

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.61:616.12-008.331.1-055.7

Снижение функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: систематический обзор

А. Д. Худякова, Ю. И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии
и профилактической медицины — филиал Федерального
государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт
цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Худякова Алена Дмитриевна,
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН,
ул. Б. Богаткова, д. 175/1, Новосибирск,
Россия, 630089.
E-mail: alene.elene@gmail.com

Статья поступила в редакцию
27.05.21 и принята к печати 21.08.21.

Резюме

Целью систематического обзора являлось найти ответ на вопрос: «Влияет ли повышение артериального давления на функцию почек в молодом возрасте?». **Материалы и методы.** Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «гипертензивная нефропатия», «снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии» на русском и английском языках. Использовались поисковые системы «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА» и PubMed.gov. Критериями включения стали молодой возраст обследованных (от 18 до 44 лет), отсутствие сопутствующей патологии. В анализ включались только публикации последних 5 лет (2015–2020). **Результаты.** Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 18 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ. **Заключение.** Анализ литературы последних 5 лет позволяет нам предполагать, что у лиц молодого возраста повышение артериального давления нарушает функцию почек. Однако имеющиеся современные исследования имеют ряд существенных ограничений. До сих пор остаются неясными гендерные особенности, факторы риска снижения функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, а главное — патогенетические основы почечной дисфункции. **Ключевые слова:** гипертензивная нефропатия, снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии, лица молодого возраста, систематический обзор

Для цитирования: Худякова А. Д., Рагино Ю. И. Снижение функции почек при артериальной гипертензии у лиц молодого возраста: систематический обзор. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):617–627. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-617-627

Reduced renal function in hypertension in young adults: a systematic review

A. D. Khudiakova, Yu. I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Alyona D. Khudiakova,
RIIPM — Branch of IC&G SB RAS,
175/1 B. Bogatkova street, Novosibirsk,
630089 Russia.
E-mail: alene.elene@gmail.com

Received 27 May 2021;
accepted 21 August 2021.

Abstract

Objective. The aim of the systematic review was to find an answer to the question: «does an increased blood pressure affect kidney function at young age?». **Design and methods.** The following key words were used to search for relevant publications: “hypertensive nephropathy”, “reduction of glomerular filtration rate in arterial hypertension” in Russian and English. We used “eLIBRARY.RU — SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY” and PubMed.gov databases. The inclusion criteria were the young age of the examined patients (from 18 to 44 years), the absence of concomitant pathology. The analysis included only publications of the last 5 years (2015–2020). **Results.** A total of 18 articles were selected from Russian and international databases that meet inclusion criteria. **Conclusions.** Based on the analysis of the literature of the last 5 years we assume that increase in blood pressure disrupts kidney function in young people. However, the current data a number of limitations. Until now, gender characteristics, risk factors for decreased renal function in hypertension in young people, and most importantly, the pathogenetic basis of renal dysfunction remain unclear.

Key words: hypertensive nephropathy, reduction of glomerular filtration rate in hypertension, young people, systematic review

For citation: Khudiakova AD, Ragino Yu I. Reduced renal function in hypertension in young adults: a systematic review. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(6):617–627. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-617-627

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что именно сердечно-сосудистые факторы риска (ФР) являются ключевыми с точки зрения формирования предрасположенности к стойкому ухудшению функции почек. В свою очередь нарушение функции почек при артериальной гипертензии (АГ) становится самостоятельным ФР развития сердечно-сосудистых осложнений [1]. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Было показано, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных со сниженной функцией почек на 64 % выше, чем у лиц с их сохранной функцией [2].

В системе кровообращения почка выполняет роль своеобразного регулятора, определяющего величину систолического артериального давления (АД) и обеспечивающего по механизму обратной связи его долгосрочную стабилизацию на определенном уровне.

Наличие метаболического синдрома увеличивает вероятность развития хронической болезни почек (ХБП) не менее чем в 2,6 раза, и каждая из его составляющих ассоциирована с повышенным риском развития альбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3].

По данным Российского регистра заместительной почечной терапии, гипертензивный нефросклероз как причина терминальной хронической почечной недостаточности находится на 2-м месте после сахарного диабета [4].

В исследовании RIUMA было показано, что умеренное снижение СКФ ведет к удвоению риска кардиальной смерти, а уровень АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. ассоциирован с высоким риском развития альбуминурии. Развитие гипертензивного нефросклероза значительно ускоряется при наличии дополнительных ФР (гиперурикемии, гипергликемии и дислипидемии) [5, 6].

В исследовании ЭССЕ-РФ при многофакторном регрессионном анализе было показано, что все кардиометаболические ФР независимо ассоциированы со снижением СКФ, при этом возрастной диапазон обследованных лиц составил 25–64 года [7].

Хотелось бы заметить, что в большинстве исследований средний возраст обследуемых был около 50 лет, тогда как скачкообразные инволютивные изменения в почках начинаются с 49-летнего возраста [8].

По данным систематического анализа для исследования Global Burden of Disease Study, в период с 1990 по 2017 год глобальный уровень смертности от ХБП среди всех возрастов увеличился на 41,5%, произошло 35,8 миллионов случаев развития терминальной почечной недостаточности, требующих проведения заместительной почечной терапии [9]. Логично предположить, что изменения в почках начинаются задолго до развития терминальной почечной недостаточности.

