

Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии

О.Н. Сигитова, Э.И. Бикмухамметова, Р.А. Надеева

Сигитова О.Н. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики ГОУ ВПО Казанский ГМУ, главный нефролог МЗРТ; Бикмухамметова Э.И. — врач-кардиолог; Надеева Р.А. — ассистент кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО Казанский ГМУ, врач-эндокринолог.

Контактная информация: ул. Кул Гали, д. 20, кв. 7, Казань, Россия, 420141. E-mail: osigit@rambler.ru (Сигитова Ольга Николаевна).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроальбуминурия, нефропатия, прогрессирование, ренопротекция.

Diagnostic and prognostic value of microalbuminuria in hypertension

O.N. Sigitova, E.I. Bismukhammetova, R.A. Nadeeva

Corresponding author: 20–7 Kul Gali st., Kazan, Russia, 420141. E-mail: osigit@rambler.ru (Sigitova Olga, MD, PhD, Professor, the Manager of General Practice Department at Kazan SMU, the Chief Nephrologist at MHRT).

Key words: hypertension, microalbuminuria, nephropathy, progression, renoprotection.

Статья поступила в редакцию: 09.11.09. и принята к печати: 25.11.09.

Почка является одной из главных мишеней **гипертонического** процесса. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению количества больных с хронической болезнью почек (ХБП) вследствие артериальной гипертензии (АГ). Это связывают также с увеличением продолжительности жизни, благодаря чему имеется достаточно времени, чтобы первичный нефросклероз достиг финальной точки, а также с недостаточной эффективностью антигипертензивной терапии. В свою очередь, прогрессирование ХБП и снижение функции почек увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. Исследования последних лет позволили предположить, что микроальбуминурия (30–299 мг/сутки) является маркером дисфункции эндотелия почечных сосудов и рассматривается как предиктор поражения почек, развития терминальной почечной недостаточности, сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности [2].

Распространенность микроальбуминурии (МАУ) в общей популяции, по мнению многих авторов, колеблется от 5 до 40 %, составляя в среднем 25 % [3–5]. Частота встречаемости МАУ у амбулаторных больных среднего возраста с АГ, получающих медикаментозную терапию, практически не отличается от таковой в общей популяции. Лишь у нелеченых пациентов и больных старше 60 лет наблюдается более высокая частота МАУ, чем в общей популяции [6].

Имеются данные, указывающие на высокую распространенность МАУ у больных АГ. Согласно предварительным результатам международного исследования i-SEARCH (2007), в котором приняли участие около

22 тыс. больных из 1750 центров, МАУ встречалась у большинства пациентов с АГ — от 53 до 71 %, при этом самые высокие уровни экскреции белка с мочой регистрировались при неконтролируемой АГ. По данным P. Bramlage et al. (2007), МАУ наблюдается у 30–40 % больных АГ, вероятность ее выявления определяется продолжительностью и степенью тяжести гипертензии. О значительно более низкой частоте МАУ у больных гипертонической болезнью сообщают такие исследователи, как R. Pontremoli et al. (1998), обследовавшие преимущественно больных среднего возраста и выявившие МАУ у 6,7 % из 787 больных гипертонической болезнью (ГБ), причем у мужчин и женщин распространенность МАУ была практически одинаковой (6,4 и 7,1 % соответственно).

Выявлена значимая корреляция МАУ с систолическим артериальным давлением (САД), в том числе с его уровнем, вариабельностью, а также с суточным индексом и индексом времени ночного САД. Наиболее высокий уровень МАУ обнаружен у больных АГ, отнесенных к категориям «night-peaker» и «non-dipper», как по уровню САД, так и по уровню диастолического артериального давления (ДАД). В ряде литературных источников отмечено, что клинически значимая альбуминурия наблюдается, как правило, при ДАД более 100 мм рт. ст. [8].

Исследование NHANES III демонстрирует, что уже нормальное повышенное артериальное давление (АД) по классификации JNC 7 (130–139/85–89 мм рт. ст.) предрасполагает к МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со

строго нормотензивными лицами. Увеличение среднего АД на 10 мм рт. ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД — в 1,27 раза, ДАД — в 1,29 раза [9]. В другом крупном исследовании GUBBIO, включавшем 1567 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 64 лет, исходно не страдавших сахарным диабетом и не имевших МАУ, риск развития последней увеличивался в 4,95 раза при наличии изолированной систолической АГ и в 1,71 раза при повышении пульсового АД на каждые 15 мм рт. ст. [10].

