

Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни

Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин

Красноярская государственная медицинская академия. Красноярск, Россия

Pre-clinical diagnostics of renal lesions in essential hypertension

Yu.I. Grinstein, V.V. Shabalin

Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk, Russia

Длительное повышение артериального давления (АД) ведет к поражению внутренних органов, так называемых “органов-мишеней”. При этом ключевую роль в патогенезе артериальной гипертонии (АГ) играют почки, являясь, с одной стороны, одним из важнейших органов-мишеней, а с другой, с самого начала принимая участие в формировании повышенного АД. Согласно статистическим данным, в Италии на долю АГ среди причинных факторов терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей подключения заместительной терапии, приходится 27% всех случаев, во Франции – 21%. Средние показатели по Европе составляют 12% [18]. В последние годы частота АГ как причинного фактора ТПН закономерно нарастает [8]. В связи с этим исключительно важной представляется своевременная диагностика ранних, доклинических стадий поражения почек при АГ, чтобы адекватным образом воздействовать на патологические изменения и воспрепятствовать развитию и прогрессированию гипертензивного нефросклероза.

Традиционно в качестве раннего маркера поражения почек при гипертонической болезни (ГБ) используется определение микроальбуминурии, при которой уровень экскреции альбумина с мочой составляет 30-300 мг/сут либо 20-200 мкг/мин [15].

Целью работы явились исследование состояния функционального почечного резерва и уровня суточной экскреции β_2 -микроглобули-

на (β_2 -МГ) с мочой у больных с различной степенью тяжести ГБ и оценка возможности использования этих маркеров для доклинической диагностики поражения почек.

Материалы и методы

В исследование были включены 150 пациентов (72 мужчины и 78 женщин) с ГБ, средний возраст которых составил $42,1 \pm 3,4$ года, с длительностью заболевания $8,9 \pm 1,1$ лет. У всех пациентов при предварительном отборе по данным комплексного клинико-инструментального и лабораторного исследования исключались манифестная гипертензивная нефропатия, первичная почечная патология, явные симптоматические формы АГ. Согласно классификации ВНОК (2001 г.), в зависимости от уровня АД, пациенты были распределены на 3 группы: 1-я группа – 65 больных АГ I степени, 2-я группа – 55 больных АГ II степени, 3-я группа – 30 больных АГ III степени. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев, 10 мужчин и 10 женщин, средний возраст $38,2 \pm 2,2$ года. Все перечисленные группы не имели достоверных различий по полу и возрасту.

Функциональный почечный резерв (ФПР) определялся методом острой пероральной белковой нагрузки (из расчета 5 г отварной говядины на 1 кг массы тела) по процентному приросту клиренса эндогенного креатинина [2]. Почечный резерв трактовался как сохраненный при приросте скорости клубочковой фильтрации (ДСКФ) более чем на 10%; как сниженный – при ДСКФ от 5% до 10% и как истощенный – при ДСКФ менее 5% [2]. У 120 больных ГБ определялась суточная экскреция β_2 -МГ с мочой радиоиммунным методом с помощью стандартного набора РИО-БЕТА-2-МИКРО, ИБОХ НАНБ. За нормальные принимали показатели суточной β_2 -микроглобулинурии (β_2 -МГУ) в диапазоне 0,02-0,50 мг/сут. У 64 больных ГБ оценивался уровень микроальбуминурии (МАУ) радиоиммунным методом с использованием стандартного набора для радиоиммунного количественного определения альбумина в моче человека Albumin RIA (IMMUNOTECH a Beckman coulter company). За нормальный уровень принимали суточную экскрецию альбумина с мочой <30мг, о наличии МАУ судили при показателях 30-300 мг/сут [15].

© Гринштейн Ю.И., 2003

660002, Красноярск, ул. Железняк, 1.

Результаты

При определении ФПР обнаружено достоверное отличие такового в группе контроля ($17,71 \pm 0,33\%$) и у больных ГБ ($7,56 \pm 0,54\%$, $p < 0,001$). Данный показатель достоверно снижался по мере нарастания степени тяжести АГ: $10,39 \pm 0,34\%$ – при I степени ($n=63$); $6,91 \pm 0,74\%$ – при II степени ($n=53$) и $2,05 \pm 1,19\%$ – при III степени ($n=30$), ($p < 0,01$). При более детальном анализе нарушение ФПР было обнаружено у $33,3\%$ больных АГ I степени, у $50,9\%$ – АГ II степени и у 90% – АГ III степени (рисунок 1).

При анализе уровня суточной β_2 -МГУ данный показатель у больных ГБ достоверно превышал таковой в группе контроля ($0,1947 \pm 0,0189$ мг/сут) при всех степенях АГ ($p < 0,001$): при АГ I степени – $0,2721 \pm 0,0206$ мг/сут; при АГ II степени – $0,3731 \pm 0,0250$ мг/сут; при АГ III степени – $0,4986 \pm 0,0455$ мг/сут. Гипер- β_2 -МГУ обнаружена у 10% больных АГ I степени, $17,5\%$ – АГ II степени и 25% – АГ III степени.