Исходя из вышесказанного, **целью** систематического **обзора** было найти ответ на вопрос: «Влияет ли повышение артериального давления на функцию почек в молодом возрасте?».

Материалы и методы

Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «гипертензивная нефропатия», «снижение скорости клубочковой фильтрации при артериальной гипертензии», “hypertensive nephropathy”, “reduction of glomerular filtration rate in arterial hypertension”, в том числе общепринятые сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, АД — артериальная гипертензия, GFR — glomerular filtration rate. Для поиска русскоязычной литературы использовалась поисковая система «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА», для поиска англоязычной литературы использовалась поисковая система PubMed.gov. Критериями включения стали молодой возраст обследованных (от 18 до 44 лет), отсутствие сопутствующей патологии (сахарного диабета, первичных заболеваний почек, сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и так далее). В анализ включались только публикации последних

5 лет (2015–2020) и не включались литературные обзоры, клинические исследования препаратов и исследования, проведенные на животных.

Результаты

Всего в русскоязычной поисковой системе было найдено 111 источников. 58 статей исключено из анализа, поскольку у обследованных лиц была сопутствующая патология, 44 — потому что средний возраст обследованных лиц был более 44 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 русскоязычных статей.

Всего в англоязычной поисковой системе было найдено 134 источника. 91 статья исключена из анализа, поскольку у обследованных лиц была сопутствующая патология, 34 — поскольку средний возраст обследованных лиц был более 44 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 англоязычных статей.

Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 18 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ (табл.).

Исследование, проведенное в Узбекистане на молодых женщинах с гипертонической болезнью, показало, что признаки ХБП встречались в 21,8% случаев. Также было отмечено, что чем моложе возраст пациента и дольше длительность гипертонической болезни, тем больше вероятность развития гипертензивной нефропатии. Также на риск развития гипертензивной нефропатии влияло курение. Хотя выборка в данном исследовании была достаточной и включала в себя 156 женщин, оно имело ряд ограничений. Так, в исследование включались пациентки, находящиеся на стационарном лечении, что говорит о более тяжелом течении основного заболевания. Исследователи не упоминают о препаратах, которые принимали пациентки, в частности для снижения АД. Анализ получаемой терапии у лиц с АД и нормальной функцией почек не проводился, хотя нефропротективное действие многих лекарственных средств не вызывает сомнений. Также обращает на себя внимание использование достаточно устаревших критериев ХБП — K/DOQI 2006 года [10].

Для оценки почечной гемодинамики был проведен анализ 24 пациентов, которые были разделены на две группы: лиц с АД и признаками поражения почек и без них. Также была подобрана контрольная группа потенциально здоровых лиц. Стоит отметить, что расчетная СКФ была схожа у пациентов с АД и гипертензивной нефропатией и у лиц с АД без признаков поражения почек. Уровни функционального почечного резерва в этих группах были снижены по сравнению с контролем [11]. Тот факт,

АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
1	З. Н. Хамидова и соавторы (2016)	Включены женщины 20–49 лет с АГ. Деление на группы по принципу наличия или отсутствия гипертензивной нефропатии	Более высокий риск развития гипертензивной нефропатии у пациентов с АГ, развившейся в более молодом возрасте
2	Е. С. Крутиков и соавторы (2015)	Включено 148 больных эссенциальной АГ I–II стадии без клинически выраженной нефропатии. Средний возраст $41,4 \pm 3,2$ года	У пациентов с установленным диагнозом АГ и без клинических признаков поражения почек определялось нарушение почечной гемодинамики независимо от стадии АГ
3	Б. И. Гельцер и соавторы (2020)	Когортный ретроспективный анализ 284 историй болезни пациентов (261 мужчина, 23 женщины), медиана возраста 38 лет	Изолированная систолическая маскированная АГ характеризовалась максимальным риском клубочковой гиперfiltrации, изолированная диастолическая маскированная АГ — снижением СКФ и сосудистым ремоделированием, систолическая диастолическая маскированная АГ — гипертрофией миокарда левого желудочка
4	О. Н. Антропова и соавторы (2019)	Включено 112 пациентов с высоким нормальным АД и АГ в возрасте от 25 до 44 лет	У пациентов с высоким нормальным АД в 2 раза чаще, чем у пациентов с АГ, отмечали гиперfiltrационные нарушения функции почек и на 11 % реже — снижение СКФ до 60 мл/мин/1,73 см ² . Только среди лиц с АГ диагностирована микроальбуминурия более 30 мг/сут
5	В. С. Чулков и соавторы (2019)	Включен 251 человек. Группы исследования: 1-я — пациенты с эссенциальной АГ (средний возраст $33,1 \pm 8,7$ года), 2-я — пациенты с абдоминальным ожирением (средний возраст $31,9 \pm 8,9$ года), 3-я — пациенты с АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст $36,5 \pm 6,9$ года), 4-я — контрольная группа (средний возраст $30,3 \pm 7,8$ года)	Получены более низкие уровни СКФ по сравнению с контрольной группой во всех 3 группах. В 1-й группе средняя СКФ составила 77,6 мл/мин/1,73 см ² , во 2-й — 76,3 мл/мин/1,73 см ² , в 3-й — 73,8 мл/мин/1,73 см ²
6	Н. А. Ковалькова и соавторы (2019)	Одномоментное популяционное исследование. Включено 1074 человека, из них 43,6 % мужчин. Средний возраст мужчин составил $35,76 \pm 5,9$ года, женщин — $36,10 \pm 6,02$ года	Средние значения СКФ ниже при АГ, повышенном систолическом АД, повышенном диастолическом АД, у мужчин. Не выявлено ассоциаций СКФ с систолическим АД ни у мужчин, ни у женщин. У лиц 25–45 лет снижение СКФ ассоциировалось с повышением диастолического АД
7	А. Gaipov и соавторы (2016)	Включено 24 пациента с АГ (10 пациентов с нефропатией (средний возраст $32,5 \pm 9,08$ года) и 14 пациентов без (средний возраст $37,8 \pm 6,4$ года). Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев (средний возраст $32,4 \pm 10,4$ года)	Средний уровень СКФ был схож у пациентов с АГ и у пациентов с гипертензивной нефропатией, уровни функционального резерва почек были снижены по сравнению с контролем. Наблюдалась значимая отрицательная корреляция функционального почечного резерва с уровнями АД и микроальбуминурией

