

# Метод прогнозування ураження нирок у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію I стадії

Л.В. Хіміон, Л.С. Тимошук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті розглядається метод покращення прогнозування ураження нирок у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) I стадії. Описується принцип методу прогнозування, його переваги використання у клінічній практиці. Наведено показники динамічних рядів, оцінювання стабільності за значенням рангової кореляції з наступною побудовою регресійної моделі прогнозування, визначення її значущості за рівнем детермінації.

**Мета дослідження:** покращити спосіб прогнозування ризику розвитку ураження нирок у хворих на ЕАГ I стадії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 129 пацієнтів. В основну групу увійшли хворі (n=101) зі встановленим діагнозом есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) I стадії відповідно до діагностичних критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я / Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ВООЗ/МТАГ, 2003) та наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [2, 5, 15]. Середня тривалість ЕАГ –  $3,7 \pm 2,1$  року, жінок – 31 (30,7%), чоловіків – 70 (69,3%), середній вік – 41,0 (33,0–47,0) рік. До групи контролю увійшли 28 практично здорових осіб по відношенню до основної групи: жінок – 17 (60,7%), чоловіків – 11 (39,3%), середній вік – 37,0 (31,0–46,0) року. Критеріями виключення були: симптоматична (вторинна) артеріальна гіпертензія, клапанні вади серця, порушення ритму, хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця. Пацієнти основної групи не отримували гіпотензивну терапію.

Усім пацієнтам проводили наступні обстеження: клінічний огляд, загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові (загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, ліпідограма); добовий моніторинг артеріального тиску (ДМАТ), ЕКГ, Ехо-КГ та УЗД сонних артерій, офтальмоскопія; визначення функціонального ниркового резерву (ФНР) за методикою водно-сольового навантаження (згідно з патентом України № 1133692) [3]. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2016, пакета програм прикладного статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 20 з використанням різноманітних методів параметричної та непараметричної статистики.

**Результати.** Була побудована прогностична регресійна модель, яка допоможе виявляти хворих з високим ризиком ураження нирок при ЕАГ I стадії. Визначено, що найбільш вагомими факторами, які визначають прогноз розвитку ураження нирок при ЕАГ, є вік, стать (чоловіча), креатинін крові, рШКФ<sub>сreat</sub> та рівень ДАТ.

**Заключення.** Застосування розробленого та запропонованого методу прогнозування дозволить збільшити точність оцінювання ймовірності розвитку ураження нирок у хворих на ЕАГ I стадії, що забезпечить адекватне визначення подальшої тактики ведення пацієнта на етапі ПМД з призначенням відповідного комплексу додаткових обстежень, а отже, й більш коректного лікування.

**Ключові слова:** функціональний нирковий резерв, прогнозування, есенціальна артеріальна гіпертензія.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з основних проблем охорони здоров'я. За прогнозами її поширеність у світі збільшиться з 972 млн осіб у 2000 р. до 1,56 млрд 2025 р. [6].

АГ у світі посідає друге місце серед причин розвитку ураження нирок, поступаючись у першості цукровому діабету. За даними статистики, в Україні станом на 01.01.2014 р. зареєстровано 465 641 хворих на ХХН I–V стадій. Цікаво зазначити, що серед причин, які призводять до розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), АГ займає лише 6,6 %. Гіпертензивна нефропатія, що вимагає проведення нирковозамісної терапії має також низький відсоток – 4,11 %. Такий дисонанс між даними світової та вітчизняної статистики щодо причин, які призводять до розвитку ХХН, свідчить про низький рівень діагностики гіпертензивної нефропатії та незадовільну корекцію АГ в Україні, внаслідок чого відмічається висока летальність хворих на АГ від серцево-судинних ускладнень ще до розвитку гемодіалітичної стадії ХХН [1].

