

Взаимосвязь альбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты сыворотки и уровня артериального давления у лиц с нормо- и гипертензией

Ю. И. Гринштейн, д.м.н., проф., зав. кафедрой
В. В. Шабалин, к.м.н., доцент
Р. Р. Руф, аспирант

Кафедра терапии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Interrelations of albuminuria, glomerular filtration rate, serum uric acid and blood pressure levels in normotensive and hypertensive people

Yu. I. Grinshtein, V. V. Shabalin, R. R. Ruf

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasensky, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель исследования. Определить уровень суточной экскреции альбумина с мочой у группы лиц, отобранных случайным образом из общей популяции Красноярского края, и выявить возможные корреляции альбуминурии с уровнем АД, расчетной СКФ и уровнем мочевой кислоты сыворотки. **Материалы и методы.** В исследование включили 66 человек в возрасте от 31 года до 69 лет, из них 11 мужчин (16,7%), 55 женщин (83,3%). Всем исследуемым провели анкетирование, антропометрию, общеклинические анализы крови и мочи; определили уровень глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в крови, суточную экскрецию альбумина с мочой. По показаниям осуществлялось ультразвуковое исследование почек. Уровень креатинина в крови определялся кинетическим методом Яффе, уровень альбумина в суточной моче — иммунотурбидиметрическим методом. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Статистические расчеты выполнялись в программах IBM SPSS v. 22 и StatSoft Statistica v. 10. Результаты расчетов считались статистически значимыми при $p \leq 0,01$. **Результаты.** Среди обследованных у 35 (53%) выявилась артериальная гипертензия (АГ), у 2 (3%) — сахарный диабет (одновременно имелась АГ), у 18 (27,3%) — гиперурикемия. Обнаружена сильная прямая корреляционная связь между уровнем альбуминурии и уровнем как систолического, так и диастолического АД и обратная корреляционная связь между расчетной СКФ и уровнями систолического и диастолического АД ($p < 0,001$). Обратная корреляционная связь между уровнем СКФ и мочевой кислоты оказалась слабой ($p = 0,014$). **Выводы.** Выявлена сильная прямая корреляционная связь между альбуминурией и уровнями систолического и диастолического АД, а также обратная корреляционная связь между расчетной СКФ и уровнями АД как среди гипертоников, так и в группе лиц с нормотонией. В отношении уровня мочевой кислоты прослеживалась лишь слабая корреляция с расчетной СКФ.

Ключевые слова: артериальное давление, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, мочевая кислота.

Summary

Purpose. The present study explores albuminuria levels and its correlations with blood pressure (BP), uric acid level, and glomerular filtration rate (GFR) in randomized representatives of Krasnoyarsk Krai population. **Methods.** 66 people aged 31–69 were included in the study. 11 (16.7%) of them were males and 55 (83.3%) were females. All study participants completed the questionnaire and underwent anthropometry, routine blood and urine analyses. Additional laboratory analysis included blood uric acid, glucose, and creatinine (with Jaffe kinetic method) levels assessment along with immunoturbidimetric albuminuria test. In case of the indications present, the renal ultrasound scanning was performed. The results of statistical calculations performed with IBM SPSS v.22 and StatSoft Statistica v.10 were considered significant at $p \leq 0.01$. **Results.** 35 (53%) of the study participants appeared hypertensive. 2 (3%) people had diabetes mellitus, and they were hypertensive too. In 18 (27.23%) people, the uric acid level was elevated. Albuminuria had the strong direct correlation ($p < 0.001$) with both systolic and diastolic BP levels. The reverse correlation ($p < 0.001$) was present between GFR and BP levels. However, the reverse correlation between GFR and uric acid level appeared weak ($p = 0.014$). **Conclusion.** The present study elucidated the strong direct correlation between albuminuria and BP levels along with the reverse correlation between GFR and BP levels. Both correlations were applicable for either hypertensive and normotensive people. The correlation between GFR and uric acid level appeared weak.

Key words: blood pressure, albuminuria, glomerular filtration rate, uric acid.