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
8	Е. I. Okaka и соавторы (2017)	Ретроспективный опрос, в котором участвовали пациенты, госпитализированные в отделение гемодиализа. Включено 217 человек. Мужчин 64,1 %. Средний возраст $42,5 \pm 17,4$ года	Пациентов в возрасте < 40 лет было 110 (50,7%), а пациентов пожилого возраста (> 60 лет) — 42 (19,4%). У большинства пациентов (84,8%) диагностирована ХБП, а наиболее частой причиной ХБП была АГ — у 44 пациентов (25,7%)
9	N. C. Hodel и соавторы (2018)	Эпидемиологическое исследование. Включено 952 пациента — 32 % мужчин. Средний возраст 37 лет	У 27 % пациентов АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., женщин больше, чем мужчин. При однофакторной логистической регрессии — возраст, повышение систолического АД, АГ и туберкулез в анамнезе были связаны с нарушением функции почек
10	С. Г. Шулькина и соавторы (2017)	Включено 170 человек 25–55 лет. 1-я группа — 90 пациентов с ожирением в сочетании с АГ. 2-я группа — 50 пациентов с ожирением без АГ. 3-я группа — пациенты с АГ и дислипидемией без ожирения. Группа сравнения — 50 пациентов без ожирения	1-я и 3-я группа не различались по уровню СКФ, альбуминурии, цистатину С крови. Микроальбуминурия была установлена у 24,4 % пациентов 1-й группы и в 13,3 % в 3-й группе. При расчете СКФ по формуле Ноек СКФ в 1-й группе была значимо ниже, чем в группах сравнения, а в 3-й группе ниже, чем у здоровых респондентов
11	Н. А. Мухин и соавторы (2017)	Включено 130 больных ХБП (средний возраст $41 \pm 6,7$ года).	Снижение концентрации белка Klotho было меньше выражено у больных, у которых для коррекции АГ использовались блокаторы рецепторов к ангиотензину II
12	С. Г. Шулькина и соавторы (2016)	Включено 38 пациентов с АГ 1–2-й степени, I–II стадии, без поражения почек в анамнезе и патологических изменений в общем анализе мочи. Средний возраст $42,3 \pm 8,3$ года	У больных АГ выявлено снижение СКФ по сравнению с контрольной группой. Установлена положительная корреляция величины микроальбуминурии с уровнем диастолического АД, креатинина, общего холестерина и отрицательная — со значением СКФ
13	U. Wali и соавторы (2019)	Включено 78 человек. 39 человек с нормальным АД (группа 1) и 39 человек с АГ (группа 2). Средний возраст $38,74 \pm 5,71$ года в группе 1 и $38,07 \pm 3,84$ года в группе 2	Расчетная СКФ на основе цистатина С ниже в группе 2, чем в группе 1. Цистатин С в сыворотке отрицательно коррелировал с повышенным АД
14	С. Catena и соавторы (2017)	Включено 242 человека с впервые диагностированной АГ. Средний возраст 44 ± 11 лет	Повышение соотношения альбумин/креатинин в моче было связано с повышением АД, уровня ХС ЛПНП и альдостерона в плазме и снижением СКФ. Альбуминурия была обнаружена у 17 % человек, и эти пациенты имели более высокие уровни АД и альдостерона в плазме и более низкие значения СКФ. Соотношение альбумин/креатинин в моче прямо коррелировало с АД и уровнем альдостерона в плазме
15	М. Y. Yu и соавторы (2020)	Включены пациенты с гипертензивной нефропатией ($n = 9$, средний возраст $33,8 \pm 4,9$ года), IgA нефропатией ($n = 7$, средний возраст $25,3 \pm 5,5$ года) и нормальными почками ($n = 6$, средний возраст $20,3 \pm 2,4$ года) в качестве контролей	Систолическое и диастолическое АД у пациентов с гипертензивной нефропатией было значительно выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией и контрольной группы, а функция почек также была значительно ниже, чем у обоих контролей. Исследование продемонстрировало связь между гипертензивной нефропатией и фактором транскрипции KLF15

