у мужчин с тяжелой АГ. При этом в группе мужчин с тяжелой АГ повышение уровня L-FABP в моче было взаимосвязано с нарастанием показателей среднесуточного АДс и АДд, АДс в ночные часы и с ухудшением эндотелиальной функции по данным ИРГ.

Несмотря на отсутствие нарастания уровня L-FABP в моче у женщин с увеличением степени тяжести АГ, в группе женщин с тяжелой АГ увеличение концентрации данного биомаркера было взаимосвязано с нарастанием длительности АГ,

значений среднесуточного и средненочного АДс, среднесуточного АДп и его вариабельности, а также показателей сосудистой жесткости по данным кфСРПВ.

Таким образом, мы можем предположить, что уровень L-FABP в моче отражает раннее появление и характер прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения и фиброза почечной ткани, в частности и при гипертензивной нефропатии, а также может являться показателем, отражающим изменение сосудистой жесткости у пациентов как с умеренной так и тяжелой АГ.

Анализ группы пациентов с РАГ до и после проведения РЧА почечных симпатических нервов показал достаточно выраженный и стойкий антигипертензивный эффект после выполнения данной процедуры как по данным «офисных» значений АД так и по данным среднесуточных и средненочных значений АД, по крайней мере в течение 1 и 2 лет наблюдения, несмотря на отсутствие статистически значимого уменьшения активности РААС по данным измерения ренина и альдостерона плазмы и АРС. Помимо снижения цифр АД было отмечено и снижение вариабельности среднесуточных и средненочных показателей АД. Стоит отметить, что значимое снижение АД у пациентов произошло уже в первые месяцы после вмешательства и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, однако выраженность снижения АД несколько ослабевала к концу первого и второго года наблюдения. Отсутствие статистически значимого снижения АД по сравнению с исходным наблюдалось только по данным среднесуточных показателей АДс спустя 2 года после операции. Похожие результаты были получены и в многочисленных проведенных ранее исследованиях, в которых было показано как снижение периферического АД по данным «офисных» измерений и СМАД так и его вариабельности, независимо от снижения самих показателей АД, что может являться дополнительным положительным эффектом РД [182].

Результаты проведенного нами исследования показали также и улучшение качества жизни у пациентов уже спустя 3 месяца после выполнения оперативного вмешательства в течение всего периода наблюдения, что отмечали и авторы других зарубежных исследований [123].

Выраженный и стойкий антигипертензивный эффект после выполнения процедуры отмечался не только по данным измерения периферического АД в нашем исследовании, но даже в большей степени по данным показателей ЦАДс, ЦАДд. Снижение данных показателей также было выявлено в первые месяцы после вмешательства и сохранялось

на прежнем уровне на протяжении всех 24 месяцев наблюдения. Аналогичные результаты встречались и в данных зарубежных исследований [84, 172]. Однако, несмотря на значимое снижение ЦАД, полученное по результатам нашего исследования, улучшение показателей жесткости сосудистой стенки по данным измерения кфСРПВ в динамике отмечалось лишь в первые 6 месяцев наблюдения, затем данный эффект резко ослабевал, что было связано с возрастом пациентов, длительностью АГ и отсутствием антигипертензивного эффекта после проведения операции у таких пациентов. Результаты других исследований в этой области достаточно противоречивы. Существуют исследования, доказавшие значительное улучшение показателей сосудистой жесткости у пациентов после операции [84, 172] и результаты исследований свидетельствующие о неизменной сосудистой жесткости после проведения процедуры [212].

Стоит отметить, что некоторые исследования, в дополнение к эффективному снижению АД, демонстрируют положительное воздействие РД на биомаркеры, отражающие ремоделирование и воспаление сосудов. Эти результаты свидетельствуют о возможной прогностической пользе данной процедуры для пациентов с высоким риском развития ЭД и ремоделирования сердечно-сосудистой системы, а также повреждения органов-мишеней [169]. Однако, результаты нашего исследования показали ухудшение эндотелиальной функции по данным измерения ИРГ у пациентов в отдаленном периоде наблюдения, что, возможно, было связано с избыточным снижением уровня АД.

Как известно из результатов метаанализа 52 различных исследований, включавших в целом около 2 898 пациентов, а также по данным Глобального регистра (Medtronic RDN Global Registry) функция почек по данным СКФ, рассчитанной по уровню креатинина и цистатина С в крови, существенно не меняется после проведения РД по крайней мере в течение 3 лет наблюдения [83, 180]. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений, функция почек у пациентов после выполнения операции по данным стандартных биомаркеров поражения почек прогрессивно ухудшалась в период максимального антигипертензивного эффекта, затем происходило некоторое улучшение данных показателей на протяжении первого года наблюдения, однако к концу второго года наблюдения функция почек по данным стандартных показателей оставалась сниженной по сравнению с исходной. При этом по данным новых биомаркеров поражения почек отмечалось статистически незначимое прогрессивное нарастание уровня цистатина С в крови и L-FABP мочи в течение всего 2-летнего периода наблюдения, и статистически

значимое повышение уровня KIM-1 в моче в течение первого года наблюдения, при этом в течение второго года наблюдения его уровень не отличался от исходного.

По данным показателей внутривисочечного сосудистого сопротивления ухудшения ренального кровотока после выполнения операции не отмечалось.

Стоит отметить, что в настоящей работе впервые представлено исследование функции почек в динамике после выполнения вмешательства при помощи новых биомаркеров поражения почек именно в долгосрочном периоде. К настоящему моменту известны результаты лишь одного исследования, в котором использовались новые биомаркеры поражения почек – NGAL и KIM-1 – для более раннего выявления поражения почек после выполнения денервации. Особенностью этого исследования является то, что исследование данных биомаркеров производилось только в сыворотке крови и спустя 24 часа, 48 часов и 3 месяца после операции [124].

Особенно стоит отметить полученные в нашем исследовании результаты, свидетельствующие о повышении как стандартных так и новых биомаркеров поражения почек, а также снижении СКФ, рассчитанной как по уровню креатинина, так и по уровню цистатина С в крови, чаще в период первого полугодия наблюдения в результате агрессивного снижения уровня АД после выполнения вмешательства (более 30 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о возникновении феномена J-образной кривой в отношении почек. Повышение всех биомаркеров наблюдалось в группах пациентов со снижением ниже 30 мм рт. ст. как «офисных» значений АД, так и среднесуточных значений периферического АД и ЦАД.