У разі АГ нирки виступають у ролі «жертви», однак це тільки на тих етапах, коли вони здатні за рахунок механізму ауторегуляції захищати свою функцію. Коли резервні можливості вичерпуються, шанс призупинити подальший розвиток патологічного процесу буває вкрай важко. Методики ранньої діагностики патології нирок у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) пропонують оцінювати субклінічні прояви їхнього ураження за такими показниками, як рівень екскреції альбуміна  $\geq 30$  мг/добу або співвідношення альбуміну до креатиніну (САК)  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) поряд з оцінкою рШКФ ( $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Нещодавній мета-аналіз, який включав 21 дослідження, показав, що рівень САК  $\geq 30$  мг/г ( $\geq 3$  мг/ммоль) має прогностично негативні наслідки, які асоціюються з загальною та серцево-судинною смертністю незалежно один від одного та від традиційних факторів ризику серцево-судинних захворювань [7, 8]. А рівень рШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> навіть при нормальних значеннях САК достовірно підвищує відносний ризик розвитку загальної смертності та розвитку термінальної ниркової недостатності [5]. Тому більш важливим є прогнозування ураження нирок на етапі її формування до розвитку субклінічних проявів при ЕАГ.

**Мета дослідження:** покращити метод прогнозування ризику розвитку ураження нирок у хворих на ЕАГ I стадії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі КЗ КОР «Київський обласний кардіологічний диспансер» та КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня». У дослідженні взяли участь 129 пацієнтів. В основну групу увійшов 101 хворий зі встановленим діагнозом есенціальної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) I стадії відповідно до діагностичних критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я / Міжнародного товариства з артеріальної гіпертензії (ВООЗ/МТАГ, 2003) та наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [2, 5, 15] (середня тривалість ЕАГ –  $3,7 \pm 2,1$  року, жінок – 31 (30,7%), чоловіків – 70 (69,3

Результати багатофакторного регресійного аналізу, залежна змінна – ФНР, %

Показник	B	Похибка	p – рівень
Константа	158,89	131,81	0,026
Стать, (ч – 1, ж – 0)	21,72	16,40	0,001
ДАТ, мм.рт.ст	-0,22	0,10	0,002
Креатинін крові, μмоль/л	-0,35	0,32	0,017
pШКФcreat, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	-0,87	0,61	0,001
ЗХС, ммоль/л	-3,33	2,12	0,005

%), середній вік – 41,0 (33,0–47,0) рік). До групи контролю увійшли 28 практично здорових осіб щодо основної групи: жінок – 17 (60,7 %), чоловіків – 11 (39,3 %). Середній вік становив 37,0 (31,0–46,0) року. Пацієнти основної групи не отримували гіпотензивну терапію.

*Критерії включення:*

- симптоматична артеріальна гіпертензія,
- клапанні вади серця,
- порушення ритму,
- хронічна серцева недостатність,
- хронічна хвороба нирок, цукровий діабет,
- ішемічна хвороба серця.

Для підтвердження I стадії ЕАГ усім пацієнтам було проведено: клінічний огляд, загальноклінічний аналіз крові та аналіз сечі, співвідношення альбумін/креатинін в сечі, біохімічне дослідження крові (загальний білок, сечовина, креатинін, глюкоза, ліпидограма); ДМАТ, ЕКГ, Ехо-КГ, УЗД сонних артерій із вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа та виявленням атеросклеротичних бляшок у просвіті судин, УЗД нирок та офтальмоскопія.

Для досягнення поставленої мети всім пацієнтам проводили визначення ФНР. Для визначення ФНР була обрана методика з водно-сольовим навантаженням за патентом України № 1133692 [3]. Залежно від ступеня збільшення розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) у відповідь на водно-сольове навантаження виділяють збережений ФНР, тобто здатність нирок збільшувати ШКФ більше ніж на 10%, знижений ФНР – при зростанні рШКФ у відповідь на навантаження на 5–10% і відсутність резерву фільтрації при зростанні ШКФ менше ніж 5%.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за формулою СКД-ЕРІcreat.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2016, пакета програм прикладного статистичного аналізу IBM SPSS Statistics 20 з використанням різноманітних методів параметричної та непараметричної статистики.

Достовірність відмінностей між групами за кількісними ознаками оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Якщо змінні не відповідали нормальному розподілу, то під час статистичного оброблення даних для всіх показників розраховували медіану, 25-й і 75-й квартилі (Me (Q25-Q75)). Для перевірки статистичної значущості відмінностей частотних показників використовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  та розглядали так звану «тенденцію до різниці».