Введение

Выявление субклинического поражения органов-мишеней (сердца, сосудов, почек) представляет собой ключевой элемент оценки пациентов с артериальной гипертензией (АГ), поскольку данная стадия асимптомных изменений является предиктором развития клинически значимых патологических состояний и несет в себе важную информацию для стратификации кардиоваскулярного, почечного и глобального риска [1]. При этом, согласно Европейским рекомендациям по АГ (2013), наибольшей практической ценностью в качестве интегральных маркеров субклинического поражения почек являются

сниженная расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в диапазоне 60–30 мл/мин./1,73 м² и микроальбуминурия (МАУ) [2].

Термин «микроальбуминурия» (МАУ), впервые введенный в медицинскую практику Keen Chlouverakis в 60-х годах прошлого столетия для обозначения небольшого повышения уровня мочевой экскреции альбумина с мочой, не выявляемого традиционными методиками у больных с сахарным диабетом I типа, получил широкое распространение с 80-х годов, когда многочисленными исследованиями была продемонстрирована способность МАУ оказывать влияние на отдаленный кардиоваскулярный,

почечный и глобальный прогноз не только у больных с сахарным диабетом, но и с АГ, а также в общей популяции [1, 3].

Устоявшимся определением МАУ является экскреция альбумина с мочой в диапазоне 30–300 мг в сутки или с использованием более удобного и менее затратного метода измерения в разовой (предпочтительнее утренней) порции мочи соотношения альбумин / креатинин — в диапазоне 30–300 мг/г. Однако позднее было убедительно показано (в том числе и на основании крупных мета-анализов), что неблагоприятное влияние альбуминурии на отдаленный прогноз начинает сказываться и при уровне ниже общепринятых критериев МАУ (т.е. ниже 30 мг альбумина / 1 г креатинина в моче) и носит при этом непрерывно возрастающий характер без определенного порогового уровня [4, 5], что стало основанием для критического отношения к термину МАУ и предложения заменить его на «альбуминурию» различной степени выраженности. Имеются данные о большей прогностической значимости для отдаленного прогноза повышенного уровня альбуминурии по сравнению со снижением расчетной СКФ [6].

Частота выявления альбуминурии 30–300 мг в сутки (или ее эквивалентов при измерении в разовой порции мочи) у пациентов с гипертонией варьирует в широком диапазоне — от 5 до 60% и зависит от этнической принадлежности, тяжести гипертонии, применяемых методик определения, характера антигипертензивной терапии. По данным европейских исследований, распространенность указанной степени альбуминурии в общей популяции составляет 2,2–11,8%, а при исключении субъектов с гипертонией и сахарным диабетом — 6,6%; чаще встречается у лиц с кардиоваскулярными факторами риска, однако может выявляться и среди абсолютно здоровых субъектов [1]. На материале китайской популяции Yi H. et al. (2017) продемонстрировали, что среди лиц с предгипертонией (уровень систолического АД 120–139 мм рт. ст. или уровень диастолического АД 80–89 мм рт. ст.) распространенность альбуминурии в указанном диапазоне достоверно выше по сравнению с группой оптимального АД (ниже 120/80 мм рт. ст.) — 6,8 против 3,6% [7]. Но, как оказалось, наличие альбуминурии даже ниже уровня 30 мг/г способно увеличить в числе других неблагоприятных исходов и риск развития артериальной гипертонии [8–10].

Цель исследования

Определить уровень суточной экскреции альбумина с мочой у группы лиц, отобранных случайным образом из общей популяции Красноярского края и выявить возможную корреляционную связь с уровнем АД, расчетной СКФ и уровнем мочевого кислоты сыворотки.

Материалы и методы

Исследование включало в себя 66 человек в возрасте от 31 года до 69 лет, из них 11 мужчин (16,7%), 55 женщин (83,3%). При этом производились анкетирование, антропометрия, определялись общеклинические анализы крови и мочи, уровень глюкозы, креатинина и мочевого кислоты в крови, суточная экскреция альбумина с мочой. По по-

