

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИИ ПОЧЕК С СОСТОЯНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ У ЛИЦ БЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Выгодин В.А., Плохова Е.В., Бойцов С.А.

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ
ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России*

Введение: Хроническая болезнь почек (ХБП) является известным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако есть малочисленные данные увеличения риска ССЗ уже при небольшом снижении функции почек. Субстратом для развития ССЗ являются субклинические изменения артериальной стенки, которые могут быть ускорены под действием известных факторов риска.

Гипотеза: мы предположили, что даже начальное ухудшение функции почек может оказывать неблагоприятное влияние на состояние артериальной стенки.

Цель исследования: Изучить взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах.

Материалы и методы: В исследовании участвовало 253 человека без ХБП и ССЗ. Средний возраст исследуемых составил $51,5 \pm 13,3$ г. Среди них было 172 женщины, 81 мужчина. Группу условно «старших» (женщины > 55 лет, мужчины > 45 лет) составило 117 человек, условно «младших» (женщины ≤ 55 лет, мужчины ≤ 45 лет) - 136. 55 исследуемых имели артериальную гипертензию 1-2 ст. Все исследуемые имели скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурию <30 мг/сут. При оценке состояния артериальной стенки выявлено повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) > 10 м/с у 93 человек, увеличенную толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) > 0,9 мм у 42, наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) у 106, а снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) <10% у 86 человек. Повышенный уровень мочевины > 8,3 ммоль/л в крови определялся у 10 человек. Определение креатинина, мочевины в сыворотке крови проводилось рутинными методами. Измерение СРПВ с помощью метода апplanationной тонометрии. Измерение ТКИМ и определение АСБ проводилось с помощью дуплексного сканирования сонных артерий. Измерение ЭЗВД - с помощью пробы с реактивной гиперемией.

Результаты: Статистический анализ результатов настоящего исследования проводился с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (StatisticalAnalysisSystem, SAS InstituteInc., США). В ходе многофакторного линейного регрессионного анализа в группе «старших» при учете поправки на пол, уровень систолического артериального давления, курение, индекс массы тела, уровня глюкозы натощак и альбуминурии выявлена статистически значимая независимая связь уровня мочевины с ТКИМ ($\beta=0,023$, $p=0,023$). Независимых связей уровней СКФ, креатинина и альбуминурии с параметрами сосудистой стенки выявлено не было.

Выводы: Среди всех изучаемых показателей функции почек только уровень мочевины показал прямую независимую связь с ТКИМ в старшей возрастной группе, что, вероятнее, обусловлено способностью мочевины усиливать окислительный стресс. Взаимосвязи уровня СКФ, альбуминурии, креатинина с состоянием артериальной стенки в исследуемой группе получено не было.

Ключевые слова: СКФ; мочевина; сосудистая стенка; СРПВ; ТКИМ; атеросклеротические бляшки; ЭЗВД

THE RELATIONSHIP OF KIDNEY FUNCTION WITH ARTERIAL WALL CONDITION IN INDIVIDUALS WITHOUT CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Pykhtina V.S., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N., Sharashkina N.V., Vygodin V.A., Plokhova E.V., Boytsov S.A.

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a known risk factor for cardiovascular disease (CVD). However, there is a small information about increased risk of CVD already with a slight decrease in kidney function. Substrate for CVD development is subclinical changes in the arterial wall, which can be accelerated by known risk factors

Hypothesis: We have assumed that even an initial impairment of kidney function were capable of adversely affecting on the arterial wall.

Objective: To examine the association of kidney function with the condition of the arterial wall in persons without CKD and CVD in different age groups.

Materials and methods: The study group included 253 subjects free of known CVD and CKD. The average age of the subjects was 51.5 ± 13.3 g. There were 172 women and 81 men. The group of conditionally "older" (women > 55 years, men > 45 years) was 117 people, conditionally "younger" (women \leq 55 years, men \leq 45 years) - 136. 55 subjects had arterial hypertension 1-2 st. All subjects had a glomerular filtration rate (GFR) ≥ 60 ml / min / 1.73 m², albuminuria <30 mg /24h. When assessing the condition of the arterial wall, the pulse wave velocity (PWV) > 10 m / s had 93 people, the complex intima-media thickness (CIMT) > 0.9 mm had 42 people, the presence of atherosclerotic plaques (AP) had 106 people, and a decrease in endothelium-dependent vasodilation (EDVD) <10% in 86 people. An elevated urea level > 8.3 mmol / l in the blood was detected in 10 people. Determination of creatinine, urea in the blood serum was carried out by routine methods. Measurement of PWV with the help of applanation tonometry. Measurement of CIMT and determination of AP was carried out by means of duplex scanning of carotid arteries. Measurement of EDVD - using a test with reactive hyperemia.

Results: Statistical analysis of the results of this study was carried out using the SAS application statistical software package (StatisticalAnalysisSystem, SAS InstituteInc., USA). In the course of multivariate linear regression analysis, a statistically significant independent association of the urea level with CIMT ($\beta = 0.023$, $p = 0.023$) was detected in the "older" group taking into account the correction for sex, systolic blood pressure level, smoking, body mass index, fasting glucose level and albuminuria. Independent relationships of levels of GFR, creatinine and albuminuria with parameters of the vascular wall were not revealed.

Conclusions: The level of urea had a direct independent relationship with CIMT in the older age group, which is more likely due to the ability of urea to enhance oxidative stress. Interrelations of the level of GFR, albuminuria, creatinine with the condition of the arterial wall were not obtained in the study group

Key words: GFR; urea; arterial wall; atherosclerotic plaques; CIMT; PWV; EDVD

Введение

В последние годы в мире отмечается устойчивый рост численности пожилого населения. По прогнозам экспертов, к 2050 году число пожилых людей увеличится до 2 млрд., что составит 21% [1].

С возрастом происходит снижение функции почек, основным показателем которой является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [2,3]. Снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет [4]. При этом скорость снижения СКФ варьирует в широком диапазоне [5]. Одним из дополнительных показателей, отражающих концентрационную функцию

почек, ухудшающуюся с возрастом, является уровень мочевины в плазме крови [6].

Состояние почечного фильтра позволяет оценить определение альбумина в моче, однако мнение о увеличении альбуминурии (АУ) с возрастом остается неоднозначным [7].

Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [8]. Развитие ХБП является дополнительным значимым фактором риска ССЗ [9]. Субстратом для развития ССЗ с возрастом являются изменения в артериальной стенке: эндотелиальная дисфункция, уси-

ление жесткости артериальной стенки, атеросклероз. На фоне ХБП, а в наибольшей степени при терминальной почечной недостаточности, наблюдается усиление изменений в артериальной стенке [10].

Есть данные о том, при уремии мочевины не только обладает прямым токсическим воздействием на эндотелий сосудов [11], но и способствует усилению окислительного стресса в нем [12]. Мало изучена связь показателей функции почек с состоянием артериальной стенки у людей без ХБП на фоне начального снижения функции почек в разные возрастные периоды.

Существует мнение, что основными патогенетическими механизмами, связывающими возраст-ассоциированные изменения в почках и артериальной стенке, являются окислительный стресс и хроническое воспаление, которые усиливаются с возрастом [13,14]. Окислительный стресс с одной стороны способствует снижению функции почек, с другой и усиливается на фоне ухудшенной функции почек, т.е. замыкается порочный круг [15]. Таким образом, усиление окислительного стресса может являться связующим звеном между ухудшением функции почек и состоянием артериальной стенки.

Мы предположили, что даже начальное снижение функции почек может оказывать неблагоприятное влияние на состояние артериальной стенки в группе лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза в разных возрастных группах.

Цель исследования: Изучить взаимосвязь функции почек с состоянием артериальной стенки у лиц без ХБП и клинических проявлений атеросклероза.

Материалы и методы

В одномоментном исследовании участвовали лица в возрасте 25-85 лет, обратившиеся в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» для профилактического обследования и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения были: хронические неинфекционные заболевания, включая ССЗ, связанные с атеросклерозом, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени, сахарный диабет (СД), ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73м² или СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м² с АУ ≥30 мг/сут), хронические и острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания, беременность и период лактации.

Лабораторные методы исследования

Уровень креатинина в сыворотке определялся на анализаторе «Konelab 20» фирмы «Thermo»

с помощью набора реагентов «NemosIL» Референсные значения – 80-115 мкмоль/л – для мужчин, 53-97 мкмоль/л для женщин.

Расчет СКФ проводился по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Для мужчин: СКФ = 141 × min (креатинин крови (мг/дл)/0,9 или 1)^{-0,411} × max (креатинин крови (мг/дл) /0,9 или 1)^{-1,209} × 0,993^{Возраст}
Для женщин: СКФ = 144 × min (креатинин крови (мг/дл)/0,7 или 1)^{-0,329} × max (креатинин крови (мг/дл) /0,7 или 1)^{-1,209} × 0,993^{Возраст}

Уровень альбумина в суточной моче (АУ) определялся на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реактивов иммунотурбодиметрическим методом. Нормальным уровнем альбуминурии в суточной моче считался < 30 мг/сут

Уровень мочевины в сыворотке определялся на анализаторе «SAPPHIRE 400» с помощью набора реагентов «DiaSys» (Германия) УФ-кинетическим уреазным-глутаматдегидрогеназным методом. Единицы измерения – ммоль/л. Референсные значения – 2,4-8,3 ммоль/л.

Уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и глюкозы натощак (ГН) определялись ферментативным калориметрическим методом с помощью набора реагентов «DiaSys» (Германия). Единицы измерения – ммоль/л. Референсные значения – до 5 ммоль/л для общего холестерина, 3,6-6,0 ммоль/л для глюкозы. Содержание ХС-ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда и соавт.: ЛПНП = ОХ – (ТГ/2,2 + ЛПВП). Гиперхолестеринемией (ГХС) считалось превышение уровня ОХ ≥ 5 ммоль/л. Гипергликемией натощак (ГН) считалось превышение уровня глюкозы ≥ 6,1 ммоль/л.

Инструментальные методы исследования

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и центрального АД (SphygmoCor с использованием метода аппланационной тонометрии). Нормальным значением СРПВ считалось < 10 м/с [16].

Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать 10% [17].

Дуплексное сканирование сонных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), наличия и количества атеросклеротических бляшек (АСБ) (Philips I22). Нормальным значением ТКИМ считалось < 0,9 мм [18].

Статистический анализ:

Статистический анализ результатов настоящего исследования проводился с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США). Данные представлены при нормальном распределении значений показателей в виде $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение, при ненормальном распределении значений показателей в виде медианного значения (Me) и межквартильных интервалов.

С целью выявления взаимосвязи показателей функции почек с параметрами сосудистой стенки был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Взаимосвязь считалась статистически значимой при $p \leq 0,05$.

С целью исследования независимой связи показателей функции почек с параметрами сосудистой стенки был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ.

Результаты**Описание клинической характеристики группы.**

Общую группу составили 253 человека, средний возраст которых составил $50,1 \pm 13,7$ год. Из них было 172 женщины и 81 мужчина. По данным некоторых авторов, с возрастом ослабевают воздействие «классических» факторов риска ССЗ на артериальную стенку [19]. Мы предположили, что показатели функции почек также имеют разный характер взаимосвязи с артериальной стенкой у

людей в разных возрастных группах. Исходя из вышесказанного, общая группа была разделена на 2 возрастные группы. Группу условно младшего возраста (мужчины ≤ 45 лет, женщины ≤ 55 лет) [19] составило 136 человек, средний возраст которых составил $40,3 \pm 8,6$ лет (группа «младших»). Остальные 117 человек составили группу условно старшего возраста, средний возраст - $61,5 \pm 8,8$ лет (группа «старших»). Клиническая характеристика групп представлена в таблице №1.

Как и предполагалось, большее число факторов риска было выявлено в группе «старших», а именно чаще встречалась ГХС ($p=0,029$), АГ ($p=0,009$), ГН. Курение и ожирение встречались одинаково часто в группах «младших» и «старших».

Характеристика показателей функции почек в группах представлена в таблице №2.

Ожидаемым было то, что в группе «старших» оказались более высокие уровни креатинина ($p=0,0001$), мочевины ($p=0,000$), ниже СКФ ($p=0,000$), по уровню АУ группы не отличались. При этом, следует отметить, что показатели, такие как креатинин, СКФ и АУ оставались в пределах референсных значений. При этом у 10 человек отмечалось повышение уровня мочевины, из них у 9 человек из группы «старших» и у 1 из «младших».

В таблице №3 представлена характеристика параметров артериальной стенки в группах.

Как и ожидалось, в группе «старших» отмечены более высокие значения СРПВ ($p=0,000$),

Таблица 1

Клиническая характеристика общей и двух возрастных групп

	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	P
Возраст, годы ($M \pm SD$)	$50,1 \pm 13,7$	$40,3 \pm 8,6$	$61,5 \pm 8,8$	0,000
Пол, % мужчин, (n)	32 (81)	27,9 (38)	36,8 (43)	0,136
Курение, % (n)	16,6 (42)	20,6 (28)	11,9 (14)	0,063
ИМТ, кг/м ² ($M \pm SD$)	$26,8 \pm 4,9$	$26,2 \pm 5,2$	$27,5 \pm 4,4$	0,044
ИМТ > 30 кг/м ² , %, n	20,9 (53)	20,6 (28)	21,4 (25)	0,879
ОХ, ммоль/л ($M \pm SD$)	$5,65 \pm 1,12$	$5,39 \pm 0,96$	$5,94 \pm 1,22$	0,0001
ГХС, % (n)	65,6 (166)	59,6 (81)	72,7 (85)	0,029
ГН, ммоль/л ($M \pm SD$)	$5,25 \pm 0,56$	$5,16 \pm 0,55$	$5,36 \pm 0,56$	0,007
ГГН, % (n)	9,1 (23)	6,6 (9)	12 (14)	0,141
САД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	$124,1 \pm 16,5$	$119,9 \pm 15,1$	$128,9 \pm 16,8$	0,000
ДАД, мм рт.ст. ($M \pm SD$)	$77,3 \pm 9,7$	$76,9 \pm 10,2$	$77,6 \pm 16,8$	0,627
АГ, % (n)	20,5 (52)	14,7 (20)	27,4 (32)	0,009

M – среднее, *SD* – стандартное отклонение, *ИМТ* – индекс массы тела, *ОХ* – общий холестерин, *ГХС* – гиперхолестеринемия, *ГН* – глюкоза натощак, *ГГН* – гипергликемия натощак, *САД* – систолическое артериальное давление, *ДАД* – диастолическое артериальное давление, *АГ* – артериальная гипертензия.

Таблица 2

Показатели функции почек в общей и двух возрастных группах

	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	85,1±14,8	81,6±14,8	89,2±12,9	0,0001
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	5,5±1,5	5,2±1,3	5,9±1,3	0,000
Повышенный уровень мочевины, n, %	4,02 (10)	0,7 (1)	7,8 (9)	0,000
СКФ, мл/мин/1,73м ² (M±SD)	75,3±7,3	85,9± 10,5	68,7±4,35	0,000
АУ (мг/сут), Me (Нкв-Вкв)	8(5-14)	7(5-12)	9,5(5-16)	0,014

Me – медианное значение, M – среднее, SD – стандартное отклонение, Нкв – нижняя квартиль, Вкв – верхняя квартиль, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АУ-альбуминурия.

Таблица 3

Состояние артериальной стенки в общей и двух возрастных группах

	Общая группа (n=253)	«Младшие» (n=136)	«Старшие» (n=117)	p
СРПВ, м/с (M±SD)	10,5±2,2	9,7±1,9	11,5±2,1	0,000
СРПВ, % (n)	37 (93)	48,4 (66)	80,1 (27)	0,000
ТКИМ, мм (M±SD)	0,72±0,18	0,63±0,13	0,84±0,17	0,000
ТКИМ, % (n)	16,5 (42)	5,5 (7)	29,6% (35)	0,000
АСБ, n (M±SD)	0,89±1,34	0,30±0,73	1,60±1,55	0,000
АСБ, % (n)	41,9 (106)	19,5 (26)	68,5 (80)	0,000
ЭЗВД, % (M±SD)	11,1±3,4	11,7±3,4	10,4±3,2	0,003
ЭЗВД, % (n)	33,9 (86)	25,4 (35)	44,2 (51)	0,003

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротические бляшки, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Таблица 4

Связь между параметрами состояния артериальной стенки и показателями функции почек в двух возрастных группах

	СРПВ		ТКИМ		АСБ		ЭЗВД	
	Млад- шие	Стар- шие	Млад- шие	Стар- шие	Млад- шие	Стар- шие	Млад- шие	Стар- шие
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,21*	-0,07	-0,21*	-0,10	-0,27**	-0,12	0,11	-0,02
Креатинин, мкмоль/л	0,02	0,05	0,11	0,01	0,02	0,07	-0,13	0,02
Моче-вина, ммоль/л	0,16	0,08	0,18	0,16*	0,11	0,07	-0,08	-0,13
АУ, мг/сут	0,05	0,21*	0,08	0,26**	0,04	0,28**	-0,15	-0,30**

* - коэффициент достоверности $p < 0,01$. ** - коэффициент достоверности $p < 0,005$, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АУ – альбуминурия, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, АСБ – атеросклеротические бляшки, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

больше показатели ТКИМ ($p=0,000$), АСБ ($p=0,000$), ниже ЭЗВД ($p=0,003$).

Для изучения связи показателей функции почек с параметрами артериальной стенки был проведен отдельный в 2 возрастных группах корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице №4.

Проведенный анализ подтвердил наличие разных корреляционных связей между параметрами артериальной стенки и показателями функции почек в двух возрастных группах. В группе «младших» СКФ имела отрицатель-

ную корреляционную связь с СРПВ ($p < 0,01$), ТКИМ ($p < 0,01$), АСБ ($p < 0,005$), при этом связи с ЭЗВД не наблюдалось. Остальные показатели: мочевина, креатинин, АУ – связи с параметрами артериальной стенки не показали.

В группе «старших», напротив, уровень АУ был связан со всеми параметрами артериальной стенки и показал статистически значимую прямую связь с СРПВ ($p < 0,01$), ТКИМ ($p < 0,005$), АСБ ($p < 0,005$) и отрицательную с ЭЗВД ($p < 0,005$). Помимо этого, была выявлена

Таблица 5

Взаимосвязь мочевины с ТКИМ в группе «младших» и «старших»

Модель 1 (группа «младших»). Объясняющие переменные: пол, САД, курение, ИМТ, ГН, ОХ, мочевины, АУ				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	Model R ²
intercept	-0,018±0,158	0,01	0,909	
САД	0,004±0,001	14,43	0,0003	0,176
ИМТ	-0,001±0,003	0,24	0,627	0,270
Курение	0,055±0,031	3,19	0,078	0,263
ОХ	0,037±0,014	7,16	0,009	0,240
ГН	0,006±0,024	0,05	0,818	0,274
АУ	-0,001±0,001	0,25	0,619	0,272
Мочевина	0,004±0,010	0,14	0,712	0,273
Пол	-0,025±0,030	0,70	0,405	0,268

Модель 2 (группа «старших»). Объясняющие переменные: пол, САД, курение, ИМТ, ГН, ОХ, мочевины, АУ				
Предиктор	$\beta \pm S.E.$	F	p	Model R ²
intercept	0,321±0,189	2,87	0,094	
САД	0,001±0,001	1,18	0,281	0,226
ИМТ	0,008±0,004	4,54	0,037	0,159
Курение	-0,007±0,045	0,02	0,883	0,235
ОХ	0,026±0,014	3,53	0,065	0,110
ГН	-0,027±0,031	0,76	0,387	0,234
АУ	0,001±0,001	2,39	0,126	0,217
Мочевина	0,023±0,009	5,90	0,017	0,054
Пол	-0,055±0,035	2,47	0,120	0,188

САД – систолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХ – общий холестерин, ГН – глюкоза натощак, АУ – альбуминурия, β – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка регрессии

статистически значимая прямая связь уровня мочевины с ТКИМ ($p < 0,01$).

Для обнаружения независимого характера взаимосвязей, полученных в корреляционном анализе в двух возрастных группах, был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ. Его результаты представлены в таблице №5. Зависимой переменной выступали параметры артериальной стенки ТКИМ, СРПВ, АСБ, ЭЗВД, а в качестве объясняющих переменных выступали те показатели функции почек, которые продемонстрировали статистически значимые взаимосвязи с параметрами артериальной стенки в корреляционном анализе. Проводилась поправка на «классические» факторы риска ССЗ (пол, систолическое артериальное давление (САД), курение, индекс массы тела (ИМТ), уровень глюкозы натощак (ГН), уровень общего холестерина (ОХ)). Учитывая раздельный регрессионный анализ в двух возрастных группах, возраст в группу объясняющих переменные не включался.

По результатам многофакторного регрессионного анализа не выявлено достоверной неза-

висимой связи мочевины, АУ, СКФ с СРПВ, АСБ, ЭЗВД в обеих возрастных группах. Выявлена достоверная независимая связь мочевины с ТКИМ, но только в группе «старших». Результаты представлены в таблице 5.

В группе «младших» уровень мочевины оказался не связан с ТКИМ. ТКИМ оказалась связана с уровнем САД и ОХ.

Таким образом, из всех показателей функции почек лишь мочевины показала независимую взаимосвязь с ТКИМ в группе «старших». Другие показатели функции почек не имели значимой связи с параметрами артериальной стенки.

В таблице 6 представлена оптимальная модель, которая в результате логистического регрессионного анализа, показала прогностическую способность в отношении предсказания повышенного значения ТКИМ ($> 0,9$ мм) в общей группе, так как при раздельном анализе в двух возрастных группах достоверных связей выявлено не было. В качестве предикторов использовались бинарные показатели тех параметров, которые имели связь с ТКИМ в линейном регрессионном анализе, а именно: возраст-

старше 55 лет для женщин и 45 лет для мужчин, пол, ГГН, наличие АГ, ожирение, повышенный уровень мочевины.

Единственным значимым показателем оказался старший возраст, который повышает вероятность иметь ТКИМ > 0,9 мм в 6,9 раз.

Следует подчеркнуть высокую информативность данной модели. Процент совпадений индивидуальных прогнозов с реально выявленными случаями повышенного ТКИМ составил 63,4%, тогда как процент несовпадений – 12,6%.

Обсуждение

В данной работе, как и ожидалось, в группе «старших» отмечены более выраженные изменения в артериальной стенке: более высокие значения СРПВ, ТКИМ, большее количество АСБ и ниже значения ЭЗВД. Хуже были и показатели функции почек.

Гипотеза о возможном влиянии функции почек на состояние артериальной стенки на начальном этапе снижения функции почек у относительно здоровых людей подтвердить не удалось.

СКФ, как основной показатель функции почек, оказался не связан с СРПВ как в подгруппе «младших», ($\beta = -0,006$, $p = 0,667$) так и «младших» ($\beta = -0,005$, $p = 0,809$). Эти результаты согласуются с данными мировой литературы, в частности с теми исследованиями, которые доказывают больший вклад в вариабельность СРПВ факторов риска ССЗ, чем изменение СКФ [20,21,22].

Данные литературы относительно связи СРПВ и СКФ противоречивы. Также как у нас в исследовании the Hoorn study, в котором участвовало 767 пациентов со сниженной функцией почек (средняя СКФ 60,6 мл/мин/1,73 м²), независимой связи между СКФ и СРПВ найдено не было [20]. В исследовании NephroTest study, в группе пациентов с ХБП (n=95) связи с СРПВ найдено не было [21]. Продольное исследование по изучению прогрессирования аортальной жесткости у пациентов с ХБП подтвердило полученные в поперечном исследовании данные об отсутствии прогрессирования аортальной жесткости на фоне ухудшения функции почек [22]. В шотландской популяции пациентов с ХБП с минимально сопутствующими заболеваниями значительная связь между СКФ и СРПВ, которая наблюдалась в однофакторном анализе, исчезла после корректировки на классические факторы риска ССЗ, подчеркивая влияние сопутствующих заболеваний на артериальную жесткость у больных с ХБП [23].

В противовес результатам, представленным выше, в исследовании Mourad и соавторов с участием 1290 пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек была выявлена обратная связь СКФ и СРПВ только в группе наименьшего тертиля [24]. В исследовании RRI (Renal Research Institute) -СКД рассматривались 2 группы пациентов с СКФ в пределах 60-90 мл/мин/1,73м² и с СКФ < 60 мл/мин/1,73м². Интересным было отмечено, тот факт, что независимая обратная связь СРПВ с СКФ при поправке на возраст, уровень САД была подтверждена только в группе с более высокой СКФ [25]. Wang с соавторами при изучении связи СКФ и СРПВ у 102 пациентов с ХБП 1-5 стадии показали значимую тенденцию к ступенчатому увеличению СРПВ в соответствии со стадией ХБП [26]. В исследовании CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) была показана независимая ассоциация между СКФ и СРПВ с поправкой на окружности талии у 2564 больных (средний возраст 60,7 ± 10,9 лет, среднее значение СКФ 40,7 ± 15,9 мл / мин / 1,73 м²) [27].

Представленные исследования трудно сопоставимы между собой, так как они отличаются по количеству включенных пациентов, которое варьирует от 767 до 2564 человек, а также клиническими характеристиками изучаемых групп. Исследуемые группы не сопоставимы по количеству сопутствующих заболеваний у участников. Так в большинстве исследований, в которых не подтверждена независимая связь между СРПВ и СКФ, исследуемые группы характеризуются низкой распространенностью сопутствующих заболеваний, как и в нашем исследовании. Наиболее значимое различие в полученные результаты вносит доля включенных в исследование больных с сахарным диабетом (СД), которая варьирует от 0 до 45% [21,23,27].

В исследовании CRIC Weir и соавторы продемонстрировали важность СД в отношении связи жесткости артериальной стенки с повреждением почек [28]. Они показали, что СРПВ – независимый фактор, определяющий наличие протеинурии в подгруппе пациентов с СД, в отличии от подгруппы без СД [28].

Кроме того, хочется отметить, что в большинстве исследований СКФ определяет только около 2 % вариабельности СРПВ [21, 25].

Большая часть вариабельности СРПВ определяется возрастом и другими факторами риска ССЗ.

Не было получено связи СКФ и с количеством атеросклеротических бляшек и ТКИМ. В разрез с полученными данными ряд исследований показали, что чем ниже СКФ, тем выше темпы роста атеросклеротических бляшек, а также выше риск ССЗ [29]. С другой стороны, есть противоположные данные, которые не подтверждают более высокие темпы роста атеросклеротических бляшек при снижении функции почек. Николс и соавторы предполагают, что развитие сердечно-сосудистых событий зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции и воспаления на уровне бляшки, как у пациентов с ХБП, так и без [30].

В нашей работе не получено связи между состоянием сосудистой стенки и уровнем альбуминурии. Ряд исследований показал, что уровень АУ является отражением состояния эндотелия в целом, как в крупных сосудах, так и микрососудистом русле, в том числе в почечных клубочках [31].

Можно предположить, что этот результат связан с недостаточно выраженными изменениями эндотелиальной функции у наших участников исследования.

Из всех изучаемых показателей функции почек, только уровень мочевины у части участников был выше референсных значений. Хочется подчеркнуть, что в повышенный уровень мочевины был обнаружен у людей с нормальной функцией почек. Известно, что мочевина является продуктом метаболизма азотсодержащих соединений и вырабатывается печенью. Несомненно, определение уровня мочевины важно при оценке функции почек. Уровень мочевины отражает концентрационную функцию почек, т.е. повышение ее уровня может говорить об усилении канальцевой реабсорбции, которая развивается с возрастом на фоне активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [32].

При анализе литературы последних лет повышение уровня мочевины у людей без ХБП объясняется рядом причин: высокобелковая диета, массивное желудочно-кишечное кровотечение, гиповолемия, а кроме того, связана с метаболическими нарушениями [33]. Выявлено, что пациенты, страдающие неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) имеют более высокий уровень мочевины. Основным патофизиологическим процессом в развитии НАЖБП является активация РААС, которая в свою очередь стимулирует развитие инсулинорезистент-

ности [34]. Проведенные исследования в популяции людей с НАЖБП без артериальной гипертензии показали связь мочевины с печеночными ферментами (аланинаминотрансферазой, аспаратаминотрансферазой), с уровнем триглицеридов, общего холестерина [35, 36].

Повышенный уровень мочевины может с одной стороны отражать наличие инсулинорезистентности, с другой стороны, как показано в экспериментальных исследованиях, что повышенный уровень мочевины способствует усилению инсулинорезистентности, за счет повышения выработки активных форм кислорода митохондриями эндотелиальных клеток [37].

Таким образом, можно предположить, что в проведенном исследовании повышенный уровень мочевины у участников обусловлен метаболическими нарушениями.

По результатам исследования отмечено, что повышенный уровень мочевины в наибольшей степени приобретает значение относительно своего воздействия на артериальную стенку у лиц старшей возрастной группы, именно в этой группе выявлена независимая связь мочевины с ТКИМ.

В ряде исследований выявлена взаимосвязь уровня мочевины и увеличения ТКИМ. Эти исследования немногочисленны и преимущественно проведены в группах пациентов с ХБП, терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. В 2015 году в проводившемся в течение 18 мес. исследовании с участием 88 пациентов на гемодиализе выявлена взаимосвязь ТКИМ с возрастом и уровнем холестерина в сыворотке крови, а дополнительным фактором риска являлась уремия [38].

В экспериментальных работах 2015 на мышах было продемонстрировано активация проатерогенных путей под воздействием увеличенных концентраций мочевины, за счет увеличения активных форм кислорода и инактивации антиатеросклеротического фермента – простагландин Е2-синтазы [39].

Таким образом, способностью усиливать окислительный стресс можно объяснить связь сывороточного уровня мочевины с ТКИМ.

Заключение

У относительно здоровых людей без хронической болезни почек выраженной связи функции почек и состояния артериальной стенки не определяется. Наиболее значимым показателем для этой группы людей можно считать уровень

мочевины, который связан с значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – толщиной комплекса интима-медиа.

Таким образом, данная работа создает предпосылки для проведения пролонгированных исследований для уточнения полученных результатов. Интересным является дальнейшее изучение влияния мочевины на состояние сосудистой стенки и возможности коррекции ее патологического влияния.

Литература:

1. United Nations: Department of Economic and Social Affairs: Population Division: World Population Ageing 2013 // ST/ESA/SER. A. 2013. P. 348.

2. Anderson S., Brenner B. M. Effects of aging on the renal glomerulus // *Amer. J. Med.* 1986. Vol. 80. P. 435–442.

3. Lindeman R.D. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging // *Amer. J. Kidney Dis.* 1990. No 16. P. 275–282.

4. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007гг.: Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии // *Нефрология и диализ.* 2009. No 11 (3). С. 144–233.

5. Glassock R.J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences // *Trans. Amer. Clin. Climatol. Ass.* 2009. Vol. 120. P. 419–428.

6. Musch W, Verfaillie L, Decaux G Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Clin J Am Soc Nephrol* 2006. Vol.1. P. 909–914.

7. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Kidney Dis* 2002. Vol. 39. P. 445–459. [PubMed: 11877563]

8. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system // *Circulation.* 2007. T. 116. №1. С. 85–97. [PubMed]

9. Go AS, Chertow GM, Fan D и др. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J Med.* 2004. T. 351. №13. С. 1296–305.

10. Brunet P. и др. Does uremia cause vascular dysfunction? // *Kidney Blood Press. Res.* 2011. T. 34. № 4. С. 284–90.

11. Ok, E; Basnakian, AG; Apostolov, EO; et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces death of endothelial cells: a link to atherosclerosis in patients with kidney disease // *Kidney Int.* 2005. T. 68. №1. С.173–178

Конфликт интересов не заявляет.

Благодарности

Коллектив авторов благодарит Кругликову А.С., Дудинскую Е.Н., Браилову Н.В., Гомыранову Н.В. ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в проведении исследования.

12. D’Apolito M. и др. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure // *Atherosclerosis.* 2015. T. 239. № 2. С. 393–400

13. Vlassara H. и др. Role of oxidants/inflammation in declining renal function in chronic kidney disease and normal aging. // *Kidney Int. Suppl.* 2009. T. 76. № S114. С. S3–S11.

14. Csiszar a и др. The aging kidney: role of endothelial oxidative stress and inflammation. // *Acta Physiol. Hung.* 2007. T. 94. С. 107–115

15. Li G. и др. Association Between Age-Related Decline of Kidney Function and Plasma Malondialdehyde // *Rejuvenation Res.* 2012. T. 15. № 3. С. 257–264.

16. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J Hypertens.* 2012. № 30. С. 445–448.

17. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* 1992. T.340. № 8828. С. 1111–1115

18. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA и др. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *N Engl J Med.* 1999. №340. С.14–22

19. Report F. National Cholesterol Education Program.

20. Hermans MM, Henry R, Dekker JM и др. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study // *J Am Soc Nephrol.* 2007. №18. С.1942–1952. [PubMed]

21. Briet M, Bozec E, Laurent S и др. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2006. №69. С. 350–357. [PubMed]

22. Briet M, Collin C, Karras A и др. Arterial remodeling associates with CKD progression // *J Am Soc Nephrol.* 2011. № 22. С. 967–974. [PMC free article] [PubMed]

23. Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V и др. Blood pressure and not uraemia is the major determinant of arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients

- with chronic kidney disease and minimal co-morbidity // *Atherosclerosis*. 2011. №216. С.217–225. [PubMed]
24. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J. и др. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension // *Kidney Int*. 2001. №59. С.1834–1841. [PubMed]
25. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW и др. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant*. 2010. № 25. С. 853–861. [PubMed]
26. Wang MC, Tsai WC, Chen JY и др. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis*. 2005. №45. С. 494–501. [PubMed]
27. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA и др. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study // *Am J Hypertens*. 2010. №23. С. 282–289. [PMC free article] [PubMed]
28. Weir MR, Townsend RR, Fink JC и др. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011. №6. С. 2403–2410. [PMC free article] [PubMed]
29. Mintz G.S. и др. Coronary Plaque Composition, Morphology, and Outcomes in Patients With and Without Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes // 2012. Т. 5. № 3. С. 53–61.
30. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Hsu A et al. Comparison of coronary atherosclerotic volume in patients with glomerular filtration rates $< \text{or} = 60$ versus > 60 ml/min/1.73 m²: a meta-analysis of intravascular ultrasound studies // *Am J Cardiol*. 2007. Т. 99. № 6. С.813–6. [PubMed]
31. Glasscock R.J. Is the Presence of Microalbuminuria a Relevant Marker of Kidney Disease ? // 2010. С. 364–368.
32. Musch W, Verfaillie L, Decaux G Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. №1. С. 909–914
33. Dossetor JB. Creatininemia versus uremia. The relative significance of blood urea nitrogen and serum creatinine concentrations in azotemia // *Ann Intern Med*. 1966. № 65. С. 1287-1299.
34. Folli F, Saad MJ, Velloso L et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems // *Exp Clin Endocr Diab*. 1999. № 107. С. 133-139.
35. Liu X, Zhang H, Liang J. Blood urea nitrogen is elevated in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatogastroenterology*. 2013. № 60. С. 343-345
36. Erç n C.N. и др. The relationship between blood urea nitrogen levels and metabolic , biochemical , and histopathologic findings of nondiabetic , nonhypertensive patients with nonalcoholic fatty liver disease // 2016. С. 1–7
37. Apolito M.D. и др. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure // 2010. Т. 120. № 1. С. 203–213.
38. Patel M.L. и др. Impact of Carotid Intima-Media Thickness on Long-term Outcome in Hemodialysis Patients. // *N. Am. J. Med. Sci*. 2015. Т. 7. № 6. С. 281–7.
39. D’Apolito M. и др. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure // *Atherosclerosis*. 2015. Т. 239. № 2. С. 393–400.

Контактная информация:

*Пыхтина Валентина Сергеевна, научный сотрудник отдела геронтологии лаборатории изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний.
e-mail: pykhtina@outlook.com, т.+7 (925) 050-93-03*

*Стражеско Ирина Дмитриевна, ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ,
e-mail: istrzhesko@gmail.com., т.+7 (985) 210-73-27*

*Ткачева Ольга Николаевна, заведующая кафедрой болезней старения РНИМУ им. Н.И. Пирогова
e-mail: Tkacheva@rambler.ru, т. +7(985) 211-85-23*

*Шарашкина Наталья Викторовна, доцент кафедры болезней старения e-mail: sharashkina@inbox.ru
Выгодин Владимир Анатольевич, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний лаборатории биостатистики ФГБУ «ГНИЦ ПМ»*

Плохова Екатерина Владимировна, ФНКЦ ФМБА России, врач-кардиолог

*Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «ГНИЦ ПМ»,
руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики.*

*Переписку вести можно с Пыхтиной Валентиной Сергеевной,
e-mail: pykhtina@outlook.com, т.+7 (925) 050-93-03*