Для оцінки незалежного впливу показників (кожного окремо або в поєднанні) на розвиток ураження нирок використовували багатофакторний регресійний аналіз; відносний ризик (95% довірчий інтервал) оцінювали за допомогою методу лінійної регресії. У статистичну модель були включені як незалежні змінні відомі фактори ризику ССУ при АГ відповідно до рекомендацій ESH/ESC 2013 р. (рівень САТ, ДАТ, вік, стать, абдомінальне ожиріння (обвід талії  $\geq 102$  см

у чоловіків,  $\geq 88$  см у жінок), індекс маси тіла (ІМТ), паління, обтяжена спадковість ранніх серцево-судинних захворювань, дисліпідемія, підвищений рівень глюкози крові) та додатково оцінювалися показники функції нирок (креатинін крові, САК, рШКФcreat) [10]. Залежною змінною виступав ФНР.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Була побудована прогностична регресійна модель, яка допоможе виявляти хворих з високим ризиком ураження нирок при ЕАГ I стадії. Визначено, що найбільш вагомими факторами, які визначають прогноз розвитку ураження нирок при ЕАГ, є вік, стать (чоловіча), креатинін крові, рШКФcreat та рівень ДАТ (таблиця).

Аналізуючи отримані дані з таблиці було встановлено, що наступні фактори достовірно негативно впливають на формування ураження нирок: чоловіча стать (B=21,72;  $p < 0,001$ ); креатинін крові (B=-0,35;  $p < 0,017$ ); рШКФcreat (B=-0,87;  $p < 0,005$ ), ЗХС (B=-3,33;  $p < 0,005$ ) та рівень ДАТ (B=-0,22;  $p < 0,001$ ). Статистична значущість моделі перевірялася за допомогою критерія Фішера ( $\phi$ ):  $\phi_{(16,6)} = 1,8$ ;  $p < 0,04$ .

Отже, нульова гіпотеза про відсутність залежності між змінними ФНР, статтю, креатиніном у сироватці крові, рШКФcreat, рівнем загального холестерину (ЗХС) та рівнем ДАТ відхиляється, тобто, наявність зв'язку між досліджуваними факторами статистично підтверджена.

Математичне рівняння при відомих константах регресійної моделі дає можливість прогнозувати значення ФНР:

$$Y_{\text{ФНР}} = 158,89 + 21,72 \times \text{стать} + (-0,35) \times \text{креатинін} + (-0,87) \times \text{рШКФcreat} + (-3,33) \times \text{ЗХС} + (-0,22) \times \text{ДАТ},$$

де стать для чоловіків – 1, для жінок – 0.

Критерії визначення ризику розвитку ураження нирок при ЕАГ I стадії відповідно до рівня ФНР:

- ФНР  $< 5\%$  – вважається втраченим, що асоціюється з високим ризиком розвитку ураження нирок;
- ФНР  $5\text{--}10\%$  – знижений, що асоціюється з помірним ризиком розвитку ураження нирок;
- ФНР  $> 10\%$  – збережений, що асоціюється з низьким ризиком розвитку ураження нирок.

Коефіцієнт детермінації моделі:  $R_2 = 0,91$ . Отже, побудована статистична модель, яка описує залежність ФНР від значених вище факторів, має достатню внутрішню валідність, про що можна судити виходячи з коефіцієнта детермінації.

Слід зазначити, що наведене вище рівняння дозволяє прогнозувати тільки середні значення ФНР.

**Клінічний випадок**

**Хвора Д., 44 роки**, амбулаторна картка № 81 від 23.03.2017 р. Диагноз: «Есенціальна артеріальна гіпертензія I стадія, 2 ступінь, ризик серцево-судинних ускладнень високий». Були скарги на періодичний біль у потилиці, загальну слабкість. Зі слів хворої, відзначала періодичне підвищення АТ до 160/100 мм рт.ст. протягом останніх 3 міс. Хвора підписала інформовану згоду на участь у дослідженні. Креатинін крові – 54,6 μмоль/л,

рШКФcreat – 110 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ЗХС – 5,3 ммоль/л. Використавши формулу прогнозування рівень ФНР становив 5,0%, що свідчить про втрачені резервні можливості функції нирок.

**Висновок.** За допомогою прогностичної моделі було виявлено, що пацієнтка мала високий ризик розвитку прогресування ураження нирок при АГ, що проявлялось втратою резервних функцій нирок. Хворій було запропоновано пройти додатково визначення ФНР методом водно-сольового навантаження.

Після проведення методу водно-сольового навантаження рівень ФНР був < 5%, що свідчить про втрачений ФНР.

Метод прогнозування має свої обмеження. Він не може з 100% вірогідністю прогнозувати точність результату, але може бути корисним у практиці сімейного лікаря для раннього виявлення хворих з високим ризиком розвитку ураження нирок при АГ, щоб правильно визначити подальші діагностичні заходи та лікувальну стратегію ведення хворого.

### Метод прогнозирования поражения почек у больных эссенциальной артериальной гипертензии I стадии

*Л.В. Химион, Л.С. Тимошук*

В статье рассматривается метод улучшения прогнозирования поражения почек у больных эссенциальной АГ I стадии. Описывается принцип метода прогнозирования, его преимущества использования в клинической практике. Приведены показатели динамических рядов, оценки стабильности по значению ранговой корреляции с последующим построением регрессионной модели прогнозирования, определения ее значимости по уровню детерминации.

**Цель исследования:** улучшить способ прогнозирования риска развития поражения почек у больных эссенциальной АГ I стадии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 129 пациентов. В основную группу входил 101 больной с установленным диагнозом эссенциальной артериальной гипертензии I стадии согласно диагностическим критериям Всемирной организации здравоохранения/Международного общества по артериальной гипертензии (ВОЗ/МТАГ, 2003) и приказа МЗ Украины № 384 от 24.05.2012 г. [2, 4, 9]. Средняя продолжительность ЭАГ – 3,7±2,1 года, женщин – 31 (30,7%), мужчин – 70 (69,3%), средний возраст – 41,0 (33,0–47,0) года. В контрольную группу вошли 28 практически здоровых лиц по отношению к основной группе: женщин – 17 (60,7%), мужчин – 11 (39,3%), средний возраст – 37,0 (31,0–46,0) года. Критериями исключения были: симптоматическая артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца, нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца. Пациенты основной группы не принимали гипотензивной терапии.

Всем пациентам проводили следующие обследования: клинический осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, мочевина, креатинин, глюкоза, липидограмма) суточный мониторинг АД (СМАД), ЭКГ, Эхо-КГ и УЗИ сонных артерий, офтальмоскопия; определения функционального почечного резерва (ФНР) по методике водно-сольового нагружения (согласно патенту Украины № 1133692) [3]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel 2016, пакета программ прикладного статистического анализа IBM SPSS Statistics 20 с использованием различных методов параметрической и непараметрической статистики.

**Результат.** Была построена прогностическая регрессионная модель, которая поможет выявлять больных с высоким риском поражения почек при ЭАГ I стадии. Выявлено, что наиболее весомыми факторами, определяющими прогноз развития поражения почек при ЭАГ, является возраст, пол (мужской), креатинин крови, рШКФcreat и уровень ДАД.

**Заключение.** Применение разработанного и предложенного метода прогнозирования позволит увеличить точность оценки вероятности развития поражения почек у больных ЭАГ I стадии, что обеспечит адекватное определение дальнейшей тактики ведения пациента на этапе первичной медицинской помощи с назначением соответствующего комплекса дополнительных обследований, а следовательно, и более корректного лечения.

**Ключевые слова:** функциональный почечный резерв, прогнозирования, эссенциальная артериальная гипертензия.

Даний метод дозволяє за наявності відомих рівнів у сироватці крові креатиніну, рШКФcreat, ЗХС, рівня ДАТ та залежно від статі пацієнта, прогнозувати середній рівень ФНР з 95% надійністю довірчого інтервалу. З наведеного вище прикладу у хворій на ЕАГ I стадії середнє значення ФНР з 95% вірогідністю знаходилось в межах 0,7–9,0%. Хворій було призначено гіпотензивну медикаментозну терапію – олма-сартан медоксоміл 20 мг.