Таким образом, системное ухудшение эндотелиальной функции, ухудшение функции почек как по данным ранних биомаркеров тубулоинтерстициального повреждения так и по данным стандартных биомаркеров дают основание предположить, что слишком агрессивное снижение уровня АД у пациентов с РАГ и выраженным поражением органов-мишеней может спровоцировать повреждение сосудистой стенки, возникновение гипоперфузии клубочков почек, и таким образом снижение почечной функции, что, в свою очередь, может увеличить сердечно-сосудистый риск.

ВЫВОДЫ

1. Сывороточный уровень цистатина С значимо выше у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами. Значимого повышения уровня NGAL, L-FABP и KIM-1 мочи у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми лицами не происходит.
2. Уровень сывороточного цистатина С и L-FABP мочи повышаются уже у пациентов с АГ 1 и 2 степени и являются наиболее ранними показателями поражения почек при гипертензивной нефропатии, значимо нарастая с увеличением степени тяжести артериальной гипертензии. Цистатин С, являясь эндогенным маркером расчетной скорости клубочковой фильтрации, также может быть использован для уточнения стадии хронической болезни почек при гипертензивной нефропатии. Уровень L-FABP в моче отражает тяжесть тубулоинтерстициального повреждения почечной ткани у пациентов с артериальной гипертензией.
3. Сывороточный уровень цистатина С крови и уровень L-FABP в моче являются косвенными показателями повышенной системной и внутрпочечной сосудистой жесткости у пациентов с артериальной гипертензией различной степени тяжести вследствие повышенного уровня артериального давления. Несмотря на отсутствие повышения концентрации уровня NGAL и KIM-1 в моче в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии, данные биомаркеры также являются показателями уже существующей хронической болезни почек и отражают тяжесть сосудистых изменений у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией уже при наличии серьезных изменений почечной ткани.
4. У пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения процедуры ренальной денервации наблюдается выраженный антигипертензивный эффект по данным офисных измерений, суточного мониторирования уровня артериального давления и центрального аортального давления, а также улучшение показателей сосудистой жесткости в течение первого полугодия наблюдения. К концу двухлетнего периода наблюдения у данных пациентов несколько ослабевает выраженность антигипертензивного эффекта, а также происходит нарастание

средних значений показателей сосудистой жесткости и прогрессивное ухудшение эндотелиальной функции.

5. Несмотря на то, что в общей группе пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, не наблюдалось статистически значимых признаков повреждения почек по данным показателей внутрпочечного сосудистого сопротивления и исследуемым биомаркерам, у данных пациентов происходит нарастание уровня креатинина крови, прогрессивное нарастание уровня цистатина С сыворотки крови и уровня L-FABP в моче в течение двухлетнего периода наблюдения и статистически значимое увеличение уровня KIM-1 в моче в течение 1 года наблюдения. Несмотря на разнонаправленную динамику значений скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной как по уровню цистатина С так и по уровню креатинина крови, к концу 2-х летнего периода наблюдения значения скорости клубочковой фильтрации остаются ниже исходного уровня.
6. Повышение всех исследуемых биомаркеров, снижение скорости клубочковой фильтрации и снижение показателя индекса реактивной гиперемии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией после выполнения ренальной денервации может быть связано с резким и агрессивным снижением уровня артериального давления, которое наблюдается в течение первого полугодия наблюдения, с возникновением так называемого феномена J-образной кривой в отношении почек, что может спровоцировать увеличение сердечно-сосудистого риска и требует проведения дальнейших исследований, посвященных изменению почечной гемодинамики после процедуры в сравнении с контрольной группой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче, расчет скорости клубочковой фильтрации не только по уровню креатинина крови, но и по уровню цистатина С, рекомендовано на доклиническом этапе поражения почек при артериальной гипертензии для разработки диагностических алгоритмов гипертензивной нефропатии.
2. Определение уровня NGAL и KIM-1 в моче рекомендовано для оценки тяжести повреждения органов-мишеней у пациентов с тяжелой и резистентной артериальной гипертензией с уже существующей гипертензивной нефропатией.
3. Рекомендовано использование сывороточного цистатина С, уровня L-FABP и KIM-1 в моче в качестве оценки состояния почек до и после процедуры ренальной денервации для формирования более четких критериев отбора пациентов для выполнения ренальной денервации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АДд	– диастолическое артериальное давление
АДс	– систолическое артериальное давление
АРС	– альдостерон-рениновое соотношение
ИА	– индекс аугментации
ИА75ЧСС	– индекс аугментации с поправкой на ЧСС 75 уд/мин
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
ИНСАД	– индекс ночного снижения артериального давления
ИНСАДд	– индекс ночного снижения диастолического артериального давления
ИНСАДс	– индекс ночного снижения систолического артериального давления
ИР	– индекс резистентности
ИРГ	– индекс реактивной гиперемии
кфСРПВ	– каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
ОБ	– объем бедер
ОТ	– объем талии
ОТ/ОБ	– соотношение показателей объема талии к объему бедер
ОПП	– острое почечное повреждение
РАГ	– резистентная артериальная гипертензия
РД	– ренальная денервация
РЧА	– радиочастотная абляция
ПИ	– пульсационный индекс
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации

СКФ_Кокрофта-Голта	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта с учетом уровня креатинина крови
СКФ_СКD-EPI	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI с учетом уровня креатинина крови
СКФ_СКD-EPI_CysC	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI с учетом уровня цистатина С крови
СКФ_СКD-EPI_CysC_Cr	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI с учетом уровня цистатина С и креатинина крови
СКФ_MDRD	– скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD с учетом уровня креатинина крови
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления
УЗДГ	– ультразвуковая доплерография
ХБП	– хроническая болезнь почек
ЦАД	– центральное аортальное давление
ЦАДд	– центральное аортальное диастолическое давление
ЦАДп	– центральное аортальное пульсовое давление
ЦАДс	– центральное аортальное систолическое давление
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
КИМ-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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вельков, В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 1) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 25-31.
2. Вельков, В.В. Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики (часть 3) / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – Т. 3, № 39. – С. 31-37.
3. Вельков, В.В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – Т. 2, № 38. – С. 90-100.
4. Горбунов, В.М. 24-часовое мониторирование артериального давления (рекомендации для врачей) / В.М. Горбунов // Кардиология. – 1997. – Т. 37. – С. 96-104.
5. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек / О.В. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин [и др.] // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 2. С. 24-32.
6. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, И.И. Копченев [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 43-48.
7. Коростовцева, Л.С. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных артериальной гипертензией и ожирением : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Коростовцева Л.С. – Санкт-Петербург, 2013. – 190 с.
8. Мовчан, Е.А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом / Е.А. Мовчан // Бюл. сиб. медицины. – 2008. – Прил. 2. – С. 88-96.
9. Насруллаев, М.Н. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек в больных артериальной гипертензией / М.Н. Насруллаев, Г.Р. Ваганова, Л.И. Баязитова // Практ. медицина. – 2011. – Т. 4, № 52. – С. 53-55.

10. Пролетов, Я.Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек / Я.Ю. Пролетов, Е.С. Саганова, А.В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 25-35.
11. 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.
12. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А.Мухин, Ж.Д. Кобалава [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – Т. 8. – С. 7-37.
13. Сулимов, В.А. Ренальная денервация за пределами лечения резистентной артериальной гипертензии: перспективы применения / В.А. Сулимов, А.В. Родионов, А.А. Светанкова // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 5. –С. 468-476.
14. Уразаева, Л.И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л.И. Уразаева, А.Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 1, № 4 (80). – С. 125-128.
15. Цистатин С и NGAL (липокалин 2): маркеры преклинической болезни почек и субклинического острого повреждения почек у больных артериальной гипертензией / А.С. Волков, О.И. Шевченко, Э.А. Федотов [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т. 14, № 2. – С. 36-38.
16. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В.А. Алмазов, О.А. Беркович, М.Ю. Ситникова [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26-29.
17. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth International Consensus Conference on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring / J.A. Staessen, R. Fagard, L. Thijs [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 26, № 6, Pt. 1. – P. 912-918.
18. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in nondialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with caveats for real-life application / F. Verbeke, E. Lindley, L. Van Bortel [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 490-496.

19. 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.
20. Abd El Dayem, S. Value of the intrarenal arterial resistivity indices and different renal biomarkers for early identification of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients / S. Abd El Dayem, M. El Bohy Ael, A. El Shehaby // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 273-279.
21. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension / M. Thoenes, J.C. Reil, B.V. Khan [et al.] // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 577-585.
22. Absence of circadian variations in urine cystatin C allows its use on urinary samples / M. Conti, M. Zater, K. Lallali [et al.] // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 1. – P. 272-273.
23. Allen, E.V. Sympathectomy for essential hypertension / E.V. Allen // *Circulation.* – 1952. – Vol. 6, № 1. – P. 131-140.
24. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension / A.R. Sabbatini, V. Fontana, S. Laurent [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 435-444.
25. Antihypertensive treatment and renal protection: Is there a J-curve relationship? / F. Viazzi, G. Leoncini, G. Grassi [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2018. – Vol. 20, № 11. – P. 1560-1574.
26. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study / T.J. Niiranen, B. Kalesan, M.G. Larson [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1022-1028.
27. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension / P. Palatini, E. Casiglia, J. Gąsowski [et al.] // *J. Vasc. Health Risk Management.* – 2011. – Vol. 7. – P. 725-739.
28. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate / L.A. Stevens, J. Coresh, T. Greene [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 23. – P. 2473-2483.
29. Association of body mass index, waist circumference, and metabolic syndrome with serum cystatin C in a Chinese population / X. Ying, Y. Jiang, G. Qin [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, № 10. – P. e6289.

30. Association of renal resistive index with aortic pulse wave velocity in hypertensive patients / G. Geraci, G. Mulè, C. Geraci [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 415-422.
31. Association of serum cystatin C with pulse wave velocity, but not pressure wave reflection, in subjects with normal renal function or mild chronic kidney disease / M. Odaira, H. Tomiyama, C. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23, № 9. – P. 967-973.
32. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients / J.P. Tsai, J.H. Wang, M.L. Chen [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 80.
33. Association of the renal resistive index with microvascular complications in type 2 diabetic subjects / N.D. Ozmen, U. Mousa, Y. Aydin [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2015. – Vol. 123, № 2. – P. 112-117.
34. 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.
35. Atrial Remodeling Following Catheter-Based Renal Denervation Occurs in a Blood Pressure – and Heart Rate-Independent Manner / S.H. Schirmer, M.M. Sayed, J.C. Reil [et al.] // *JACC Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 972-980.
36. Beneficial effects of renal sympathetic denervation on cardiovascular inflammation and remodeling in essential hypertension / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, № 2. – P. 175-184.
37. Biomarkers and physiopathology in the cardiorenal syndrome / A. Bouquegneau, J.M. Krzesinski, P. Delanaye [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 443. – P. 100-107.
38. Böhm, M. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial / M. Böhm, K. Kario, D.E. Kandzari // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1444-1451.
39. Bonventre, J.V. Kidney injury molecule-1 / J.V. Bonventre, L. Yang // *Curr. Opin Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 556-561.

40. Brown, W.M. Friends and relations of the cystatin super family – new members and the irevolution / W.M. Brown, K.M. Dziegielewska // *Protein Science*. – 1997. – Vol. 6. – P. 5-12.
41. Cardiovascular complications in renal failure / S.G. Rostand, J.D. Brunzell, R.O. Cannon 3rd [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1991. – Vol. 2, № 6. – P. 1053-1062.
42. Catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation for resistant hypertension / B. Damascelli, G. Patelli, V. Tichá [et al.] // *J. Vasc. Int. Radiol.* – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 632-639.
43. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPLICITY HTN-2 randomized clinical trial / M.D. Esler, M. Böhm, H. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 26. – P. 1752-1759.
44. Cauwenberghs, N. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index / N. Cauwenberghs, T. Kuznetsova // *Pulse (Basel)*. – 2016. – Vol. 3, № 3-4. – P. 172-178.
45. Changes in albumin-to-creatinine ratio at 12-month follow-up in patients undergoing renal denervation / H. Sousa, P. Branco, M. de Sousa Almeida [et al.] // *Rev. Port. Cardiol.* – 2017. – Vol. 36, № 5. – P. 343-351.
46. Chevalier, R.L. The Proximal Tubule is the Primary Target of Injury and Progression of Kidney Disease: Role of the glomerulotubular junction / R.L. Chevalier // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2016. – Vol. 311, № 1. – P. F145-F161.
47. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis / B.D. Humphreys, F. Xu, V. Sabbisetti [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 9. – P. 4023-4035.
48. 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. – P. 1296-1305.
49. Chronic renovascular hypertension is associated with elevated levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin / A. Eirin, M.L. Gloviczki, H. Tang [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 11. – P. 4153-4161.
50. Clinical significance of detection of cathepsin X and cystatin C in the sera of patients with lung cancer / X. Zhang, Y. Hou, Z. Niu [et al.] // *Chin. J. Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 16, № 8. – P. 411-416.

51. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD / K. Matsui, A. Kamijo-Ikemori, N. Imai [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 195-203.
52. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, T. Yasuda [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 691-696.
53. Clinical Usefulness of Serum Cystatin C as a Marker of Renal Function / K.-S. Woo, J.-L. Choi, B.-R. Kim [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2014. – Vol. 38, № 4. – P. 278-284.
54. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease / A. Dandana, I. Gammoudi, A. Chalghoum [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 191-197.
55. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron.* – 1976. – Vol. 16, № 1. – P. 31-41.
56. Cohen, D.L. Central blood pressure and chronic kidney disease progression / D.L. Cohen, R.R. Townsend // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – 2011. – P. 407801.
57. Color Doppler indices of renal allografts depend on vascular stiffness of the transplant recipients / V. Schwenger, T. Keller, N. Hofmann [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6, № 11. – P. 2721-2724.
58. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension / F. Gharishvandi, F. Kazerouni, E. Ghanei [et al.] // *Iran Biomed. J.* – 2015. – Vol. 19, № 2. – P. 76-81.
59. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy / M. Patel, R. Sachan, R. Gangwar [et al.] // *Int. J. Nephrol. Renovasc Dis.* – 2013. – Vol. 6. – P. 181-186.
60. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in The Framingham Heart Study / N.M. Hamburg, M.J. Keyes, M.G. Larson [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, № 19. – P. 2467-2474.
61. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring / C. Mena, N.R. Robles, J.M. de Prado [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 185-190.

62. Cystatin C and Contrast-Induced Acute Kidney Injury / C. Briguori, G. Visconti, N.V. Rivera [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 19. – P. 2117-2122.
63. Cystatin C and lactoferrin concentrations in biological fluids as possible prognostic factors in eye tumor development / M.A. Dikovskaya, A.N. Trunov, V.V. Chernykh [et al.] // *Int. J. Circumpolar Health*. – 2013. – Vol. 72. – P. 1.
64. Cystatin C as a predictor of mortality and cardiovascular events in a population with chronic kidney disease / A. Vigil, E. Condés, L. Vigil [et al.] // *Int. J. Nephrol*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 127943.
65. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension / P. Palatini, E. Benetti, A. Zanier [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 309-314.
66. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure / A. Moran, R. Katz, N.L. Smith [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 19-26.
67. Cystatin C, CRP, log TG/HDLc and metabolic syndrome are associated with microalbuminuria in hypertension / Rdo.S. Moura, D.F. Vasconcelos, E. Freitas [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2014. – Vol. 102, № 1. – P. 54-59.
68. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes / D. Willems, F. Wolff, F. Mekahli [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 2, № 1-2. – P. 108-110.
69. Cystatin C is associated with the metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors in a hypertensive population / L. Vigil, M. Lopez, E. Condés [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2009. – Vol. 3, № 3. – P. 201-209.
70. Cystatin C is better than albuminuria as a predictor of pulse wave velocity in hypertensive patients / A. Ozkok, T.S. Akpinar, F. Tufan [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2014. – Vol. 36, № 4. – P. 222-226.
71. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 23, Suppl. 1. – P. III27-32.
72. Denervation (ablation) of nerve terminalis in renal arteries: early results of interventional treatment of arterial hypertension in Poland // K. Bartuś, J. Sadowski, B. Kapelak [et al.] // *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. – 2013. – Vol. 71, № 2. – P. 152-158.
73. Devarajan, P. The use of targeted biomarkers for chronic kidney disease / P. Devarajan // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 17, № 6. – P. 469-479.

74. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Diagnosis Quality Initiative Consensus Conference / P.A. McCullough, A.D. Shaw, M. Haase [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2013. – Vol. 182. – P. 13-29.
75. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function / T. Kawai, M. Ohishi, K. Kamide [et al.] // *Hypertens Res.* – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 232-239.
76. Does a blood pressure J curve exist for patients with chronic kidney disease? / N.R. Robles, R. Hernandez-Gallego, F. Fici [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2017. – Vol. 19, № 8. – P. 764-770.
77. Doi, K. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care / K. Doi, E. Noiri, T. Sugaya // *Curr. Opin Crit. Care.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 545-549.
78. Early Biomarkers of Renal Damage in Relation to Arterial Stiffness and Inflammation in Male Coronary Artery Disease Patients / K. Paapstel, M. Zilmer, J. Eha [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 488-497.
79. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin / A. Yilmaz, E. Sevketoglu, A. Gedikbasi [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2009. – Vol. 24, № 12. – P. 2387-2392.
80. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake / K. Hosohata, D. Yoshioka, A. Tanaka [et al.] // *Hypertens Res.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 19-26.
81. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study / F. Mahfoud, M. Schlaich, I. Kindermann [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, № 18. – P. 1940-1946.
82. 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. van Goor [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53, № 1. – P. 16-25.
83. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry / F. Mahfoud, M. Bohm, R. Schmieder [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 42. – P. 3474-3482.

84. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension / M.C. Brandt, S. Reda, F. Mahfoud [et al.] // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, № 19. – P. 1956-1965.
85. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure and glycemic control in patients with true resistant hypertension: results of Polish Renal Denervation Registry (RDN-POL Registry) / J. Kądziała, A. Prejbisz, K. Kostka-Jeziorny [et al.] // *Kardiologia Pol.* – 2016. – Vol. 74, № 9. – P. 961-968.
86. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea / A. Witkowski, A. Prejbisz, E. Florczak [et al.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58, № 4. – P. 559-565.
87. Effects of telmisartan and enalapril on renoprotection in patients with mild to moderate chronic kidney disease / T. Nakamura, N. Fujiwara, Y. Kawagoe [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 40, № 9. – P. 790-796.
88. Endothelial Dysfunction by Flow-Mediated Vasodilatation in Chronic Kidney Disease / V. Shukla, R. Dey, A. Chandra [et al.] // *J. Assoc. Physicians India.* – 2015. – Vol. 63, № 6. – P. 30-33.
89. Endovascular Renal Denervation in End-Stage Kidney Disease Patients: Cardiovascular Protection-A Proof-of-Concept Study / N.A. Hoyer, L.C. Wilson, G.T. Wilkins [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 856-865.
90. Evaluation of a novel sphygmomanometer, which estimates central aortic blood pressure from analysis of brachial artery suprasystolic pressure waves / A.C. Lin, A. Lowe, K. Sidhu [et al.] // *J. of Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 9. – P. 1743-1750.
91. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities / L.A. Stevens, M.A. Claybon, C.H. Schmid [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, № 5. – P. 555-562.
92. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction / A.L. Hemdahl, A. Gabrielsen, C. Zhu [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26, № 1. – P. 136-142.
93. First report of the Global SYMPPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension / M. Böhm, F. Mahfoud, C. Ukena [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65, № 4. – P. 766-774.

94. García-Donaire, J.A. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum / J.A. García-Donaire, L.M. Ruilope // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 975782.
95. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings / G.M. Virzi, A. Clementi, M. de Cal [et al.] // *Blood Purif.* – 2013. – Vol. 35, № 1-3. – P. 139-143.
96. Gijón-Conde, T. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6,292 patients in a primary health care setting / T. Gijón-Conde, A. Graciani, J.R. Banegas // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed).* – 2014. – Vol. 67, № 4. – P. 270-276.
97. Glasser, S.P. The Global Burden of Cardiovascular Disease: The Role of Endothelial Function and Arterial Elasticity in Cardiovascular Disease as Novel and Emerging Biomarkers / S.P. Glasser, T. Dudenbostel // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 187-195.
98. Han, W.K. Kidney injury molecule – 1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubular injury / W.K. Han, V. Bailly, J.V. Bonventre // *Kidney Intern.* – 2002. – Vol. 62, № 1. – P. 237-244.
99. Hawkins, R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome / R. Hawkins // *Korean J. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 72-80.
100. Human liver-type fatty acid-binding protein protects against tubulointerstitial injury in aldosterone-induced renal injury / D. Ichikawa, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, № 2. – P. F114-121.
101. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats / A.M. Blázquez-Medela, O. García-Sánchez, V. Blanco-Gozaño [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e105988.
102. 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.
103. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease / K.M. Choi, J.S. Lee, E.J. Kim [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, № 2. – P. 203-207.
104. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension / I. Prkacin, I. Ozvald, G. Cavrić [et al.] // *Coll. Antropol.* – 2013. – Vol. 37, № 3. – P. 821-825.

105. Improvements in left ventricular hypertrophy and diastolic function following renal denervation / S.H. Schirmer, M.M. Sayed, J.C. Reil [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 18. – P. 1916-1923.
106. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury / M. Hisamichi, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Biomarkers.* – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 5-13.
107. Increased plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict mortality in elderly patients with chronic heart failure / D. Bolignano, G. Basile, P. Parisi [et al.] // *Rejuvenation Res.* – 2009. – Vol. 12, № 1. – P. 7-14.
108. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure / A. Yndestad, L. Landrø, T. Ueland [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, № 10. – P. 1229-1236.
109. Kamijo-Ikemori, A. Urinary fatty acid binding protein in renal disease / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, K. Kimura // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 374, № 1-2. – P. 1-7.
110. Kandzari, D.E. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial / D.E. Kandzari, M. Böhm, F. Mahfoud // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10137. – P. 2346-2355.
111. KGIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* // *Official J. Int. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – 150 p.
112. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome / C.G. Jungbauer, C. Birner, B. Jung [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, № 10. – P. 1104-1110.
113. Kidney injury molecule-1 correlates with kidney function in heart allograft recipients / P. Przybylowski, J. Malyszko, S. Kozłowska [et al.] // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 3061-3063.
114. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury / T. Ichimura, J.V. Bonventre, V. Bailly [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, № 7. – P. 4135-4142.

115. Kraydaschenko, O.V. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis / O.V. Kraydaschenko, A.V. Abramov, M.A. Dolinnaya // *Lik. Sprava.* – 2015. – Vol. 3-4. – P. 61-65.
116. Krum, H. Renal sympathetic nerve ablation for treatment-resistant hypertension / H. Krum, M. Schlaich, P. Sobotka // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 76, № 4. – P. 495-503.
117. László, A. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review / A. László, G. Reusz, J. Nemcsik // *Hypertens Res.* – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 192-198.
118. L-FABP: A novel biomarker of kidney disease / Y. Xu, Y. Xie, X. Shao [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 445. – P. 85-90.
119. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study / A. Chang, L. Van Horn, D.R. Jacobs [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 267-275.
120. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K.S. Lam, E.W. Kraegen [et al.] // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, № 1. – P. 34-41.
121. Lisowska-Myjak, B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury / B. Lisowska-Myjak // *Blood Purification.* – 2010. – Vol. 29, № 4. – P. 357-365.
122. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J.A. Suwaidi, S. Hamasaki, S.T. Higano [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 9. – P. 948-954.
123. Long-term quality of life and clinical outcomes in patients with resistant hypertension treated with renal denervation / A. Krawczyk-Ożóg, T. Tokarek, K. Moczala [et al.] // *Postepy Kardiol. Interwencyjne.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 329-333.
124. Long-term verification of functional and structural renal damage after renal sympathetic denervation / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 87, № 7. – P. 1298-1303.
125. Marchewka, Z. KIM-1 and NGAL as potential biomarkers for the diagnosis and cancer progression / Z. Marchewka, A. Tacik, A. Piwowar // *Postepy Hig Med. Dosw (Online).* – 2016. – Vol. 70. – P. 329-336.