№	Исследование	Материалы и методы	Основные результаты
16	L. Y. Milovanova и соавторы (2016)	Включено 130 пациентов с ХБП С1–5-й стадии. Средний возраст $41 \pm 6,7$ года	Причиной ХБП были хронический гломерулонефрит (30 человек), тубулоинтерстициальный нефрит (23 человека), поликистоз почек (22 человека), АГ (28 человек), сахарный диабет 2-го типа (27 человек). Изменение концентрации белка Klotho происходит по мере снижения СКФ, начиная с ХБП С3а. Степень повышения АД обратно коррелировала с уровнем белка s-Klotho
17	Q. Lu и соавторы (2019)	Включены 60 пациентов с впервые выявленной АГ, из них 31 человек с гипертензивной нефропатией и 18 человек с нормальным АД. Средний возраст $42,6 \pm 7,4$ года	miR-103a-3p влияет на ангиотензин II-индуцированное повреждение почек
18	N. H. Buus и соавторы (2016)	Включено 110 человек с отягощенным анамнезом по АГ. Средний возраст 30 лет	Кандесартан снижает сопротивление афферентных артериол на 14%. Через 10 лет после отмены отмечено повышение систолического и диастолического АД по сравнению с исходным уровнем, без различий между группами лечения. Высокий уровень сопротивления афферентных артериол после лечения был связан с более высоким уровнем АД, но 24-часовой контроль АД показал сходные значения АД у пациентов с низким и высоким сопротивлением афферентных артериол, они не различались между группами лечения

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АД — артериальное давление; ХБП — хроническая болезнь почек; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

что авторами не обнаружены различия в уровнях СКФ и функционального почечного резерва между группами с гипертензивной нефропатией и без нее, может свидетельствовать о том, что изменения в почках у лиц молодого возраста происходят намного раньше, чем мы можем увидеть клинические проявления. Однако исследователями также не учитывались прием антигипертензивных препаратов и пол, размер выборки был крайне мал.

Небольшая исследовательская работа (148 человек), направленная на изучение критериев доклинической диагностики гипертензивной нефропатии, продемонстрировала, что у пациентов с эссенциальной АГ без клинически выраженной нефропатии происходит обеднение внутривисцерального кровотока с повышением индексов внутривисцерального сопротивления [12]. В данное исследование не включались пациенты, получающие постоянную антигипертензивную терапию, что делает полученные результаты более объективными. Однако небольшой объем выборки, отсутствие данных о наличии абдоминаль-

ного ожирения и особенности климата (исследование проведено на пациентах Симферополя) могут ограничивать значимость полученных данных. Эти данные говорят в пользу того, что изменения в почках могут происходить задолго до снижения уровня СКФ при АГ.

Самостоятельным ФР развития ХБП является ожирение, в частности, абдоминальное. Повышение индекса массы тела на 10% ассоциировано со стойким снижением СКФ в 1,27 раза [13]. Для выявления факторов, ассоциированных с поражением почек при эссенциальной АГ, абдоминальном ожирении и сочетании АГ с абдоминальным ожирением у лиц 18–44 лет, было обследовано 251 человек. Пациенты делились на группы в зависимости от наличия АГ, абдоминального ожирения или сочетания этих факторов. Стоит отметить, что наиболее низкий уровень СКФ был получен в группе с АГ и абдоминальным ожирением, однако во всех группах СКФ была ниже, чем в группе контроля, а различия по уровню СКФ между группами оказались незначи-

мыми [14]. Отсутствие различий между группами с АГ и абдоминальным ожирением могут говорить о том, что в молодом возрасте эти факторы являются самостоятельными и независимо вносят вклад в поражение почек. Стоит отметить, что исследование также ограничивается отсутствием данных о приеме антигипертензивных препаратов.

Исследование, включавшее 112 человек с высоким нормальным АД (47 человек) и эссенциальной АГ (65 человек), показало, что у пациентов с высоким нормальным АД в 2 раза чаще, чем у пациентов с АГ, отмечаются гиперфилтрационные нарушения функции почек. Умеренное снижение СКФ чаще регистрировалось у пациентов с АГ [15]. В статье не упоминается прием антигипертензивных препаратов среди лиц с установленным диагнозом АГ, что является существенным недостатком. Однако полученные данные о том, что изменения в функциональных особенностях почек происходят уже на этапе предгипертензии, позволяют нам считать, что первые изменения в почках наступают еще до стойкого повышения АД и утяжеляют течение АГ [16].

Стоит отметить, что снижение СКФ при АГ также имеет и половые отличия. Ранее описанные исследования не учитывали пол исследованных. Эпидемиологическое исследование 1074 человек молодого возраста (25–44 лет) показало, что у мужчин с АГ частота сниженной СКФ составила 14,5 %, без АГ — 9,8 %; у женщин — 34,5 и 34,0 % соответственно. Обращает на себя внимание, что в молодой популяции снижение СКФ ассоциировано с повышением именно диастолического АД [17], хотя известно, что повышение систолического АД связано с увеличением риска развития ХБП. Существенным недостатком проведенного исследования является отсутствие анализа на альбуминурию и мочевого осадка, что могло бы существенно увеличить число обследованных с нарушением функции почек. Однако полученные данные расширяют представления об особенностях течения кардиоренальных взаимоотношений, как в молодом возрасте, так и в зависимости от пола.

Исследование, проведенное в Нигерии, было направлено на определение изменения характера АД у пациентов, находящихся на гемодиализе. Всего в исследование было включено 217 пациентов разных возрастных групп, включая пациентов старше 45 лет. Однако в ходе анализа были получены данные о том, что доля пациентов старше 60 лет составила всего 19,4 %, а средний возраст пациентов был $42,5 \pm 17,4$ года. Также стоит отметить, что мужчины нуждались в гемодиализе почти в 2 раза чаще, чем женщины, причем наиболее частой причиной ХБП была АГ (44 %) [18].

Еще одно эпидемиологическое исследование населения Танзании, направленное на оценку распространенности ХБП и включавшее 952 пациента, наблюдающихся в амбулаториях (средний возраст составлял 37 лет (диапазон 18–91), у 57 % ($n = 537$) ≤ 40 лет), продемонстрировало, что 27 % обследованных имели АГ, при этом у 11,5 % обследованных в возрасте моложе 64 лет была диагностирована ХБП. По данным однофакторного регрессионного анализа, повышенный уровень систолического АД и длительность повышения АГ имели прямую связь с функцией почек [19]. Предполагаемые данные о распространенности ХБП основаны на однократном измерении отношения альбумина к креатинину и сывороточного креатинина. Следовательно, распространенность сниженной СКФ и альбуминурии можно переоценить.

Но, несмотря на то, что средний возраст обследованных в приведенных выше эпидемиологических исследованиях был меньше 44 лет, вклад пожилых лиц мог быть достаточно весомым и искажать характеристики молодой популяции. Также стоит отметить, что негроидная раса более подвержена развитию ХБП, особенно на фоне АГ, что не дает возможности экстраполировать эти данные на европеоидную популяцию.

Наряду с оценкой распространенности и ассоциаций АГ со сниженной СКФ особую актуальность приобретают исследования биомаркеров почечной дисфункции при АГ, которые также могут пролить свет на влияние АД на функцию почек у молодых лиц. Исследование, проведенное на 242 пациентах (средний возраст 44 ± 11 лет) с впервые диагностированной эссенциальной АГ, показало, что повышение соотношения альбумин/креатинин в моче связано со значительным и прогрессивным повышением АД и уровня альдостерона в плазме, а также со снижением СКФ. Альбуминурия была выявлена у 17 % пациентов, при этом у них отмечались более высокие показатели АД, альдостерона в плазме и более низкие уровни СКФ. Соотношение альбумин/креатинин в моче прямо и независимо коррелировало с АД [20]. Следует отметить, что в исследование не включались пациенты, принимающие антигипертензивные препараты, с сопутствующей почечной патологией и сахарным диабетом, что дает нам возможность сделать вывод, что снижение почечной функции вызвано именно АГ. Ограничивающим фактором является отсутствие возможности проследить причинно-следственные связи, что связано с одномоментным дизайном исследования.

Одно из исследований, включавшее 170 человек в возрасте от 25 до 55 лет, направленное на изучение цистатина С и коллагена IV типа, показало, что

группа пациентов с АГ не различалась в зависимости от сопутствующих кардиометаболических ФР по уровню СКФ, альбуминурии и цистатину С крови. Альбуминурия определялась у 24,4% пациентов группы АГ и ожирения, в группе АГ и дислипидемии — у 13,3%. При этом после расчета СКФ по цистатину С СКФ в группе с АГ и ожирением была значительно ниже, чем в группах сравнения, а в группе с АГ и дислипидемией ниже, чем у здоровых респондентов. Стоит отметить, что в группе только с ожирением не выявили альбуминурию [21]. В исследовании не учитывался прием антигипертензивных и нефротоксичных препаратов, способных повлиять на уровень цистатина С, что несколько ограничивает данные, полученные в этом исследовании.

Еще одно исследование, направленное на изучение биомаркеров поражения почек, показало, что уровни цистатина С в сыворотке были выше в группе с АГ, чем в группе с предгипертензией. Расчетная СКФ на основе цистатина С была значительно ниже у лиц с АГ, чем у лиц с предгипертензией. Кроме того, цистатин С в сыворотке продемонстрировал отрицательную связь с АД. Однако стоит отметить, что уровень креатинина сыворотки между группами не отличался. Стоит отметить, что исследование проводилось в Армейском медицинском колледже, что подразумевает наличие тяжелых физических нагрузок среди обследуемых лиц. Этот факт мог повлиять на уровни изучаемых биомаркеров, а соответственно, и на полученные результаты [22]. Тот факт, что показатели почечной функции были снижены в группах с АГ по сравнению с контрольной группой независимо от сопутствующих кардиометаболических ФР, свидетельствует о том, что АГ вносит самостоятельный вклад в развитие почечной дисфункции.

