

## Связь факторов сердечно-сосудистого риска с высокой альбуминурией у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в Горной Шории

Т.А. Мулерова<sup>1,2</sup>, Е.С. Филимонов<sup>2</sup>, С.А. Максимов<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>3</sup>, М.И. Воевода<sup>3</sup>, М.Ю. Огарков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

### Резюме

**Цель:** оценить ассоциативную связь комплекса факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с развитием высокой альбуминурии среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) населения Горной Шории с учетом этнической принадлежности.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории. Обследовано 1409 человек [901 человек – представитель коренной национальности (шорцы), 508 человек – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды)]. Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.). Всем респондентам проводили общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Для изучения состояния функции почек анализировали уровень альбумина (альбуминурии) в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** В группе шорцев с АГ высокая альбуминурия ассоциировалась с полиморфизмами генов *ACE* [отношение шансов (ОШ)=2,05], *ADRA2B* (ОШ=6,00), повышенным уровнем триглицеридов (ТГ; ОШ=2,86), пониженным показателем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; ОШ=5,57) и повышенным ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; ОШ=2,49); у пришлого населения – с полиморфизмами генов *AGTR1* (ОШ=8,66), *ADRA2B* (ОШ=6,53), *MTHFR* (ОШ=7,16), ожирением (ОШ=2,72) и абдоминальным типом ожирения (ОШ=3,14).

**Заключение.** Первостепенными предикторами, определяющими развитие высокой альбуминурии у пациентов с АГ в обеих этнических группах, явились генетические. Негенетические факторы риска (возраст и нарушения липидного обмена у лиц коренной национальности; возраст и абдоминальное ожирение у обследованных некоренной национальности) также ассоциировались с риском развития данного органного поражения почек.

*Ключевые слова:* альбуминурия, полиморфизм генов-кандидатов, факторы сердечно-сосудистого риска, этнос.

*Для цитирования:* Мулерова Т.А., Филимонов Е.С., Максимов С.А. и др. Связь факторов сердечно-сосудистого риска с высокой альбуминурией у пациентов с артериальной гипертензией, проживающих в Горной Шории. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 71–77.

DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000033

## Interrelation of cardiovascular risk factors with high albuminuria among patients with arterial hypertension living in Mountain Shoriya

T.A. Mulerova<sup>1,2</sup>, E.S. Filimonov<sup>2</sup>, S.A. Maksimov<sup>1</sup>, V.N. Maksimov<sup>3</sup>, M.I. Voevoda<sup>3</sup>, M.Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

**Aim:** to evaluate the association of a complex of cardiovascular risk factors and genetic markers with the development of high albuminuria among patients with arterial hypertension in the population of Mountain Shoriya, taking into account ethnicity.

**Materials and methods.** A clinical epidemiological study of a compactly residing population in remote areas of Mountain Shoria was carried out. 1409 people were examined [901 people – representatives of the indigenous nationality (Shorians), 508 people – representatives of non-indigenous nationality (90% of them are Caucasians)]. Hypertension was diagnosed according to the National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental investigation. To study the state of the kidneys, the concentration (the presence of elevated levels) of albumin (albuminuria) in the morning portion of urine by an immunoturbidimetric method was analyzed. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) were tested using PCR.

**Results.** In the group of shors with arterial hypertension, high albuminuria was associated with polymorphisms of the *ACE* genes (OR=2.05), *ADRA2B* (OR=6.00), elevated triglyceride level (OR=2.86), decreased index of cholesterol of high density lipoproteins (OR=5.57) and increased index of low density lipoproteins (OR=2.49); in the new population – with polymorphisms of the *AGTR1* genes (OR=8.66), *ADRA2B* (OR=6.53), *MTHFR* (OR=7.16), obesity (OR=2.72), and abdominal obesity (OR=3.14).

**Conclusion.** The primary predictors determining the development of high albuminuria among patients with arterial hypertension in both ethnic groups were genetic ones. In addition to them, non-genetic risk factors also contributed to the development of this organ damage to the kidneys: age and lipid metabolism disorders in representatives of indigenous nationality; age and abdominal obesity in the examined patients non-indigenous nationality.