126. Markers of arterial stiffness are risk factors for progression to end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease stages 4 and 5 / M.W. Taal, M.K. Sigrist, A. Fakis [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 107, № 4. – P. c177-181.
127. Mårtensson, J. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability / J. Mårtensson, C.R. Martling, M. Bell // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 843-850.
128. McCullough, P.A. *Cardiorenal Syndromes: Pathophysiology to Prevention* / P.A. McCullough // *Int. J. Nephrol.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 762590.
129. McMahan, B.A. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury / B.A. McMahan, P.T. Murray // *Kidney Int.* – 2010. – Vol. 77, № 8. – P. 657-659.
130. Measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with non-communicable diseases: any additional benefit? / C.E. Ezenwaka, S. Idris, G. Davis [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 122, № 2. – P. 70-74.
131. Meola, M. Ultrasound and color Doppler in nephrology / M. Meola, I. Petrucci // *Acute Kidney Injury. G Ital. Nefrol.* – 2012. – Vol. 29, № 5. – P. 599-615.
132. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension / R. Bigazzi, S. Bianchi, D. Baldari [et al.] // *J. Hypertension.* – 1998. – Vol. 16, № 9. – P. 1325-1333.
133. Mild renal dysfunction and renal vascular resistance in primary hypertension / L.E. Derchi, G. Leoncini, D. Parodi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18, № 7. – P. 966-971.
134. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation / A.S. Levey, J.P. Bosch, P.B. Lewis [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130, № 6. – P. 461-470.
135. Moore, E. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice / E. Moore, R. Bellomo, A. Nichol // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 425-440.
136. Myocardial infarction impairs renal function, induces renal interstitial fibrosis, and increases renal KIM-1 expression: implications for cardiorenal syndrome / S. Lekawanvijit,

- A.R. Kompa, Y. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, № 9. – P. 1884-1893.
137. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a Novel Mineralocorticoid Biotarget, Mediates Vascular Profibrotic Effects of Mineralocorticoids / A. Tarjus, E. Martínez-Martínez, C. Amador [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66, № 1. – P. 158-166.
138. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions / H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, E. Sitniewska [et al.] // *Am. J. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 287-292.
139. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor / Z. Tong, X. Wu, D. Ovcharenko [et al.] // *Biochem J.* – 2005. – Vol. 391, Pt. 2. – P. 441-448.
140. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 91-98.
141. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system / C. Latouche, S. El Moghrabi, S. Messaoudi [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. 966-972.
142. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) / E. Antonucci, G. Lippi, A. Ticinesi [et al.] // *Acta Biomed.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 289-294.
143. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 337-344.
144. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro / W. Eilenberg, S. Stojkovic, A. Piechota-Polanczyk [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 51, № 5. – P. 623-631.
145. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications / E. Singer, L. Markó, N. Paragas [et al.] // *Acta Physiol. (Oxf).* – 2013. – Vol. 207, № 4. – P. 663-672.
146. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease / D. Bolignano, A. Lacquaniti, G. Coppolino [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 255-258.

147. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia / P.O. Bonetti, G.M. Pumper, S.T. Higano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 11. – P. 2137-2141.
148. Ohno, Y. Central blood pressure and chronic kidney disease / Y. Ohno, Y. Kanno, T. Takenaka // *World J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 90-100.
149. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery / C.R. Parikh, H. Thiessen-Philbrook, A.X. Garg [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. 1079-1088.
150. Peripheral wave reflection and endothelial function in untreated essential hypertensive patients with and without the metabolic syndrome / Y. Plantinga, L. Ghiadoni, A. Magagna [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1216-1222.
151. Perivascular radiofrequency renal denervation lowers blood pressure and ameliorates cardiorenal fibrosis in spontaneously hypertensive rats / S. Wei, D. Li, Y. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e0176888.
152. Perry, H.M. Endothelial Dysfunction in Renal Interstitial Fibrosis / H.M. Perry, M.D. Okusa // *Nephron.* – 2016. – Vol. 134, № 3. – P. 167-171.
153. Plasma NGAL for the diagnosis of AKI in patients admitted from the emergency department setting / K. Soto, A.L. Papoila, S. Coelho [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. 2053-2063.
154. Predictive Effects of Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein for Deteriorating Renal Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Patients Without Advanced Nephropathy / S. Araki, M. Haneda, D. Koya [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 1248-1253.
155. Predictive value of ankle-brachial index to all-cause mortality and cardiovascular mortality in Chinese patients with chronic kidney disease / Y. Wang, X. Guo, J. Li [et al.] // *Vasa.* – 2012. – Vol. 41, № 3. – P. 205-213.
156. Predictive value of dynamic renal resistive index (DRIN) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study / R.M. Bruno, A. Salvati, M. Barzacchi [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 63.
157. Predictive value of renal resistive index in percutaneous renal interventions for atherosclerotic renal artery stenosis / U.C. Yuksel, A.G. Anabtawi, A. Cam [et al.] // *J. Invasive Cardiol.* – 2012. – Vol. 24, № 10. – P. 504-509.

158. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease / V.E. Gazhonova, A.S. Zykova, A.A. Chistiakov [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2015. – Vol. 87, № 6. – P. 29-33.
159. Progression of renal fibrosis: the underestimated role of endothelial alterations / D. Guerrot, J.C. Dussaule, P. Kavvadas [et al.] // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2012. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S15.
160. Pulmonary vein isolation with concomitant renal artery denervation is associated with reduction in both arterial blood pressure and atrial fibrillation burden: Data from implantable cardiac monitor / A. Romanov, E. Pokushalov, D. Ponomarev [et al.] // *Cardiovasc Ther.* – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. e12264.
161. Pulse wave velocity and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as predictors of acute kidney injury following aortic valve replacement / E. Kidher, L. Harling, H. Ashrafian [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 9. – P. 89.
162. Pulse wave velocity in elastic and muscular arteries: tracking stability and association with anthropometric and hemodynamic measurements / C. Ye, Y. Pan, X. Xu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2016. – Vol. 39, № 11. – P. 786-791.
163. Randers, E. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function – a review / E. Randers, E.J. Erlandsen // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1999. – Vol. 37, № 4. – P. 389-395.
164. Rao, A. Obesity and insulin resistance in resistant hypertension: implications for the kidney / A. Rao, V. Pandya, A. Whaley-Connell // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 211-217.
165. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit / M. Nejat, J.W. Pickering, R.J. Walker [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 10. – P. 3283-3289.
166. Reduced blood pressure-lowering effect of catheter-based renal denervation in patients with isolated systolic hypertension: data from SYMPLICITY HTN-3 and the Global SYMPLICITY Registry / F. Mahfoud, G. Bakris, D.L. Bhatt [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38, № 2. – P. 93-100.
167. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children / H. Finney, D.J. Newman, H. Thakkar [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2000. – Vol. 82, № 1. – P. 71-75.