Вычисление корреляционной связи между β_2 -МГУ и ФПР позволило отнести ее к сильной и достоверной, причем обратной ($r = -0,7251$; $p < 0,001$). Оказалось, что она уступала таковой между уровнем β_2 -МГУ и АД, как систолическим (САД) ($r = 0,6721$; $p < 0,01$), так и диастолическим (ДАД) ($r = 0,5994$; $p < 0,01$).

Среди всех больных ГБ частота выявляемости МАУ составила $17,2\%$. При сопоставлении этого показателя с контролем ($17,31 \pm 0,68$ мг/сут) во всех группах больных, начиная с АГ I степени, разница оказалась высокодостоверной ($p < 0,001$). По мере прогрессирования степени тяжести ГБ уровень МАУ достоверно возрастал (различия между пациентами с АГ I и II степени, I и III степени – $p < 0,01$): АГ I степени ($n=22$) – $24,49 \pm 1,03$ мг/сут; АГ II степени ($n=22$) –

$30,55 \pm 1,64$ мг/сут; АГ III степени ($n=20$) – $35,01 \pm 2,67$ мг/сут. Лишь разница между больными АГ II и III степени не достигла уровня статистической достоверности ($p > 0,05$). При анализе этого показателя в каждой отдельно взятой группе лиц с ГБ частота его обнаружения составила $8,3\%$ при АГ I степени, 15% – при АГ II степени и 30% – при АГ III степени.

Коэффициент корреляции между ФПР и МАУ составил $r = -0,8286$ ($p < 0,01$). Корреляционная связь между МАУ и САД ($r = 0,6112$; $p < 0,01$), между МАУ и ДАД ($r = 0,5345$; $p < 0,01$) оказалась достоверной, но менее выраженной.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что патологические изменения ФПР появляются на самых ранних стадиях формирования АГ; уже при I степени АГ, частота выявляемости нарушения ФПР составила $33,3\%$, иными словами, у $1/3$ обследованных больных. У здоровых лиц нагрузка белком вызывает повышение СКФ от $10-20\%$ и выше [2,9]. Отсутствие повышения СКФ в ответ на белковую нагрузку, означающее снижение ФПР, является косвенным свидетельством того, что все имеющиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей, т.е. находятся в состоянии гиперфльтрации. Именно такой трактовки понятия “гиперфльтрация” [2,7,10,19], а не только как превышение СКФ допустимой нормы в базальных условиях [3,11], придерживаются авторы, полагая, что этот подход способствует выявлению скрытой гиперфльтрации. Поэтому считаем возможным отнести сниженный ФПР к ранним маркерам функциональных нарушений почек при ГБ. Его неоспоримыми преимуществами служат: доступность ме-

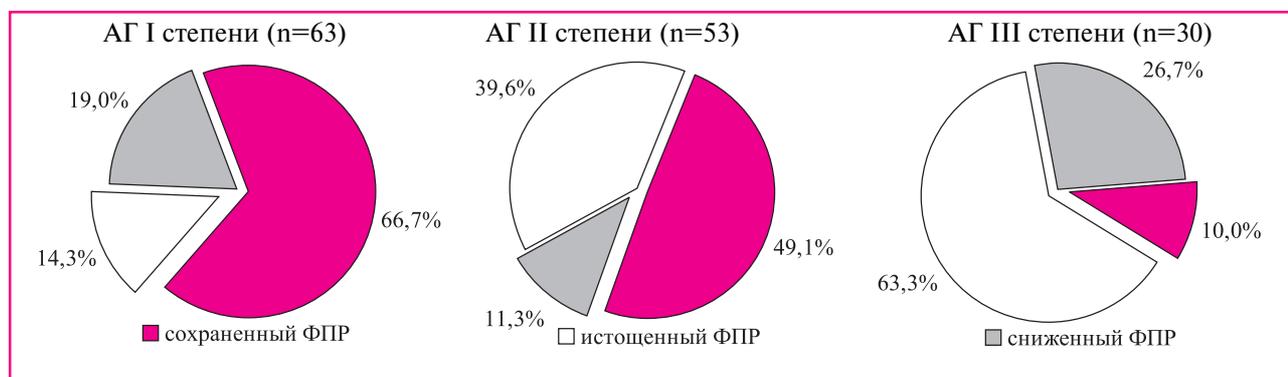


Рис. 1 Состояние ФПР у больных АГ I, II и III степени (n=146)

тодики определения; отсутствие потребности в дорогостоящих реактивах и оборудовании; высокая чувствительность.