*Keywords: albuminuria, polymorphism of candidate genes, factors of cardiovascular risk, ethnos.*

*For citation: Mulerova T.A., Filimonov E.S., Maksimov S.A. et al. Interrelation of cardiovascular risk factors with high albuminuria among patients with arterial hypertension living in Mountain Shoriya. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 71–77.  
DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000033*

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АУ – альбуминурия

ДАД – диастолическое АД

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РТ-ПЦР – ПЦР в режиме реального времени

САД – систолическое АД

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

Артериальная гипертензия (АГ) является непосредственной причиной поражения органов-мишеней, в том числе почек, и при отсутствии скрининга и своевременной диагностики приводит к нарушению их функции [1]. Даже самые ранние субклинические нарушения функции почек свидетельствуют о высокой прогностической значимости и являются независимыми факторами риска развития кардиальных осложнений и смерти, при этом поражение почек может являться как причиной, так и следствием АГ [2]. Показатель альбуминурии (АУ) может быть единственным ранним маркером повреждения почек, которое возникает на фоне длительно персистирующей АГ [3]. Выявление высокой АУ указывает на системную дисфункцию эндотелия сосудистой стенки и проявляется структурными изменениями клубочкового аппарата почек [4]. Данный показатель считают независимым предиктором заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [5].

Вероятность появления стойкой высокой АУ при АГ существенно возрастает по мере увеличения факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, метаболические изменения, нарушения липидного обмена) [2–4]. Кроме того, в последние десятилетия ведутся поиски генетических маркеров риска развития АУ и поражения почек при АГ. Ассоциации с сосудистым поражением почек установлены для прогностически «неблагоприятных» генотипов генов-кандидатов *ACE* [6, 7], *AGT* [8] и *AGTR1* [9]. Небольшое количество исследований посвящено анализу зависимости АУ от полиморфизмов генов *MTHFR* [10] и *NOS3* [7], но результаты неоднозначны. Интерес представляют влияния ключевых симпатических рецепторов (*ADRB1* и *ADRA2B*) на дисфункцию эндотелия сосудистой стенки почек.

Ввиду многонациональной структуры населения России необходимо изучение функционального состояния почек с целью проведения своевременных и специфических для каждой этнической популяции профилактических мер по предотвращению заболеваний, развивающихся в рамках

кардиоренального процесса. Потери от своевременно не диагностированной патологии почек у этнических меньшинств особенно велики в связи с недостаточностью материальных ресурсов среди населения, проживающего в труднодоступных районах. На территории Кемеровской области проживает малочисленный коренной народ – шорцы, обследование которого позволяет оценить влияние как клинических и генетических предикторов, так и этнического фактора на риск развития АУ у пациентов с АГ.

**Цель исследования:** оценить ассоциативную связь комплекса факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с развитием высокой АУ среди пациентов с АГ населения Горной Шории с учетом этнической принадлежности.

## Материалы и методы

В период с 2013 по 2017 г. группой специалистов ФГБНУ НИИ КПССЗ г. Кемерово и НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России г. Новокузнецка проводилось клинико-эпидемиологическое одномоментное обследование компактно проживающего населения труднодоступных районов Горной Шории. Исследование проводилось в трех населенных пунктах: п. Ортон, п. Усть-Кабырза и пгт. Шерегеш. Обследовано 1409 жителей [901 человек – представитель коренной (шорцы) и 508 человек – некоренных национальностей]. Выборка состояла из взрослого населения, лиц 18 лет и старше. Включенные в исследование национальные группы по полу и возрасту были сопоставимы.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, оценку жалоб, осмотр кардиолога. Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ 2010 г. по диагностике и лечению АГ измерение артериального давления (АД) проводилось после отдыха обследуемого в спокойной обстановке двукратно на обеих руках с интервалом в несколько минут. АГ определялась при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическом АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. Из каждой этнической когорты выделена группа пациентов с АГ [367 (40,7%) человек у шорцев и 230 (45,3%) человек у представителей некоренного этноса]. Характеристика пациентов с АГ представлена в **табл. 1**.

В анализ включены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: общий холестерин (ОХС)  $> 4,9$  ммоль/л,

### Сведения об авторах:

Филимонов Егор Сергеевич – аспирант каф. терапии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; ORCID: 0000-0002-2204-1407

Максимов Сергей Алексеевич – д.м.н., в.н.с. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0003-0545-2586

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; ORCID: 0000-0002-7165-4496

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., проф., акад. РАН, директор НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН; ORCID: 0000-0001-9425-413X

Огарков Михаил Юрьевич – д.м.н., проф., зав. каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ; ORCID: 0000-0002-7252-4845

### Контактная информация:

Мулерова Татьяна Александровна – к.м.н., с.н.с. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБНУ НИИ КПССЗ; доцент каф. кардиологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; тел.: +7(3843)32-45-29, +7(960)906-36-56; e-mail: mulerova-77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0657-4668

Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ среди населения Горной Шории с учетом этнических особенностей

Показатель	Коренное население (n=367)	Некоренное население (n=230)	p
Возраст, лет, M±SD	59,0±12,3	59,4±11,6	0,700
Рост, см, M±SD	155,3±7,7	161,3±9,5	0,0001
Масса тела, кг, M±SD	64,8±13,5	80,5±18,0	0,0001
Курение, n (%)	95 (25,9)	53 (23,0)	0,434
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	26,9±5,5	30,9±6,4	0,0001
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	101 (27,5)	123 (53,5)	0,0001
ОТ, см, M±SD	88,0±12,2	97,6±15,2	0,0001
ОТ ≥80 см у женщин и ≥94 см у мужчин, n (%)	136 (37,1)	136 (59,1)	0,0001
САД, мм рт. ст., M±SD	158,1±20,4	150,3±19,0	0,0001
ДАД, мм рт. ст., M±SD	93,0±11,0	90,2±12,99	0,004
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,83±1,26	5,89±1,35	0,583
ОХС >5,0 ммоль/л, n (%)	243 (75,5)	163 (79,5)	0,282
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,50±1,08	3,53±1,02	0,766
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, n (%)	175 (63,2)	124 (70,5)	0,111
ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,42±0,52	1,22±0,35	0,0001
ХС ЛПВП			
<1,2 ммоль/л у женщин,	76 (27,5)	79 (45,1)	0,0001
<1,0 ммоль/л у мужчин, n (%)	76 (27,5)	79 (45,1)	
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,70±1,44	2,23±1,49	0,0001
ТГ >1,7 ммоль/л, n (%)	103 (31,9)	113 (54,9)	0,0001

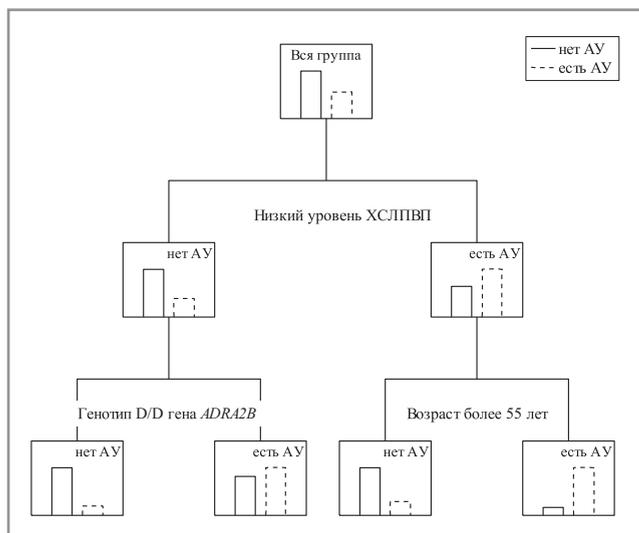
триглицериды (ТГ) > 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л, нарушения гликемии натощак – глюкоза в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л, нарушения толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме натощак < 7,0 ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста ≥ 7,8 ммоль/л и ≤ 11,0 ммоль/л, ожирение при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30,0 кг/м<sup>2</sup>, абдоминальное ожирение при окружности талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин.

Для изучения состояния почек анализировали уровень альбумина (АУ) в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «КонеЛаб 60I». Содержание альбумина определяли в первой утренней порции мочи, так как она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка, и выражали в мг/л мочи. За высокий уровень АУ принимали показатель 30–299 мг/л. Пациентов с выявленными нефрологическими заболеваниями в исследование не включали (первичные нефропатии, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит), при сомнительных результатах анализировали изменения мочевого осадка в общем анализе мочи.

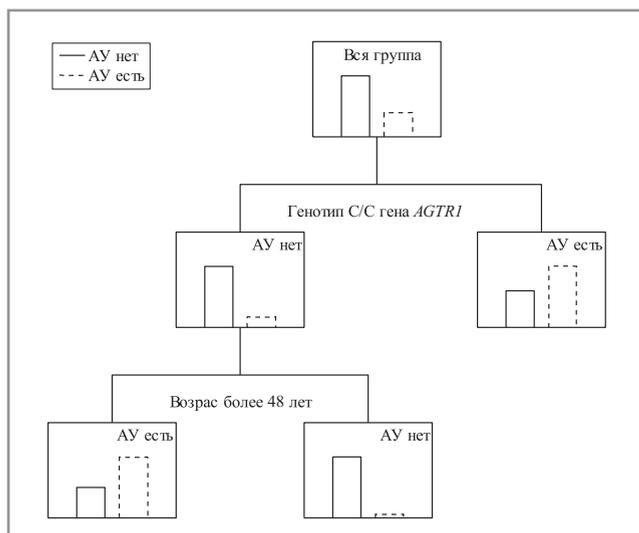
Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам, описанным А. Snariг и соавт., J.J. Lima и соавт. и S. Salimi и соавт. [11–13]. Полиморфизмы генов *AGT* (с.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186) – с помощью ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) с зондами в 96-луночном формате Taq-Man (аллель специфичная ПЦР с флюоресцентной детекцией результата в реальном времени) по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Распространенность генотипов изучаемых генов-кандидатов представлена нами ранее [14].