С. Г. Шулькина и соавторы (2016) исследовали васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 в качестве маркеров раннего повреждения нефрона у пациентов с АГ и ожирением. В исследование были включены 38 пациентов с АГ 1–2-й степени без почечной патологии в анамнезе. Была установлена положительная связь микроальбуминурии с уровнем диастолического АД, креатинином и отрицательная с СКФ. Кроме того, маркерами раннего повреждения клубочков почек показали себя повышенный уровень микроальбуминурии и васкулоэндотелиального фактора роста, а канальцев — липокалин 2. Причем канальцевая дисфункция не всегда ассоциирована с клубочковым повреждением [23]. Данное исследование наталкивает на мысль, что канальцевое повреждение предшествует гломерулосклерозу, который считается традиционным морфологическим изменением

в почках при АГ. Однако на полученные результаты мог повлиять размер выборки, что не позволяет сделать окончательные выводы относительно лиц молодого возраста.

Белок Клото экспрессируется в больших количествах в почках и его концентрация снижается с возрастом. Снижение концентрации белка Клото начинается уже со 2-й стадии ХБП и является ранним маркером прогрессирования данного заболевания [24]. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХБП с помощью белка Клото у лиц молодого возраста (средний возраст $41 \pm 6,7$ года) показала, что изменение его концентрации происходит по мере снижения СКФ, начиная уже с ХБП С3а. Также авторами было отмечено, что прием блокаторов РААС для коррекции АД приводит к повышению уровня белка Клото [25]. Оценка клинического значения уровня белка Клото на той же выборке показала, что у 96% больных имелась АГ разной степени выраженности. Степень повышения АД и центрального АД обратно коррелировала с уровнем белка Клото. Также авторами отмечены обратные корреляции и для пульсового АД [26].

Основным ограничивающим фактором данного исследования является то, что белок Клото не является общепризнанным маркером функции почек, однако наличие связей и с уровнями АД, и с СКФ у лиц молодого возраста может косвенно свидетельствовать о связи и взаимном влиянии этих показателей друг на друга.

Факторы типа Круппеля в настоящее время широко исследуются во всем мире. В настоящее время выявлено 17 типов, все они участвуют в формировании воспалительных процессов. Наиболее активными считаются KLF4, KLF5 и KLF15. Биологическая роль большинства Круппель-подобных факторов еще не установлена. М. Y. Yu и соавторы (2020) исследовали Круппель-подобный фактор 15 в качестве потенциальной мишени для лечения гипертензивной нефропатии. Пациентам с гипертензивной нефропатией ($n = 9$), с IgA-нефропатией в качестве контроля ($n = 7$) и со здоровыми почками выполнялась чрескожная пункционная биопсия под контролем УЗИ. Систolicеское и диастолическое АД у пациентов с гипертензивной нефропатией было значительно выше, чем у пациентов с IgA-нефропатией и со здоровыми почками контрольной группы. Функция почек также была значительно ниже в группе пациентов с АГ, чем у обоих контролей. Также исследование продемонстрировало связь между гипертензивной нефропатией и фактором транскрипции Круппель-подобного фактора 15 [27]. Данное исследование является крайне важным, хоть и имеет существенные ограничения, так как позволяет нам предположить

новые механизмы развития повреждения почек при АГ, в частности, у лиц молодого возраста.

Исследование, проведенное Q. Lu и соавторами (2019), было направлено на выяснение лежащих в основе микроРНК-зависимых механизмов, с помощью которых ангиотензин II вызывает воспаление и повреждение почек, а также на оценку потенциальной связи с miR-103a-3p. Чтобы определить взаимосвязь между циркулирующими микроРНК и ангиотензин II-индуцированным повреждением почек, были исследованы уровни miR-103a-3p в образцах мочи и крови здоровых людей с нормальным уровнем АД ($n = 18$) и пациентов с гипертензивной нефропатией ($n = 31$). Соотношение альбумин/креатинин было заметно выше у пациентов с гипертензивной нефропатией по сравнению с контролем. Уровни miR-103a-3p в сыворотке и моче также были значительно выше у пациентов с гипертензивной нефропатией, чем у здоровых людей. Соотношение альбумин/креатинин положительно коррелировало с уровнями miR-103a-3p как в образцах мочи, так и в сыворотке. Следует отметить, что применение бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента индуцировало снижение miR-103a-3p в моче и сыворотке только у пациентов с гипертензивной нефропатией [28]. Генетические аспекты развития гипертензивной нефропатии в европеоидной популяции в настоящее время практически не изучаются, а подавляющее количество исследований последних 5 лет проводилось на лабораторных животных. Представленные данные демонстрируют, что развитие почечной дисфункции при АГ у лиц молодого возраста может быть генетически детерминировано.

Хочется отметить, что описанные выше исследования потенциальных биомаркеров почечной дисфункции при АГ крайне ограничены объемом выборок (за исключением исследования цистатина С).

В подтверждение этому 10-летнее наблюдение Датского проекта по профилактике АГ оценило, снижает ли 1-летняя блокада рецепторов ангиотензина II сопротивление афферентных артериол и вызывает ли устойчивое снижение АД в течение 10-летнего периода наблюдения у молодых людей с отягощенной наследственностью по АГ. Для этого было обследовано 110 человек, средний возраст составил 30 лет. Обследуемые лица были разделены на 2 группы: 1-я группа получала в течение 12 месяцев кандесартан, 2-я — плацебо. Было установлено, что кандесартан снижает сопротивление афферентных артериол на 14%. Через десять лет после лечения систолическое АД увеличилось на 2,1 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 4,2 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем, без каких-либо различий

между группами лечения. Высокий уровень сопротивления афферентных артериол после лечения был связан с более высокими уровнями АД, но долгосрочные изменения 24-часового контроля АД были одинаковыми у участников с низким и высоким сопротивлением афферентных артериол и не различались между группами лечения [29]. Полученные данные говорят в пользу тесной связи уровня АД и функции почек, а также косвенно о наследственном характере гипертензивной нефропатии. Однако при проведении данного исследования использовался только один блокатор рецепторов ангиотензина II, что не позволяет нам сделать выводы о сопоставимости эффектов с другими веществами этой группы.

Выводы

Большинство исследований последних 5 лет направлены на изучение функции почек у коморбидных пациентов, в частности с сахарным диабетом и первичной почечной патологией, а также включают в себя лиц старшего возраста. Количество исследований, направленных на изучение функции почек при АГ, которая занимает одно из лидирующих мест в структуре причин терминальной почечной недостаточности у лиц молодого трудоспособного возраста, крайне мало и составляет около 7% от общего числа опубликованных данных.

Анализ литературы, удовлетворяющей критериям включения, позволяет нам предполагать, что у лиц молодого возраста АГ может приводить к нарушению функции почек. Однако имеющиеся современные исследования имеют ряд существенных ограничений. В частности, небольшие размеры выборки, отсутствие учета приема антигипертензивных препаратов, устаревшие подходы к оценке функции почек.

До сих пор остаются неясными половые особенности, ФР снижения функции почек при АГ у лиц молодого возраста, а главное — патогенетические основы почечной дисфункции.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции», регистрационный номер АААА-А19-119101490005-5 и при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ № НШ — 2595.2020.7. / The work was carried out within the framework of the budget topic “Formation of cohorts of children, adolescents, young

people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”, registration number AAAA-A19-119101490005-5 and with the financial support of the grant of the President of the Russian Federation to support leading scientific schools No. NSH — 2595.2020.7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int.* 2002;62(4):1402–1407. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid571
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–1305. doi:10.1056/nejmoa041031
- Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Eurasian J Int Med.* 2014;4(1):232–257. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Eurasian J Int Med.* 2014;4(1):232–257. In Russian].
- Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А., Козловская Л. В., Швецов М. Ю. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции. *РКЖ.* 2014;112(8):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV, Efremovtseva MA, Kozlovskaya LV, Shvetsov MYu et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *RCJ.* 2014;112(8):7–37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. In Russian].
- Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *The PIUMA study.* *Hypertension.* 2000;36(6):1072–8. doi:10.1161/01.hyp.36.6.1072
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1817–22. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.049
- Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015;12(3):19–24. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140 [Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova IuV, Chazova IE, Shal'nova SA, Iarovaia EB et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (in the framework of the ESSE-RF study). *Syst Hypertens.* 2015;12(3):19–24. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-131-140. In Russian].
- Курзин Л. М., Неклюдова Ю. А., Ефимов А. А., Алексеев Ю. Д., Семина М. Н. Морфологическая оценка структурных изменений почек человека в возрастном аспекте. Современные проблемы науки и образования. 2012;2:95. [Kurzin LM, Neklyudova YuA, Efimov AA, Alekseev YuD, Semina MN. Morphological assessment of structural changes in human kidneys in the age aspect. *Mod Probl Sci Educat.* 2012;2:95. In Russian].
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- Хамидова З. Н., Рахматова М. Р., Шаджанова Н. С. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности ее течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией. Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016;4(5–15):54–58. [Khamidova ZN, rakhmatova MR, Shajanova NS. The frequency of hypertensive nephropathy and its course in women of fertile age with arterial hypertension. *Bull Council Young Sci Spec Chelyabinsk Reg.* 2016;4(5–15):54–58. In Russian].
- Gaipov A, Solak Y, Zhampeissov N, Dzholdasbekova A, Popova N, Molnar MZ et al. Renal functional reserve and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Ren Fail.* 2016;8(9):1391–1397. doi:10.1080/0886022X.2016.1214052
- Крутиков Е. С., Чистякова С. И., Цветков В. А. Особенности внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией в доклинической стадии нефропатии. Клиническая нефрология. 2015;5(6):18–22. [Krutikov ES, Chistyakova SI, Tsvetkov VA. Features of intrarenal blood flow in patients with essential arterial hypertension in the preclinical stage of nephropathy. *Clin Nephrol.* 2015;5(6):18–22. In Russian].
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039–49. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159228
- Чулков В. С., Верейна Н. К., Чулков В. С. Факторы, ассоциированные с поражением почек, при артериальной гипертензии и абдоминальном ожирении в молодом возрасте. Современные проблемы науки и образования. 2019;1:57. doi:10.17513/spno.28561 [Chulkov VS, Vereina NK, Chulkov VS. Factors associated with kidney damage in arterial hypertension and abdominal obesity at a young age. *Modern problems of science and education.* 2019;1:57. doi:10.17513/spno.28561. In Russian].
- Антропова О. Н., Осипова И. В., Силкина С. Б., Маркина И. Л., Смышляева Т. Л., Мешкова Т. В. Состояние органов-мишеней у лиц молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и нелеченой эссенциальной артериальной гипертензией. Атеросклероз. 2019;15(4):39–45. doi:10.15372/ATER.20190403 [Antropova ON, Osipova IV, Silkina SB, Markina IL, Smyshlyaeva TL, Meshkova TV. State of target organs in young people with high-normal arterial pressure and untreated essential arterial hypertension. *Atheroscler.* 2019;4(15):39–45. doi:10.15372/ATER.20190403. In Russian].
- Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet.* 2015;386(10003):1588–1598. doi:10.1016/S0140-6736(15)00418-3
- Ковалькова Н. А., Рагино Ю. И., Щербак Л. В., Худякова А. Д., Денисова Д. В., Воевода М. И. Взаимосвязи артериальной гипертензии и сниженной функции почек в популяции 25–45 лет. Терапевтический архив. 2019;91(1):64–70. doi:10.26442/00403660.2019.01.000032 [Kovalkova NA, Ragino YuI, Shcherbakova LV, Khudyakova AD, Denisova DV, Voevoda MI. Interrelations of arterial hypertension and reduced renal function in the population of 25–45 years. *Ther Arch.* 2019;91(1):64–70. doi:10.26442/00403660.2019.01.000032. In Russian].
- Okaka EI, Okwuonu CG. Blood pressure variation and its correlates among patients undergoing hemodialysis for renal failure in Benin City, Nigeria. *Ann Afr Med.* 2017;2(16):65–69. doi:10.4103/aam.aam_29_16
- Hodel NC, Hamad A, Praehauser C, Mwangoka G, Kasella IM, Reither K et al. The epidemiology of chronic