Выявление избыточной экскреции β_2 -МГ с мочой у 15% больных на самых начальных этапах развития АГ позволило отнести этот параметр к ранним маркерам поражения почек при ГБ. Корреляционная связь между β_2 -МГУ и ФПР превосходила таковую между уровнем β_2 -МГУ и АД. Вероятно, на уровень суточной экскреции β_2 -МГ при ГБ большее влияние оказывает нарушение внутривисцеральной, а не центральной гемодинамики, приводящее к состоянию гиперфильтрации.

Традиционно β_2 -МГУ расценивается как индикатор канальцевых нарушений. Е.М. Евсиков и соавт. на большом клиническом материале (2894 больных ГБ) обнаружили повышенную экскрецию β_2 -МГ с мочой у 32% больных, однако этот факт исследователи трактуют как гипердиагностику первичной природы АГ и связывают ее с исходной патологией почек, лежащей в основе повышения АД [1]. Другие исследователи [17] допускают возможность повышения при ГБ мочевого экскреции β_2 -МГ, но никак не комментируют указанный факт.

Точный механизм формирования у части больных ГБ гипер- β_2 -МГУ не известен, но можно предположить, что, во-первых, она может быть обусловлена избыточной фильтрацией этого белка через гломерулярный фильтр, превышающей допустимый барьер по его реабсорбции эпителием проксимальных канальцев, во-вторых, причиной может быть изначально нарушенная канальцевая функция по обратному захвату β_2 -МГ в силу генерализованного характера патологии внутривисцеральной гемодинамики, в том числе в околоканальцевых капиллярах. Наконец, вполне допустимо участие развивающегося интерстициального склероза, характерного для ГБ, в формировании β_2 -МГУ.

Тест на МАУ стал “золотым стандартом” для ранней диагностики поражения почек при различных патологических состояниях и, прежде всего, при сахарном диабете и АГ. В настоящем исследовании частота выявления МАУ составила 17,2%, что соответствует литературным данным, согласно которым распространенность МАУ при первичной АГ, в зависимости от состава обследуемой популяции, колеблется от 7% [16] до 42% [13]. При сопоставлении этого показателя с контролем во всех группах больных, начиная с АГ I степени, различие оказалось высокодостоверным ($p < 0,001$). По мере прогрессирования ГБ уровень МАУ достоверно возрастал. Примечательно, что корреляционная связь между ФПР и МАУ оказалась сильнее, чем между системным АД и МАУ. Этот факт свидетельствует в пользу того, что повышенная экскреция альбумина с мочой у больных ГБ в большей степени обусловлена местными механизмами, и нарушение внутривисцеральной гемодинамики, приводящее, в частности, к гиперфильтрации, оказывает на нее большее влияние, нежели повышение системного АД. Вероятно, МАУ при первичной ГБ связана с гиперфильтрацией и может быть предиктором развития в будущем почечной недостаточности, с чем согласны и другие авторы [5,6]. Механизм развития МАУ, по всей видимости, носит многокомпонентный характер и, по-прежнему, остается предметом дискуссий. Участие в ее формировании, помимо гиперфильтрации, могут принимать увеличенная проницаемость гломерулярного фильтра вследствие повышенного АД, эндотелиальная дисфункция, воздействие гормональных факторов [5,6,14].

Если в течение многих лет к альбуминурии относились как к маркеру более серьезной почечной патологии, и общепринятой была точка зрения, что альбумин представляет собой без-

Таблица 1

Диагностические маркеры поражения почек у больных ГБ

А. Ранние	Б. Поздние
1. Гиперфильтрация (СКФ > 140 мл/мин)	1. Транзиторная, а затем постоянная протеинурия
2. Пониженный ФПР (скрытая гиперфильтрация)	2. Нарушение концентрационной функции почек (снижение относительной плотности мочи, никтурия)
3. Микроальбуминурия	3. Повышение уровня креатинина крови, снижение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина
4. β_2 -микроглобулинурия	

вредную инертную молекулу, то результаты многочисленных исследований последних лет позволяют говорить о потенциальной нефротоксичности избыточной экскреции альбумина с мочой, его способности повреждать канальцевый эпителий, индуцировать интерстициальные воспаление и склероз [4,12].

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что к ранним маркерам поражения почек при ГБ, помимо МАУ, относятся наруше-

ние ФПР и увеличение суточной экскреции β_2 -МГ с мочой. Если суммировать эти данные с общепринятыми положениями, то маркеры функциональных почечных нарушений при ГБ могут быть сгруппированы следующим образом (таблица 1).

Таким образом, к маркерам доклинической стадии поражения почек при ГБ могут быть отнесены, помимо МАУ, нарушение ФПР и избыточная β_2 -МГУ.

С литературой можно ознакомиться в редакции журнала

Поступила март-апрель 2003г.