МАУ является не только ранним маркером поражения почек при заболеваниях с преимущественно клубочковой или интерстициальной локализацией [11–12], но также ассоциирована с ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дисфункцией ЛЖ, повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), дислипидемией. Из немодифицируемых факторов риска МАУ следует назвать мужской пол и пожилой возраст. При сочетании различных факторов риска, особенно на фоне АГ, вероятность нарушения функции почек еще больше возрастает.

МАУ характеризует неспецифическое воспаление у больных ГБ, на что указывает повышенный уровень СРБ [7, 13–15]. Вместе с тем связь между этими показателями до конца не изучена. В эксперименте показано, что процессы неспецифического воспаления увеличивают проницаемость альбумина через базальную мембрану клубочка в ответ на повышение АД [14]. По данным R. Pedrinelli et al. (2004), у больных АГ с МАУ повышение уровня СРБ встречалось более чем в половине случаев и сочеталось с более высоким уровнем САД, чем у пациентов без МАУ. В крупном исследовании PREVEND IT [17] у больных ГБ установлена позитивная связь уровней СРБ и МАУ, что, вероятно, обусловлено дисфункцией эндотелия клубочков и/или нарушением процессов ауторегуляции внутриклубочкового давления [14]. Установлено, что повышенный уровень СРБ коррелирует с выраженностью МАУ у больных с метаболическим синдромом и АГ [14, 16, 18].

Большой интерес представляют генетические факторы, предрасполагающие к МАУ. По данным Grunfeld B. et al. (1990), средняя скорость экскреции альбуминов с мочой у нормотензивных детей, родители которых страдали АГ, выше, чем у нормотензивных детей, у родителей которых не было АГ. У больных эссенциальной АГ возникновению МАУ может способствовать носительство D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента и гомозиготного носительства аллеля 460Gly в гене α -аддукцина (ID- и DD-варианты гена) [20]. По результатам другого исследования, носительство генотипа AA полиморфного маркера A (-153) G гена AT2R1 является независимым фактором, влияющим на увеличение риска развития нефропатии [21]. При сахарном диабете тип 2 МАУ возникает чаще при наличии T-аллеля и TT-варианта гена ангиотензиногена [22].

МАУ является ранним маркером поражения почек при АГ, особенно в сочетании с ожирением. Так, в исследовании P. Valensi et al. (1996) изучалась распро-

страненность МАУ у больных, страдающих ожирением. Оказалось, что уровень суточной экскреции альбумина у таких пациентов в среднем был гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела. И если у больных с ожирением МАУ встречалась в 12,1 % случаев, то при сочетании ожирения с АГ ее распространенность возрастала до 19,2 % [24]. В то же время A. Mimran и J. Ribstein (1993) у больных АГ с ожирением обнаружили МАУ в 35 % случаев, из них лишь у 26 % худых больных с АГ [25–26]. В исследовании GUBBIO при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 4 кг/м² вероятность повышения экскреции альбумина с мочой увеличивалась в 1,83 раза у мужчин и в 1,33 раза у женщин [27].

В зависимости от начального ведущего механизма появления МАУ следует говорить либо о клубочковой гиперfiltrации, либо об эндотелиальной дисфункции. Сужение выносящей артериолы в результате прямого воздействия на эндотелий или гиперактивность симпатической системы приводят к повышению внутригломерулярного давления. Второй основной механизм попадания альбуминов в мочу — непосредственное поражение эндотелия сосудов, в результате которого гломерулярный барьер становится проницаем для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка — альбуминов [28]. Как следствие, происходит усиление процессов фильтрации — гиперfiltrация — и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу. Реабсорбция альбуминов в канальцах нефрона при формировании вторичной мочи имеет определенный порог, и при его превышении альбумины появляются в моче как следствие увеличенной профильтрованной фракции и ограниченной возможности реабсорбции.

Обнаружены тесные корреляционные связи между уровнем МАУ и атерогенным потенциалом сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, фибриноген), что позволяет рассматривать МАУ не только как проявление поражения органов-мишеней при АГ, но и как составляющую метаболического синдрома [29]. Увеличение экскреции альбумина с мочой при абдоминальном ожирении рассматривают как последствие «органотоксического» действия гормонов, продуцируемых адипоцитами, главным образом бурими, в том числе индукции ими дисфункции эндотелиоцитов [30–31]. В настоящее время наиболее изучена роль лептина, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ангиотензина II (АТII). Лептин — гормон пептидной природы, который у здорового человека, взаимодействуя со специфическими рецепторами в гипоталамусе, приводит к подавлению орексигенных нейропептидов и стимуляции синтеза нескольких факторов, подавляющих аппетит.