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и SNPstats, которая находится по ссылке: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>. Анализ ассоциаций факторов сердечно-сосудистого риска с АУ осуществлялся с помощью логистического регрессионного анализа. Оценивалось отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для устранения возможного модифицирующего влияния вводились переменные «возраст», «пол», «факторы сердечно-сосудистого риска». Для комплексной оценки факторов сердечно-сосудистого риска (негенетических и генетических) АГ и АУ применялись «деревья классификации», метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Остановка ветвления производилась по правилу отсечения по ошибке классификации, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Оценку качества построенных моделей проводили по доле правильно предсказанных объектов в соответствии с экспертной шкалой Area Under Curve (AUC): 50–60% – неудовлетворительное, 61–70% – среднее, 71–80% – хорошее, 81–90% – очень хорошее, 91–100% – отличное качество.

Для оценки ассоциативных связей генетического фактора с АУ вычислялись ОШ и 95% ДИ в пяти моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная),



**Рис. 1.** Модель зависимости высокой АУ от негенетических факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в когорте шорцев («деревья» классификации).



**Рис. 2.** Модель зависимости высокой АУ от негенетических факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в когорте некоренного населения («деревья» классификации).

объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался  $p < 0,05$ .

## Результаты

Частота высокой АУ у пациентов с АГ в обеих этнических когортах Горной Шории статистически значимо не различалась и составила 30,2% среди коренного и 29,9% среди некоренного населения ( $p=0,945$ ). В группе шорцев с АГ высокая АУ ассоциировалась с повышенным уровнем ТГ [ОШ 2,86; 95% ДИ 1,35–6,06], пониженным показателем ХС ЛПВП [ОШ 5,57; 95% ДИ 1,98–15,68] и повышенным ХС ЛПНП [ОШ 2,49; 95% ДИ 1,03–6,02]; у пришлого

населения – с ожирением [ОШ 2,72; 95% ДИ 1,16–6,38] и абдоминальным типом ожирения [ОШ 3,14; 95% ДИ 1,16–8,54].

При проведении многофакторного анализа установленные ассоциативные связи генов-кандидатов АГ с изучаемым органом поражением почек у больных с повышенным АД. Так, в когорте шорцев с высоким риском развития АУ ассоциировался ген *ACE* по лог-аддитивному типу наследования [ОШ 2,05; 95% ДИ 1,11–3,79,  $p=0,019$ ]; генотип D/D гена *ADRA2B* – по рецессивному типу наследования [ОШ 6,00; 95% ДИ 1,89–19,00,  $p=0,002$ ]. У представителей некоренного этноса, независимо от перечисленных факторов, с высокой АУ оказались связаны минорный генотип C/C гена *AGTR1* по рецессивному типу наследования [ОШ 8,66; 95% ДИ 1,01–77,26,  $p=0,038$ ]; прогностически «неблагоприятный» генотип D/D гена *ADRA2B* – по доминантному типу [ОШ 6,53; 95% ДИ 1,33–32,13,  $p=0,012$ ]; генотип T/T гена *MTHFR* – по рецессивному типу наследования [ОШ 7,16; 95% ДИ 1,40–36,65,  $p=0,015$ ].

Построены модели зависимости высокой АУ от изучаемых негенетических факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в обеих этнических когортах.

У шорцев оптимальная модель появления высокой АУ у пациентов с АГ по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «низкий уровень ХС ЛПВП», «возраст» и «генотип D/D гена *ADRA2B*» (рис. 1). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на пациентов с АГ и высокой АУ и обследованных с повышенным АД и нормоальбуминурией на основании фактора «низкий уровень ХС ЛПВП». На втором – лица (с нормоальбуминурией) с нормальным показателем указанного липидного параметра по носительству генотипа D/D гена *ADRA2B*, респонденты (с высокой АУ) с гипоальфахолестеринемией по возрасту (55 лет). Теоретически данная модель свидетельствовала о том, что у коренного населения высокая АУ прогнозировалась у пациентов с АГ среди носителей минорного генотипа D/D гена *ADRA2B*, имеющих нормальный уровень ХС ЛПВП, и у больных с пониженным показателем ХС ЛПВП в возрасте 55 лет и старше. Диагностическая чувствительность построенной модели – 69,7%. Диагностическая специфичность модели – 81,0%. Диагностическая значимость положительного теста – 67,6%. Диагностическая значимость отрицательного теста – 82,5%. Общая диагностическая эффективность модели – 76,9%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивается как хорошее (интервал 70–80%).

Оптимальная модель появления высокой АУ у пациентов с АГ по соотношению чувствительности и специфичности у обследованных некоренного этноса включала в себя факторы «генотип C/C гена *AGTR1*» и «возраст» (рис. 2). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных с АГ, имеющих высокую АУ, и лиц с нормоальбуминурией на основании носительства генотипа C/C гена *AGTR1*, на втором – лица с генотипами A/A или A/C данного гена (без АУ) по возрасту (48 лет). Поэтому у некоренного населения высокая АУ прогнозировалась у пациентов с АГ среди носителей минорного генотипа C/C гена *AGTR1*, у лиц с генотипами A/A или A/C в возрасте 48 лет и старше. Диагностическая чувствительность построенной модели – 87,5%. Диагностическая специфичность модели – 80,0%. Диагностическая значимость положительного теста – 53,8%. Диагностическая значимость отрицательного теста – 94,1%. Общая диагностическая эффективность модели – 82,1%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивалось как очень хорошее (интервал 80–90%).

**Таблица 2. Ранговая значимость факторов риска в развитии высокой АУ у шорцев**

Ранг значимости	Факторы	Условные баллы
Высокий	Генотип D/D rs28365031 гена <i>ADRA2B</i>	100
	Длительность АГ более 10 лет	76
	Генотипы I/D и D/D rs4340 гена <i>ACE</i>	70
	Низкий уровень ХС ЛПВП	62
	Возраст старше 55 лет	61
Средний	ГТГ	56
	Генотип C/T rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	35
	Высокий уровень ХС ЛПНП	33
Низкий	АГ III степени	24
	Пол мужской	12

Примечание. ГТГ – гипертриглицеридемия.

**Таблица 3. Ранговая значимость факторов риска развития высокой АУ у представителей некоренной национальности**

Ранг значимости	Факторы	Условные баллы
Высокий	Возраст старше 48 лет	100
	Генотип C/C rs5186 гена <i>AGTRI</i>	89
	Генотип T/T rs1801133 гена <i>MTHFR</i>	78
Средний	Абдоминальное ожирение	47
	АГ III степени	40
	Ожирение	38
	Пол мужской	30
Низкий	Длительность АГ более 10 лет	25

При данных условиях для каждой этнической когорты построены модели – ранги значимости всех статистически достоверных факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в развитии АУ у больных с АГ (табл. 2, 3). В группе шорцев максимальный ранг значимости отмечался для носителей генотипа D/D rs28365031 гена *ADRA2B* – 100 условных баллов (у.б.). У пришлого населения максимальный ранг значимости отмечался для «возраста» – 100 у.б.

## Обсуждение

Распространенность высокой АУ у пациентов с повышенным АД среди населения Горной Шории составила 30,2% среди обследованных коренного этноса и 29,9% среди некоренных жителей. Данные литературы частоты АУ при АГ самые различные, она может быть выявлена от 3 до 72% среди лиц, имеющих повышенные цифры АД [15, 16]. В международном наблюдательном исследовании i-SEARCH (2007 г.), включившем 21 050 амбулаторных пациентов с АГ из 26 стран, распространенность АУ составила 58,4% (от 53% в Германии до 71% во Вьетнаме и Индонезии) [17]. На основе проведенного обследования 1623 жителей Московской области С.С. Нагайцевой и соавт. выявлена повышенная АУ (11–29 мг/л) у 40% обследованных и высокая АУ (30–299 мг/л) у 41,0%, а в группе лиц с АГ частота высокой АУ достигала 51,9% [18].

Большинство традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний оказывает непосредственное влияние на ренальную функцию [19, 20]. При проведении эпидемиологического исследования у населения Горной Шории различной этнической принадлежности установлено, что с высокой АУ ассоциировались факторы сердечно-сосудистого риска: гипертриглицеридемия, пониженный уровень ХС ЛПВП и повышенное значение ХС ЛПНП – в когорте шорцев; ожирение, включая абдоминальное, – в когорте некоренного этноса. Нарушение липидного спектра крови имеет важное значение в процессе фиброобразования почечной ткани, тем самым приводя к возникновению эндотелиальной дисфункции и нарушениям функционального состояния почек [21]. Жировая ткань вырабатывает множество биологически активных веществ, что способствует тромбообразованию в микроциркуляторном русле с формированием эндотелиальной дисфункции, которая способствует прогрессированию нефросклеротических процессов. Также висцеральная жировая ткань запускает каскад воспалительных реакций с инфльтрацией макрофагальными клетками тубулоинтерстициальных структур, ускоряя процессы нефросклероза [22].

Перспективным является направление по изучению роли геномного наследования в развитии мультифакториальной патологии, к которой относится АГ. Многие исследователи отмечают популяционные и расовые различия встречаемости различных генетических факторов, определяющих развитие данного заболевания и его органных изменений. С учетом имеющихся в литературе противоречивых мнений о вкладе полиморфизмов генов-кандидатов в появление высокой АУ, в настоящем исследовании для населения Горной Шории различной этнической принадлежности установлены «неблагоприятные» варианты полиморфизмов генов, кодирующих прессорные системы регуляции АД (ренин-ангиотензин-альдостероновую, симпатико-адреналовую, эндотелиальную функцию). Выявлено, что с высокой АУ ассоциировались полиморфизмы генов *ACE* и *ADRA2B* среди шорцев и генов *AGTRI*, *ADRA2B* и *MTHFR* среди некоренных жителей. Кроме того, при оценке совместного влияния факторов риска и генетических маркеров заняли высокий ранг значимости в развитии АУ у шорцев генотипы I/D и D/D гена *ACE* и D/D гена *ADRA2B*, у пришлого населения – генотип C/C гена *AGTRI* и D/D гена *ADRA2B*.

Генотип D/D гена *ACE* оказался самым сильным маркером высокой АУ в работах R. Pedrinelli и соавт. и D.N. Parchwani и соавт. [23, 24]. Прямая связь упомянутого генотипа с риском выявления высокого уровня альбумина в моче продемонстрирована R.L. Cardoso и соавт. на примере бразильской популяции [25]. Не получено различий в распределении генотипов указанного гена у населения Южной Индии среди лиц с АУ и нормоальбинурией [26]. С повышенным риском развития АУ установлена ассоциация полиморфизма гена *AGTRI* у мужчин Дании, Финляндии, Франции и Швеции [27]. Т.Ю. Кузнецова и соавт. на российской популяции пациентов с АГ в возрасте до 35 лет продемонстрировали связь генотипа C/C данного гена с высокой АУ [28]. У обследованных с повышенным уровнем АД узбекской национальности установлена аналогичная закономерность [29]. Исследования по изучению ассоциаций полиморфизма гена *MTHFR* и высокой АУ немногочисленны. Большинство из них описывают, что аллель T связан с повреждением почек [10, 30, 31].

## Заключение

Эпидемиологические и популяционные исследования свидетельствуют о важной роли в патогенезе АГ и ее органных

поражений генетических факторов, влияющих на индивидуальную восприимчивость и резистентность к этой патологии. При построении моделей, характеризующих комплексную оценку факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров, в эпидемиологическом исследовании населения Горной Шории показано, что первостепенными предикторами, определяющими развитие высокой АУ у пациентов с АГ в обеих этнических группах, явились генетические (полиморфизмы генов *ACE* и *ADRA2B* у шорцев и генов *AGTR1* и *MTHFR* у некоренного населения). Значительный вклад в развитие данного органичного повреждения почек вносили и

факторы сердечно-сосудистого риска: нарушения липидного обмена (низкий уровень ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии) и возраст у представителей коренной национальности; возраст и абдоминальное ожирение – у обследованных некоренной национальности.

**Работа выполнена в лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зельвеян П.А., Дгерян Л.Г. Микроальбуминурия как ранний показатель поражения почек у больных с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2014;5:11-7 [Zelveyan PA, Dgeryan LG. Mikroalbuminuriya kak rannii pokazatel porajeniya почек u bolnih s arterialnoi gipertenziei. *Klinicheskaya medicina*. 2014;5:11-7 (In Russ.)].
2. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю., Шутова А.М., Ничик Т.Е., Сафуанова Г.Ш. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;10: 39-44 [Kobalava JD, Villevalde SV, Borovkova NYu, Shutova AM, Nichik TE, Safuanova GSh. Rasprostranennost markerov hronicheskoi bolezni почек u pacientov s arterialnoi gipertoniey rezultati epidemiologicheskogo issledovaniya ХРОНОГРАФ. *Kardiologiya*. 2017;10:39-44 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10041>
3. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 816 с. [Nefrologiya. Klinicheskie rekomendacii / Pod red. EM Shilova, AV Smirnova, NL Kozlovskoi. – М.: GEOTAR-Media, 2016. – 816 s. (In Russ.)].
4. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with Hypertension: The MAGIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1099-106. <https://doi.org/10.2215/cjn.07271009>
5. Шафранская К.С., Зыков М.В., Быкова И.С., Кашталап В.В., Кузьмина О.К., Иванов С.В., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Влияние почечной дисфункции на ранние и отдаленные результаты коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;1:27-36 [Shafranskaya KS, Zykov MV, Bykova IS, Kashtalap VV, Kuzmina OK, Ivanov SV, Sumin AN, Barbarash OL. Impact of renal dysfunction on early and long term outcomes after coronary artery bypass grafting. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;1:27-36 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-27-36>
6. Parchwani DN, Palandurkar KM, Hema Chandan Kumar D, Patel DJ. Genetic predisposition to diabetic nephropathy: evidence for a role of ACE (I/D) gene polymorphism in type 2 diabetic population from kutch region. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):43-54. <http://doi.org/10.1007/s12291-013-0402-4>
7. Dell'Omo G, Penno G, Pucci L, Lucchesi D, Del Prato S, Pedrinelli R. Lack of association between TGF-beta-1 genotypes and microalbuminuria in essential hypertensive men. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1864-69. <http://doi.org/10.1093/ndt/gfn754>
8. Ilic V, Ilic M, Soldatovic I, Popovic S, Magic Z. Association of renin-angiotensin system genes polymorphism with progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(7):627-33. <https://doi.org/10.2298/vsp1407627i>
9. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, Scanferla F, Tizzoni L, Giacca M, Carretta R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):309-16. <https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00013>
10. Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, Erem C, Eminagaoglu S, Hachisanoglu AB, Yilmaz M, Kocak M. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine*. 2009;36(2):255-61. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9218-7>
11. Snapir A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the  $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:15. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-2-15>
12. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kisssoon N, Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56(6):757-65. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>
13. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I, Shabani M, Mohebbi A. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006;124(6):683-88.
14. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., Мулерова Т.А., Воропаева Е.Н., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):68-77 [Barbarash OL, Voevoda MI, Artamonova GV, Mulero TA, Voropaeva EN, Maksimov VN, Ogarkov MY Geneticheskie determinanti arterialnoi gipertenzii v dvuh nacionalnih kogortah Gornoj Shorii. *Terapevticheskii Arhiv*. 2017;89(9):68-77 (In Russ.)]. <http://doi.org/10.17116/terarkh201789968-77>
15. Верткин А.Л., Хавасова Н.И., Смирнова Н.П. Микроальбуминурия, ее клиническое значение и возможности определения. *Полуклиника*. 2011; 5(2):44-7 [Vertkin AL, Havasova NI, Smirnova NP. Mikroalbuminuriya, ee klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti opredeleniya. *Poliklinika*. 2011;5(2):44-7 (In Russ.)].
16. Tangjatuporn W, Nimitpomsuko P, Chindamporn P, Srisuwarn P, Ulit K, Sanpantarat K, Tonglua C, Jongstapongpun P, Koopitukajorn T, Pornrattanakavee P, Chokteerasawad P, Homhol W, Kengpanich S, Baisopon S, Salyakhmthorn N, Ruangkanhasaset P, Uerojanangkul P, Chantrarat T, Areekul W, Panichkul S, Rangsin R, Suthijumrun A, Hatthachote P. Associated factors of blood pressure control and complications of hypertension in hypertensive rural Thai populations of Baan Nayao, Chachoengsao Province. *J Med Assoc Thai*. 2012;95(5):48-57.
17. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, Bramlage P, La Puerta P, Volpe M. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens*. 2007;25(11):2317-24. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e3282ef1c5f>
18. Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Шалагин Ю.Д., Пягай Н.Л., Иванова Е.С., Шилов Е.М. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология*. 2013;4:89-115 [Nagaiceva SS, Shvecov MYu, Shalyagin YuD, Pyagai NL, Ivanova ES, Shilov EM. Faktori riska povisheniya albuminurii kak rannego markera hronicheskoi bolezni почек v raznih vozrastnih gruppah. *Nefrologiya*. 2013;4:89-115 (In Russ.)].
19. Авдеева М.В., Щеглова Л.В. Функциональные возможности центров здоровья в выявлении лиц с почечной патологией и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая нефрология*. 2011;3:57-60 [Avdeeva MV, Scheglova LV. Funkcionalnie vozmozhnosti centrov zdorovya v viyavlenii lic s pochechnoi patologiei i riskom razvitiya serdечно-sosudistih zabolevanii. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011;3:57-60 (In Russ.)].

20. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perina A, Islam N, Bravo RF, Aleckovic-Halilovic M, Zou H, Zhang L, Gouda Z, Tchokhonelidze I, Abraham G, Mahdavi-Mazdeh M, Gallieni M, Codreanu I, Togtokh A, Sharma SK, Koirala P, Uprety S, Ulasi I, Remuzzi G. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2016;4(5):307-19. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)00071-1)
21. Крячкова А.А., Савельева С.А., Кутурина И.М. Роль нарушений липидного обмена в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением. *Терапевтический архив*. 2011;83(8):54-8 [Kriachkova AA, Savel'eva SA, Kutyrina IM. Rol narushenii lipidnogo obmena v porajenii почек pri metabolicheskom sindrome, associirovannom s ojireniem. *Therapeutic Archive*. 2011;83(8):54-8 (In Russ.)].
22. Томилина Н.А. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 512 с. [Tomilina NA. Hronicheskaya bolezn почек. Izbrannie glavi nefrologii. M.: GEOTAR-Media, 2017; 512 s. (In Russ.)].
23. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, Di Bello V, Pucci L, Fotino C, Lucchesi D, Del Prato S, Dal Fiume C, Barlassina C, Cusi D. Alpha-adducin and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in hypertension: evidence for a joint influence on albuminuria. *J Hypertens*. 2006;24(5):931-37.
24. Parchwani DN, Palandurkar KM, Hema Chandan Kumar D, Patel DJ. Genetic predisposition to diabetic nephropathy: evidence for a role of ACE (I/D) gene polymorphism in type 2 diabetic population from Kutch region. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):43-54. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0402-4>
25. Cardoso RL, Nogueira AR, Salis LH, Urményi TP, Silva R, Moura-Neto RS, Pereira BB, Rondinelli E, Souza e Silva NA. The association of ACE gene D/I polymorphism with cardiovascular risk factors in a population from Rio de Janeiro. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(6):512-18. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2008000600013>
26. Wyawahare M, Neelamegam R, Vilvanathan S, Soundravally R, Das AK, Adithan C. Association of angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and nephropathy in diabetic patients at a tertiary care centre in South India. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017;10:1179551417726779. <https://doi.org/10.1177/1179551417726779>
27. Möllsten A, Vionnet N, Forsblom C, Parkkonen M, Tarnow L, Hadjadj S, Marre M, Parving HH, Groop PH. A polymorphism in the angiotensin II type 1 receptor gene has different effects on the risk of diabetic nephropathy in men and women. *Mol Genet Metab*. 2011;103(1):66-70. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.01.004>
28. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М., Постнов А.Ю., Бойцов С.А. Клинико-генетические факторы риска развития микроальбуминурии при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010;1:15-21 [Kuznecova TYu, Gavrilov DV, Samohodskaya LM, Postnov AYu, Boitsov SA. Kliniko-geneticheskie faktori riska razvitiya mikroalbuminurii pri arterialnoi gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii*. 2010;1:15-21 (In Russ.)].
29. Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. Генетические детерминанты ремоделирования сердечно-сосудистой системы при эссенциальной гипертензии у узбеков. *Терапевтический архив*. 2009;81(1):64-9 [Eliseeva MR, Srozhidinova NZ, Khamidullaeva GA, Abdullaeva GZh. Geneticheskie determinanti remodelirovaniya serdechno-sosudistoi sistemi pri essencialnoi gipertonii u uzbekov. *Therapeutic Archive*. 2009;81(1):64-9 (In Russ.)].
30. El-Baz R, Settin A, Ismaeel A, Khaleel AA, Abbas T, Tolba W, Abd Allah W, Sobh MA. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(4):472-77. <https://doi.org/10.1177/1470320312444651>
31. Jafari Y, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Rezaei M. Interaction of eNOS polymorphism with MTHFR variants increase the risk of diabetic nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;353(1-2):23-34. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0770-0>

Поступила 05.09.2018