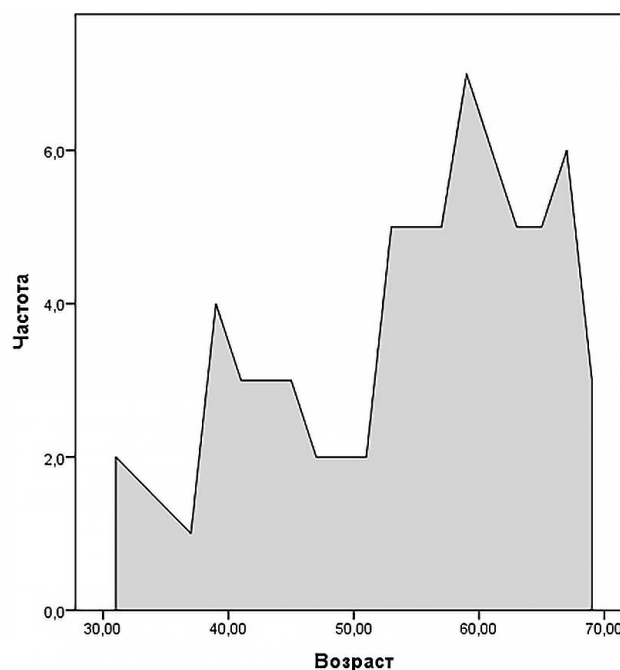


Рисунок 1. Распределение обследованных по возрасту в годах (медиана — 57,0 года; n = 66).

казаниям осуществлялось ультразвуковое исследование почек. За критерий АГ принимался уровень офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [2] или прием антигипертензивных препаратов по поводу ранее установленной гипертонии.

Уровень креатинина в крови определялся кинетическим методом Яффе, уровень альбумина в суточной моче — имунотурбидиметрическим методом. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI.

Статистические расчеты выполнялись в программах IBM SPSS v. 22 и StatSoft Statistica v. 10. Распределение количественных параметров проверялось на соответствие нормальному закону с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описательные статистики для нормально распределенных параметров приведены в виде среднего значения и его стандартной ошибки, а для параметров, не подчиняющихся закону нормального распределения — в виде медианы и межквартильных интервалов. Для оценки влияния фактора на групповые различия использовался параметрический дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса соответственно для величин, подчиняющихся и не подчиняющихся нормальному закону распределения. Зависимость между двумя количественными параметрами оценивалась в ходе корреляционного анализа, а при обнаружении значимых корреляций для уточнения характера зависимости использовался инструмент «Подгонка кривых» в программе SPSS. Результаты расчетов считались статистически значимыми при $p \leq 0,01$.

Результаты

Распределение лиц по возрасту представлено на рис. 1, при этом медиана возраста составила 57,0 года, 25% квартиль — 48,0; 75% квартиль — 62,0. Среди обследованных у 35 (53%) выявлялась АГ, у 2 (3%) — сахарный диабет (одновременно имелась АГ), у 10 (15,2%) — ИБС, у 7 (10,6%) — перенесенный

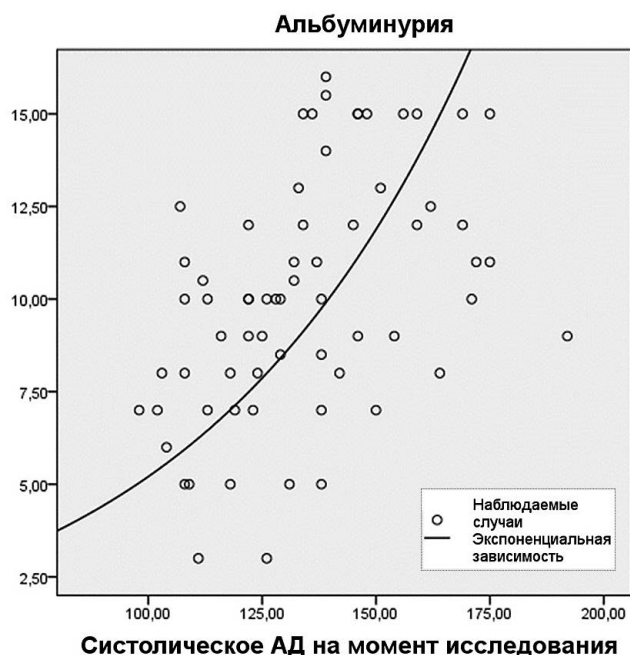


Рисунок 2. Графическая зависимость уровня суточной альбуминурии (мг/сут.) от уровня систолического АД (мм рт. ст.) обследованных (n = 66).

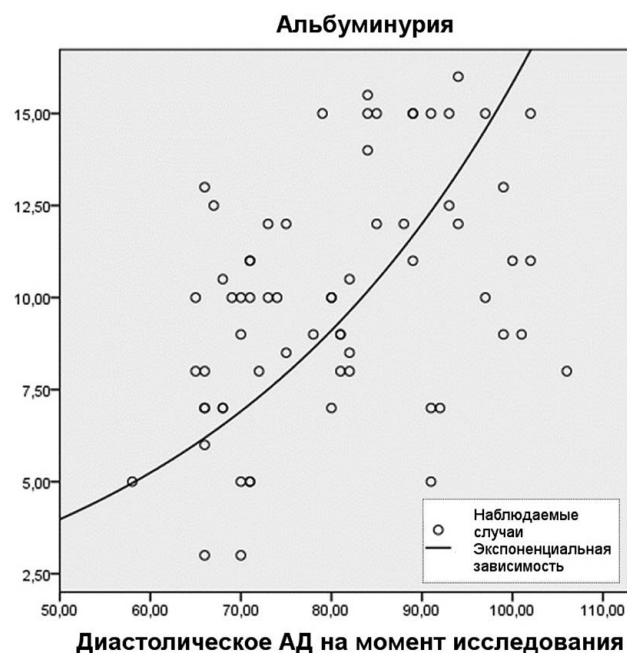


Рисунок 3. Графическая зависимость уровня суточной альбуминурии (мг/сут.) от уровня диастолического АД (мм рт. ст.) обследованных (n = 66).

ишемический инсульт, у 18 (27,3%) — гиперурикемия. Распределение полученных параметров носило нормальный характер для систолического АД, альбуминурии и расчетной СКФ; показатели диастолического АД и уровня мочевой кислоты сыворотки не соответствовали нормальному распределению (табл. 1 и 2 соответственно).

Как видно из табл. 1, различия показателей расчетной СКФ, суточной альбуминурии и систолического АД между группой с нормальным уровнем АД и гипертониками носят достоверный характер ($p < 0,001$).

Как следует из табл. 2, различия в уровне мочевой кислоты между лицами с нормальным уровнем АД и гипертониками не достигали статистической значимости ($p = 0,095$).

При сопоставлении уровней суточной альбуминурии и артериального давления обнаружена экспоненциальная зависимость как применительно к систолическому (рис. 2), так и диастолическому АД (рис. 3).

При сравнении уровня суточной альбуминурии у лиц с нормотонзией и гипертонией (по критериям Европейского общества по гипертонии, 2013) отмечается достоверная разница с большим показателем альбуминурии в группе гипертоников (рис. 4).

Таблица 1
Показатели расчетной СКФ (по формуле CKD-EPI), суточной альбуминурии и систолического АД у лиц с гипертонией и нормальным уровнем АД

Параметр	Нормальный уровень АД (n = 31)				Гипертония (n = 35)			
	М	м	Максимум	Минимум	М	м	Максимум	Минимум
СКФ (мл/мин./1,73 м ²)	94,9	2,00	114,0	72,0	78,5*	2,47	101,0	44,0
Альбуминурия (мг/сут.)	8,5	0,48	15,0	3,0	11,4*	0,54	16,0	5,0
Систолич. АД (мм рт.ст.)	118,4	1,98	138,0	98,0	148,3*	3,08	192,0	108,0

Примечание: * — различия между группами с нормальным уровнем АД и гипертонией достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 2
Показатели мочевой кислоты сыворотки и диастолического АД у лиц с гипертонией и нормальным уровнем АД

Параметр	Нормальный уровень АД (n = 31)					Гипертония (n = 35)				
	Медиана	Максимум	Минимум	25% квартиль	75% квартиль	Медиана	Максимум	Минимум	25% квартиль	75% квартиль
Мочевая кислота (мкмоль/л)	280,0	700,0	173,0	229,0	363,00	35	326,0	650,0	201,0	255,0
Диаст. АД (мм рт.ст.)	71,0	82,0	65,0	67,0	1,00	35	89,0*	106,0	58,0	82,0

Примечание. Различия в уровне мочевой кислоты сыворотки между лицами с нормальным уровнем АД и гипертониками недостоверны ($p = 0,095$); * — различия в уровне диастолического АД достоверны ($p < 0,001$).

При расчете коэффициента корреляции Пирсона и Спирмана выявлена сильная корреляционная связь между суточной альбуминурией и уровнями систолического и диастолического АД (прямая зависимость), а также между расчетной СКФ и уровнями АД (обратная). В то же самое время не обнаружено статистически значимой связи между уровнями мочевой кислоты и артериального давления, а взаимосвязь между показателями мочевой кислоты и расчетной СКФ оказалась слабой (табл. 3).

Обсуждение

Таким образом, в нашем исследовании выявлена прямая и сильная корреляционная связь, носящая экспоненциальный характер, между уровнем как систолического, так и диастолического АД и суточной альбуминурией, причем как среди гипертоников, так и среди лиц с нормотензией. При этом у лиц с гипертонией суточная альбуминурия достоверно выше, чем в группе обследованных с нормальным уровнем АД.

Указанное субклиническое поражение одного из важнейших органов-мишеней — почек, являясь интегральным показателем наличия и прогрессирования не только гемодинамически опосредованных нарушений и функциональных или структурных изменений гломерулярного барьера, но и системной эндотелиальной дисфункции, согласно современным представлениям, может свидетельствовать о повышенном риске развития гипертонии, кардиоваскулярных и почечных осложнений даже при уровне ниже 30 мг в сутки [1, 8–10]. Однако не меньший прикладной интерес вызывает потенциальная возможность использования динамического определения альбуминурии в качестве промежуточного маркера успешности гипотензивной терапии у больных с уже сформировавшейся гипертонией с точки зрения улучшения отдаленного прогноза [11]. Менее убедительны данные по способности медикаментозной терапии предупреждать кардиоваскулярные исходы у лиц с изолированной исходной альбуминурией, но без явной клинической патологии [12].

Расчетная СКФ продемонстрировала сильную обратную корреляционную взаимосвязь с уровнем АД (как систолического, так и диастолического), причем не только среди гипертоников, но и в диапазоне АД ниже 140/90 мм рт. ст.

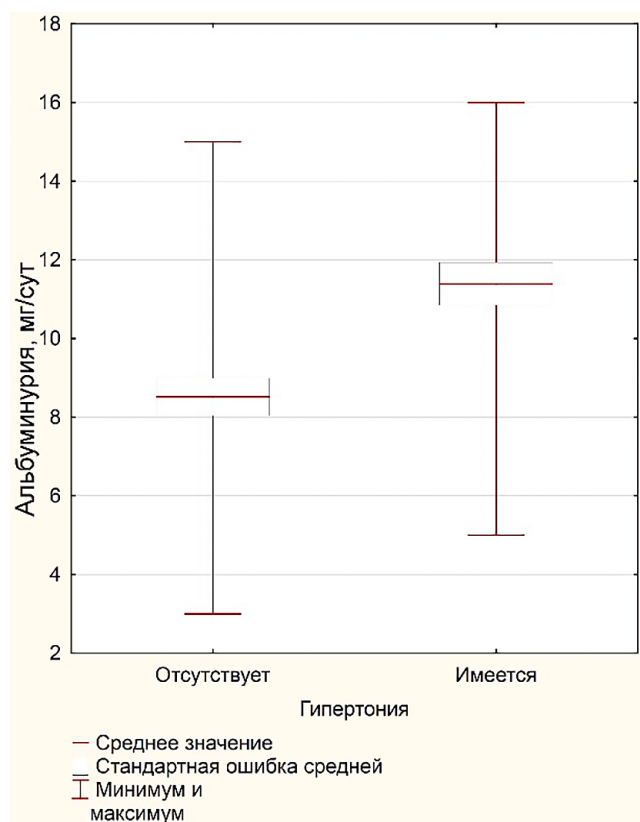


Рисунок 4. Среднее значение уровня суточной альбуминурии (мг/сут.) среди лиц с нормотензией (n = 31) и гипертонией (n = 35).

В отличие от перечисленных показателей, взаимосвязь уровня мочевой кислоты оказалась слабой (обратной по направленности) при сопоставлении с расчетной СКФ, недостоверной при различных уровнях систолического и лишь имеющей тенденцию при сопоставлении с диастолическим АД. Наиболее вероятной причиной этого может быть недостаточная мощность данного исследования, поскольку в работах, носящих эпидемиологический характер, в том числе в Российской Федерации [13] и на территории Красноярского края [14], доля гипертоников при гиперурикемии была значительно выше, чем среди лиц с нормальным уровнем мочевой кислоты.

Таблица 3

Взаимосвязь различных параметров обследованных (суточная альбуминурия, расчетная СКФ по формуле СКД-EPI, мочевая кислота сыворотки, уровни систолического и диастолического АД) (n = 66)

Зависимости	Коэффициент корреляции		p
	Пирсона	Спирмана	
Альбуминурия — сист. АД	0,46	0,506	< 0,001
Альбуминурия — диаст. АД	0,445	0,455	< 0,001
СКФ (СКД-EPI) — сист. АД	-0,518	-0,477	< 0,001
СКФ (СКД-EPI) — диаст. АД	-0,491	-0,489	< 0,001
Сист. АД — мочевая кислота	0,173	0,197	0,164
Диаст. АД — мочевая кислота	0,234	0,236	0,058
СКФ (СКД-EPI) — мочевая кислота	-0,298	-0,302	0,014

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании выявлена высокая прямая корреляционная связь между уровнем суточной альбуминурии и уровнем как систолического, так и диастолического АД, причем как среди гипертоников, так и среди лиц с нормальным уровнем АД. Уровень расчетной СКФ оказался в обратной корреляционной связи с уровнем как систолического, так и диастолического АД во всем диапазоне показателей артериального давления. Взаимосвязь мочевого кислоты сыворотки с изучаемыми показателями оказалась менее убедительной, корреляционная связь носила слабый обратный характер лишь при сопоставлении с уровнем расчетной СКФ.

Список литературы

1. Mule G., Castiglia A., Cusumano C. et al. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. *Focus on Microalbuminuria. Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 279–306.
2. Mancia G., Fagard R., K. Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
3. Viazzi F., Cappadona F., Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? *J Nephrol.* 2016; 29 (6): 747–753.
4. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M., Actor B. C., et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375 (9731): 2073–81.
5. Ishigami J., Grams M. E., Naik R. P., et al. Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(2): e007209.
6. Matsushita K., Coresh J., Sang Y. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (7): 514–25.
7. Yi H., Zhang W. Z., Zhang H. et al. Subclinical target organ damage in normotensive and prehypertensive patients. *Minerva Cardioangiol.* 2017; 65 (1): 16–23.
8. Hirayama A., Konta T., Hozawa A et al. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: the Takahata study. *Hypertens Res.* 2015; 38 (1): 56–60.
9. Yadov D., Kang D. R., Koh S. B. et al. Association between Urine Albumin-to-Creatinine Ratio within the Normal Range and Incident Hypertension in Men and Women. *Yonsei Med J.* 2016; 57 (6): 1454–60.
10. Sung K. C., Ryu S., Lee J. Y. et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (9): pii: e003245.
11. Viazzi F., Muesan M. L., Schillaci G. et al. Changes in albuminuria and cardiovascular risk under antihypertensive treatment: a systematic review and meta-regression analysis. *J Hypertens.* 2016; 3 (9): 1689–97.
12. Brouwers F. P., Asselbergs F. W., Hillege H. L. et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am Heart J.* 2011; 161 (6): 1171–8.
13. Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Том 2, № 2. — С. 153–9.
14. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В., Руф Р. Р. и др. Взаимосвязь гиперурикемии, функции почек и артериальной гипертензии у населения крупного региона Восточной Сибири. // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Том 6, № 146. — С. 86–91.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Ежегодная научно-практическая конференция

Персонализированный подход к лечению и профилактике социально значимых заболеваний в терапевтической и общей врачебной практике

20 марта 2018, Москва

Председатель

С. А. Чорбинская – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ.

Место проведения

ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ, Большой конференц-зал (вход через проходную с Калошина пер., д.3, стр.2).

Проезд до ст. метро Смоленская, Арбатская, Кропоткинская.

Начало регистрации и работа выставки с 09.00.

Начало научной программы конференции в 10.00.

Регистрация и подробная информация

на сайте www.eecmedical.ru, по эл. почте: info@eecmedical.ru, или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

EEC Medical
Educational Event Coordinator