### ВИСНОВКИ

Застосування розробленого та запропонованого методу прогнозування дозволить збільшити точність оцінювання ймовірності розвитку ураження нирок у хворих на ЕАГ I стадії, що забезпечить адекватне визначення подальшої тактики ведення пацієнта на етапі первинної медичної допомоги з призначенням відповідного комплексу додаткових обстежень, а отже, й більш коректного лікування.

### Method for the predicting renal failure progression in patients with essential arterial hypertension I stage

*L. Khimion, L. Tumoshchuk*

The article deals with the method of improving the prognosis of kidney damage in patients with essential arterial hypertension I stage. The principle of the method of forecasting, its advantages of use in clinical practice is described. The indexes of dynamic series, stability estimation on the value of rank correlation with the subsequent construction of the regression model of forecasting, determination of its significance by the level of determination are given.

**The objective:** to improve the way of predicting the risk of developing kidney damage in patients with EH I stage.

**Materials and methods.** The study was attended by 129 patients. The main group consisted of 101 patients diagnosed with essential arterial hypertension I stages according to the diagnostic criteria of the WHO/ISH, 2003 (World Health Organization/International Society of Hypertension) and Order of the Minister of Health from May, 24, 2012 No.384 [2, 4, 9], (the average duration of the EH I stage is 3,7 ± 2,1 years, women – 31 (30,7%), men – 70 (69,3%), middle age – 41,0 [33,0-47,0] years); 28 practically healthy persons in relation to the main group as a control group (women – 17 (60,7%), men – 11 (39,3%), middle age – 37,0 (31,0-46,0) years. The following criteria were not included: symptomatic arterial hypertension, valve heart failure, rhythm disturbance, chronic heart failure, chronic kidney disease, diabetes mellitus, ischemic heart disease, patients in the main group did not take antihypertensive therapy.

All patients were followed by the following examinations: clinical examination, general clinical blood tests and urine, biochemical blood test (total protein, urea, creatinine, glucose, lipid profile); daily monitoring of AT (DMAT), ECG, Echo-KG and ultrasound of carotid arteries, ophthalmoscopy; and determination of renal function reserve (RFR) water and salt load (according to the Ukrainian patent number 1133692.) [3]. The statistical processing of the results was carried out using Microsoft Excel 2016, an application suite of statistical analysis software IBM SPSS Statistics 20 using a variety of methods of parametric and nonparametric statistics.

**Results.** A prognostic regression model was built, which will help to identify patients with a high risk of kidney damage in stage EH I stage. It was revealed that the most significant factors determining the prognosis of the development of kidney damage during EH are age, gender (male), blood creatinine, rSHCFreat, and the level of DBP.

**Conclusion.** The application of the developed and proposed prediction method will increase the accuracy of the assessment of the probability of development of kidney damage in patients with EH I stage, which will provide an adequate definition of the further tactics of patient management at the stage of primary care with the appointment of a corresponding complex of additional examinations, and therefore, more correct treatment.

**Key words:** renal functional reserve, prediction, essential hypertension.

## Сведения об авторах

**Химіон Людмила Вікторівна** – Кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломного освіти П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожичка, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: [ludmilahimion@hotmail.com](mailto:ludmilahimion@hotmail.com)

**Тимошук Лілія Сергіївна** – Кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломного освіти П.Л. Шупика, 04112, г. Київ, ул. Дорогожичка, 9

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Електронний документ «Надання медичної допомоги хворим на хронічну хворобу нирок V стадії, які лікуються гемодіалізом. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах», 2015.
2. Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії»: Офіційний сайт [Електронний ресурс] // Міністерство охорони здоров'я України. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua>
3. Хімiон Л.В. Пат. № 1133692 від 10.02.2017 р., Бюлетень № 3 «Спосiб визначення функціонального ниркового резерву у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію»/ Хімiон Л.В., Тимошук Л.С.
4. Guidelines Committee. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1983–1992.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.// Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150.
6. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al./ Global burden of hypertension: analysis of worldwide data.// Lancet. 2005;365:217-23.
7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, 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;375:2073–2081.
8. Sung KC, Ryu S, Lee JY, 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: e003245. DOI: 10.1161/JAHA.116.003245.
9. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.
10. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.

Статья поступила в редакцию 07.10.2018