kidney disease and the association with non-communicable and communicable disorders in a population of sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2018;10(13):e0205326. doi:10.1371/journal.pone.0205326

20. Catena C, Colussi G, Martinis F, Novello M, Sechi LA. Microalbuminuria and plasma aldosterone levels in nondiabetic treatment-naïve patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(12):2510–2516. doi:10.1097/HJH.0000000000001476

21. Шулькина С. Г., Смирнова Е. Н. Диагностическое значение цистатина С и коллагена IV типа у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Артериальная гипертензия*. 2017;6(23):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560 [Shulkina SG, Smirnova EN. Diagnostic value of cystatin C and collagen type IV in patients with hypertension and obesity. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(6):552–560. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-552-560. In Russian].

22. Wali U, Hussain MM, Wali N, Nadeem A, Majeed F. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(3):313–319.

23. Шулькина С. Г., Щекотов В. В., Смирнова Е. Н., Антипова А. А. Васкулоэндотелиальный фактор роста сосудов и липокалин 2 как маркеры раннего повреждения нефрона у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(1):148–152. doi:10.17691/stm2016.8.1.20 [Shulkina SG, Shchekotov VV, Smirnova EN, Antipova AA. Vasculoendothelial vascular growth factor and lipocalin 2 as markers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity. *Mod Technolog Med*. 2016;8(1):148–152. doi:10.17691/stm2016.8.1.20. In Russian].

24. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47–63. doi:10.1159/000346778

25. Мухин Н. А., Милованова Л. Ю., Фомин В. В., Козловская Л. В., Таранова М. В., Андросова Т. В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска с использованием морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек. *Клиническая медицина*. 2017;95(3):272–277. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-3-272-277 [Mukhin NA, Milovanova LY, Fomin VV, Kozlovskaya LV, Taranova MV, Androsova TV et al. Assessment of cardiovascular risk using morphogenetic protein Klotho in patients with chronic kidney disease. *Clin Med*. 2017;95(3):272–277. doi:10.18821/0023-2149-2017-95-3-272-277. In Russian].

26. Милованова Л. Ю., Мухин Н. А., Козловская Л. В., Милованов Ю. С., Киякбаев Г. Г., Рогова И. В. и др. Снижение сывороточного уровня белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестн. Росс. акад. мед. наук*. 2016;71(4):288–296. doi:10.15690/vramn581 [Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Milovanov YS, Kiyakbaev GG, Rogova IV et al. Decreased serum levels of Klotho protein in chronic kidney disease patients: clinical importance. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2016;71(4):288–296. doi:10.15690/vramn581. In Russian].

27. Yu MY, Kim JE, Lee S, Choi JW, Kim YC, Han SS et al. Krüppel-like factor 15 is a key suppressor of podocyte fibrosis under rotational force-driven pressure. *Exp Cell Res*. 2020;386(1):111706. doi:10.1016/j.yexcr.2019.111706

28. Lu Q, Ma Z, Ding Y, Bedarida T, Chen L, Xie Z et al. Circulating miR-103a-3p contributes to angiotensin II-induced renal inflammation and fibrosis via a SNRK/NF- κ B/p65 regulatory axis. *Nat Commun*. 2019;10(1):2145. doi:10.1038/s41467-019-10116-0

29. Buus NH, Mulvany MJ, Eiskjar H, Christensen KL, Skov K. Renal resistance and long-term blood pressure in individuals genetically predisposed for essential hypertension: 10-year follow-up of the Danish Hypertension Prevention Project. *J Hypertens*. 2016;34(6):1170–1177. doi:10.1097/HJH.0000000000000919

Информация об авторах

Худякова Алена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН;

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Author information

Alena D. Khudiakova, MD, PhD, Head, Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life cycle, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS;

Yuliya I. Ragino, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head, RIIPM — Branch of IC&G SB RAS.