168. Renal denervation after the simplicity HTN-3 trial / E. Warchol-Celinska, A. Januszewicz, A. Prejbisz [et al.] // *Postepy Kardiol. Interwencyjnej*. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 75-77.
169. Renal Denervation Attenuates Multi-Organ Fibrosis and Improves Vascular Remodeling in Rats with Transverse Aortic Constriction Induced Cardiomyopathy / K. Wang, D. Lu, B. Zhang [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2016. – Vol. 40, № 3-4. – P. 465-476.
170. Renal denervation for hypertension refractory to renal artery stenting / Y. Bausback, J. Friedenberger, K. Hertting [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 181-190.
171. Renal denervation for mild-moderate treatment-resistant hypertension: A timely intervention? / S. Chen, M.G. Kiuchi, B. Schmidt [et al.] // *Herz*. – 2019. – Vol. 44, № 5. – P. 412-418.
172. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance / C. Ott, K.F. Franzen, T. Graf [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 366-372.
173. Renal denervation in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Rationale and design of the DIASTOLE (Denervation of the renal Sympathetic nerves in heart failure with normal Lv Ejection fraction) trial / W.L. Verloop, M.M. Beeftink, A. Nap [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15, № 12. – P. 1429-1437.
174. Renal denervation in moderate to severe CKD / D. Hering, F. Mahfoud, A.S. Walton [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, № 7. – P. 1250-1257.
175. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / C. Ott, F. Mahfoud, A. Schmid [et al.] // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 1261-1266.
176. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension / F. Mahfoud, B. Cremers, J. Janker [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 419-424.
177. Renal inflammatory markers during the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats / B.F. Heijnen, H. Van Essen, C.G. Schalkwijk [et al.] // *Hypertens Res.* – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 100-109.
178. Renal liver-type fatty acid binding protein attenuates angiotensin II-induced renal injury / D. Ichikawa, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 973-980.

179. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension / T. Okura, M. Kurata, J. Irita [et al.] // *J. Nephrol.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 175-180.
180. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis / M.F. Sanders, J.B. Reitsma, M. Morpey [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1440-1447.
181. Renal sympathetic denervation does not aggravate functional or structure renal damage acutely / O. Dörr, C. Liebetrau, H. Möllmann [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, № 4. – P. 479-480.
182. Renal sympathetic denervation: effect on ambulatory blood pressure and blood pressure variability in patients with treatment-resistant hypertension. The ReShape CV-risk study / A. Mirosławska, M. Solbu, E. Skjøelvik [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 153-157.
183. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial / M.D. Esler, H. Krum, P.A. Sobotka [et al.] // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9756. – P. 1903-1909.
184. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation / K. Galesić, B. Brkljacić, M. Sabljarić-Matovinović [et al.] // *Angiology.* – 2000. – Vol. 51, № 8. – P. 667-675.
185. Renoprotective activity of aliskiren, a renin inhibitor in cyclosporine A induced hypertensive nephropathy in dTG mice / M.S. Saraswat, V. Addepalli, M. Jain [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2014. – Vol. 66, № 1. – P. 62-67.
186. Renoprotective effect of renal liver-type fatty acid binding protein and angiotensin II type 1a receptor loss in renal injury caused by RAS activation / D. Ichikawa, A. Kamijoi-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 6. – P. F655-663.
187. Resistive intrarenal index: myth or reality? / A. Granata, L. Zanolli, S. Clementi [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2014. – Vol. 87, № 1038. – P. 20140004.
188. Role of new biomarkers: functional and structural damage / E. Tsigou, V. Psallida, C. Demponeras [et al.] // *Crit Care Res. Pract.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 361078.
189. Role of resistive index in renal colic / M.R. Onur, M. Cubuk, C. Andic [et al.] // *Urol. Res.* – 2007. – Vol. 35, № 6. – P. 307-312.

190. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using hL-FABP chromosomal transgenic mice / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, K. Matsui [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 539-544.
191. Safar, M.E. Arterial stiffness and kidney function / M.E. Safar, G.M. London, G.E. Plante // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 163-168.
192. Schiffrin, E.L. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system / E.L. Schiffrin, M.L. Lipman, J.F. Mann // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 1. – P. 85-97.
193. Serum cystatin C, creatinine-based estimated glomerular filtration rate, and the risk of incident hypertension in middle-aged men / T. Otsuka, K. Kato, Y. Kachi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 596-602.
194. Serum cystatin C is related to pulse wave velocity even in subjects with normal serum creatinine / S.H. Song, I.S. Kwak, Y.J. Kim [et al.] // *Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 1895-1902.
195. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension / S. Watanabe, T. Okura, J. Liu [et al.] // *Hypertens Res.* – 2003. – Vol. 26, № 11. – P. 895-899.
196. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in hypertensive and normotensive patients with coronary artery disease / J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, J.S. Malyszko [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 153-156.
197. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in non-diabetic patients with stage 2-4 chronic kidney disease / J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska, E. Sitniewska [et al.] // *Ren. Fail.* – 2008. – Vol. 30, № 6. – P. 625-628.
198. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease / B. Poniatowski, J. Malyszko, H. Bachorzewska-Gajewska [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 77-80.
199. 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. E53-62.

200. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention / M. Padhy, S. Kaushik, M.P. Girish [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 435. – P. 48-52.
201. Severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with latent renal dysfunction: analysis of 238 cases / Q. Jiang, T.P. Li, B. Pang [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 339-344.
202. Shankar, A. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease / A. Shankar, S. Teppala // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 378-384.
203. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months / Simplicity HTN-1 Investigators // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 911-917.
204. Smithwick, R.H. Surgical measures in the treatment of hypertensive patients / R.H. Smithwick // *Bull. Med. Soc. Cty. Monroe.* – 1948. – Vol. 5, № 12. – P. 439-445.
205. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease / M.C. Wang, W.C. Tsai, J.Y. Chen [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 494-501.
206. Temesgen, F. Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy / F. Temesgen, T. Zemenu // *Int. J. Nephrol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4647685.
207. The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity / A.T. Reutens, F. Bonnet, O. Lantieri [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1820-1829.
208. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation incorporating both cystatin C and creatinine best predicts individual risk: a cohort study in 444 patients with chronic kidney disease / K.S. Rogacev, J.W. Pickering, S. Seiler [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 348-355.
209. The clinical significance of fatty acid binding proteins / B. Choromańska, P. Myśliwiec, J. Dadan [et al.] // *Postepy Hig Med. Dosw (Online).* – 2011. – Vol. 65. – P. 759-763.
210. The effect of catheter based renal synthetic denervation on renin-angiotensin-aldosterone system in patients with resistant hypertension / L. Wang, C.Z. Lu, X. Zhang [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 3-7.

211. The effect of RAAS blockade on markers of renal tubular damage in diabetic nephropathy: u-NGAL, u-KIM1 and u-LFABP / S.E. Nielsen, K. Rossing, G. Hess [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 72, № 2. – P. 137-142.
212. The effect of renal denervation on arterial stiffness, central blood pressure and heart rate variability in treatment resistant essential hypertension: a substudy of a randomized sham-controlled double-blinded trial (the ReSET trial) / C.D. Peters, O.N. Mathiassen, H. Vase [et al.] // *Blood Press.* – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 366-380.
213. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease / K. Chaudhary, G. Phadke, R. Nistala [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 37-42.
214. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL / L. Yan, N. Borregaard, L. Kjeldsen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 40. – P. 37258-37265.
215. The inability of an early post-transplantation intrarenal resistive index to predict renal allograft function at 12 weeks after engraftment in young adults / A. Shakeri Babil, A. Mirfakhraei, H. Tayebi Khosroshahi [et al.] // *Acta Radiol.* – 2016. – Vol. 57, № 11. – P. 1402-1408.
216. 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.
217. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation / J. Calabria, P. Torguet, I. Garcia [et al.] // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16, № 3. – P. 186-191.
218. The use of intrarenal Doppler ultrasonography as predictor for positive outcome after renal artery revascularization / J.J. Brouwers, R.C. van Wissen, H.T. Veger [et al.] // *Vascular.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 63-73.
219. Townsend, R.R. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial / R.R. Townsend, F. Mahfoud, D.E. Kandzari. // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390 № 11. – P. 2160-2170.

220. 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.
221. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, M.G. Larson [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 1528-1534.
222. 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.
223. Uchida, K. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine / K. Uchida, A. Cotoh // *Clin. Chim. Acta.* – 2002. – Vol. 323. – P. 121-128.
224. Urinary ACE2 is associated with urinary L-FABP and albuminuria in patients with chronic kidney disease / M. Abe, N. Maruyama, O. Oikawa [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 75, № 5. – P. 421-427.
225. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population / H. Takase, T. Sugiura, N. Ohte [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94, № 6. – P. e511.
226. Urinary cystatin C as a potential risk marker for cardiovascular disease and chronic kidney disease in patients with obesity and metabolic syndrome / N. Satoh-Asahara, T. Suganami, T. Majima [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 265-273.
227. Urinary excretion of liver fatty acid-binding protein in health-check participants / T. Ishimitsu, S. Ohta, M. Saito [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 34-39.
228. Urinary excretion of liver type fatty acid binding protein accurately reflects the degree of tubulointerstitial damage / T. Yokoyama, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174, № 6. – P. 2096-2106.
229. Urinary expression of kidney injury markers in renal transplant recipients / C.C. Szeto, B.C. Kwan, K.B. Lai [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol. 4, № 12. – P. 2329-2337.

230. Urinary fatty acids and liver-type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy / H. Sasaki, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 112, № 3. – P. 148-156.
231. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury / V.S. Vaidya, V. Ramirez, T. Ichimura [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 2. – P. F517-529.
232. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study / H.M. Pang, X.L. Qin, T.T. Liu [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 18. – P. 4203-4213.
233. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes / J.A. de Carvalho, E. Tatsch, B.S. Hausen [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2016. – Vol. 49, № 3. – P. 232-236.
234. Urinary kidney injury molecule-1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients / T. Kadioglu, M. Uzunlulu, S. Yigit Kaya [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 456-461.
235. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury / T. Tanaka, K. Doi, R. Maeda-Mamiya [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2009. – Vol. 174, № 4. – P. 1203-1211.
236. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin time course during cardiac surgery / E. Bignami, E. Frati, R. Meroni [et al.] // *Ann. Card. Anaesth.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 39-44.
237. Usefulness of β -trace protein and cystatin C for the prediction of mortality in non ST segment elevation acute coronary syndromes / S. Manzano-Fernández, A. López-Cuenca, J.L. Januzzi [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110, № 9. – P. 1240-1248.
238. Utility of Cystatin C for Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With Muscular Dystrophy / K. Kimura, H. Morita, M. Daimon [et al.] // *Int. Heart J.* – 2016. – Vol. 57, № 3. – P. 386-388.
239. Xu, S.Y. Serum measurements of human neutrophil lipocalin (HNL) discriminate between acute bacterial and viral infections / S.Y. Xu, K. Pauksen, P. Venge // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1995. – Vol. 55, № 2. – P. 125-131.

240. Waist circumference and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in late-life depression / R.M. Marijnissen, P.J. Naudé, H.C. Comijs [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2014. – Vol. 37. – P. 231-239.
241. Wasung, M.E. Biomarkers of renal function, which and when? / M.E. Wasung, L.S. Chawla, M. Madero // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – Vol. 438. – P. 350-357.
242. 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, R. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159-2219.
243. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J. Hypertes.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1953-2041.