У больных ожирением выявляют гиперлептемию, которая не сопровождается снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии, что указывает на формирующуюся резистентность к данному гормону. Лептинорезистентность в свою очередь активирует перекисное окисление свободных жирных кислот, что стимулирует развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса. В работах последних лет пока-

зано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков, а, как следствие, появление МАУ [32]. ФНО α , считающийся одним из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь одним из ключевых провоспалительных факторов, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции в мезангиальных клетках почек и процессы пролиферации и склероза в почечной ткани [33].

Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген, превращающийся под влиянием ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в АП. Он стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста β_1 , которые способствуют нарастанию макрофагальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза и в итоге — прогрессированию гломерулосклероза. Кроме того, АП может непосредственно увеличивать проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию протеинурии.

МАУ является не только маркером поражения почек, она также отражает степень генерализованного поражения микрососудов и степень суммарного риска [7, 20, 34]. Таким образом, МАУ — один из наиболее надежных маркеров высокой вероятности риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных. Об этом свидетельствует тесная положительная зависимость МАУ от поражения основных органов-мишеней при АГ. Как показывают клинические исследования, уже самые небольшие уровни повышения экскреции альбумина с мочой четко ассоциируются со значительным возрастанием риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных, а прогрессирующее со временем увеличение уровня МАУ однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительное повышение риска. В связи с этим МАУ признана независимым фактором сердечно-сосудистого риска и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения таких уязвимых органов-мишеней, как почки [24].

Кардиоваскулярные риски начинают расти, по крайней мере, с уровня МАУ более 4,8 мкг/мин. В исследовании HOPE выявлено, что повышение соотношения альбумин/креатинин в моче на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 5,9 %. Поэтому в настоящее время предлагается градация на оптимальную МАУ (менее 10 мг/сут.), нормомикроальбуминурию (10–20 мг/сут.) и нормально повышенную МАУ (20–30 мг/сут.). Вероятно, идеальным является минимальный уровень альбуминурии или ее отсутствие [8].

Прицельный поиск МАУ — один из наиболее достоверных способов предсказания острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и сердечно-сосудистой

смерти. Так, обследование на наличие МАУ 2085 лиц без ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, хронических заболеваний почек и инфекций мочевыводящих путей через 10 лет наблюдения показало, что повышение мочевого экскреции альбумина увеличивает риск ИБС в 2,3 раза ($p = 0,002$) [35]. При наличии МАУ у больных острым инфарктом миокарда почти в 5 раз возрастает частота отека легкого и почти в 4 раза — желудочковых аритмий, а смертность — почти в 10 раз [36]. Аналогичные результаты были получены и при оценке прогностического значения МАУ при мозговых инсультах. Смертность пациентов с МАУ более чем в 7 раз превосходила таковую у больных без повышения экскреции альбумина с мочой [37]. По данным исследования MONICA, вероятность развития ИБС при наличии МАУ в 2,4 раза выше, чем при нормоальбуминурии. В субисследовании LIFE [38] было показано, что повышенная экскреция белка с мочой четко ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, причем независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия сахарного диабета, приверженности к курению, содержания креатинина в сыворотке крови.

Важность раннего выявления патологии почек и своевременного начала ренопротективной терапии диктует необходимость проведения скрининговых исследований. Одним из таких методов является анализ мочи на МАУ. Для выявления МАУ используют качественный (с использованием тест-полосок на наличие МАУ) и количественный (для количественного содержания альбуминов) методы. Диагностическую значимость имеет неоднократное определение МАУ, не менее чем в двух из трех последовательных анализах мочи, выполненных за 3–6 месяцев [39].

Нефропротективный эффект препаратов разных групп

Важность снижения экскреции белка с мочой определяется значимостью протеинурии как нефротоксического агента, вызывающего повреждение почечного интерстиция и прогрессирование нефросклероза. Сравнительный анализ эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении МАУ [40] показал, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл значительно эффективнее снижает уровень МАУ, чем антагонист кальция нифедипин, бета-адреноблокатор атенолол или просто диуретики в качестве средств монотерапии АГ.

По данным двойных слепых сравнительных исследований, ингибиторы АПФ в большей степени влияли на экскрецию белка с мочой, чем другие антигипертензивные средства, хотя их антигипертензивный эффект был одинаковым [41], а, следовательно, ингибиторы АПФ оказывают ренопротективное действие у всех пациентов, независимо от антигипертензивного эффекта.

Уменьшение альбуминурии достигают при стойком поддержании целевых величин АД с помощью любых классов антигипертензивных препаратов, но в первую очередь благодаря применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибиторов