

## Селективная микропротеинурия: связь с другими факторами риска у больных артериальной гипертензией

 Ю.Н. Еремина, М.В. Леонова

*Кафедра клинической фармакологии РГМУ*

Лечение артериальной гипертензии (АГ) требует не только эффективного снижения артериального давления (АД), но и обязательного положительного воздействия на другие факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности. При этом в профилактике инсультов и инфарктов миокарда у больных АГ достигнуты положительные результаты, тогда как частота развития хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных АГ имеет тенденцию к росту во всем мире. По данным исследований, проведенных в США, за последние два десятилетия у больных АГ число случаев развития ХПН увеличивается ежегодно на 7–11%. В Европе поражением почек вследствие АГ обусловлено 12% “новых” случаев ХПН, при которой пациентам требуется заместительная почечная терапия.

Для целенаправленного и более эффективного лечения важно как можно раньше выявлять патологические изменения почек у больных АГ. Таким ранним маркером гипертонической нефропатии служит селективная микропротеинурия (СМПУ) – выделение с мочой повышенного количества белков различной молекулярной массы, специфичных для нарушений функционирования клубочкового фильтра и канальцев почек; при этом потеря белка составляет 20–300 мг/сут. По количеству выделяемого с мочой белка можно судить о наличии поражения почек, а по селективности – о степени и обратимости этого поражения.

Выраженность СМПУ увеличивается по мере прогрессирования АГ (таблица). В начальной стадии АГ в моче определяются низкомолекулярные белки. С увеличением АД сначала нарастает фильтрация низкомолекулярных белков, которые уже не могут полностью реабсорбироваться в проксимальных канальцах из-за слишком большого их количества. Затем с ростом АД увеличивается трансмембранный градиент, запускаются реакции асептического воспаления, и через поврежденные поры клубочковых мембран в мочу попадают средне- и высокомолекулярные белки (в норме высокомолекулярные белки в очень небольшом количестве могут проходить через клубочковый фильтр, но полностью расщепляются и реабсорбируются в проксимальных канальцах). Положение усугубляется нефротоксическим эффектом самих белков, прошедших в мочу через клубочковый фильтр (даже без значительного увеличения АД). Таким образом, высокая селективность протеинурии (выделение низкомолекулярных белков) указывает на функциональные, минимальные изменения почечных структур, а низкая селективность (в моче определяются высокомолекулярные белки) – на грубые, органические.

Существует тесная взаимосвязь между уровнем АД и выраженностью протеинурии. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) у 1400 наблюдавшихся пациентов с различной степенью АГ выявлено влияние систолического АД

Изменение селективности протеинурии в зависимости от степени повышения АД

Степень АГ	Уровень АД, мм рт. ст.	Микропротеинурия
I	140/90–159/99	Низкомолекулярные белки ( $\leq 66$ кДа): $\beta_2$ -микроглобулин (12*); аполипопротеин $A_1$ (17); кислый $\alpha_1$ -гликопротеид (41); $\alpha_1$ -антитрипсин (54); преальбумин (55); альбумин (66)
II	160/100–179/109	Низко- и средномолекулярные белки (67–160 кДа): трансферрин (80); гаптоглобин (86); иммуноглобулины G (150) и A (160)
III	>180/110	Средне- и высокомолекулярные (преобладают) белки (>160 кДа): компоненты комплемента $C_3$ (185) и $C_4$ (200); аполипопротеин $V_1$ (250)

\* В скобках приведена молекулярная масса белков, кДа.

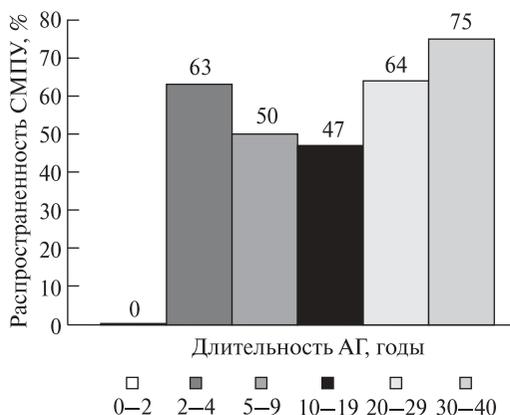
(САД) и диастолического АД (ДАД) на риск развития ХПН. По данным исследования HOT наименьший уровень ССЗ наблюдается при среднем ДАД 82,6 мм рт. ст. и среднем САД 138,5 мм рт. ст. По данным различных авторов частота обнаружения СМПУ у больных АГ без сахарного диабета находится в очень широких пределах — от 3 до 72%, составляя в среднем около 25%. Особенно быстро прогрессирует поражение почек при АГ у лиц пожилого и старческого возраста, что связано с атрофическими процессами при естественном старении организма. Распространенность СМПУ значительно повышена у людей в возрасте старше 60 лет, а также у нелеченных больных, у больных с впервые выявленной АГ, при стабильно высоких значениях АД, что подтверждает сильную взаимосвязь степени АГ и нефропатии. Большой риск развития ХПН наблюдается у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, но даже у пациентов с высоким нормальным АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) риск ХПН достоверно выше, чем у пациентов с АД <120/80 мм рт. ст. Необходимо поддерживать АД на достигнутом целевом уровне, не забывая при этом, что даже после нормализации АД риск развития сердечно-сосудис-

тых осложнений у больных АГ остается более высоким, чем у нормотоников.

Существует **наследственная предрасположенность** к повышенной экскреции белков с мочой. Так, у детей с нормальным АД, чьи близкие родственники имеют АГ, содержание белка в моче повышено. Найдены корреляции между СМПУ, уровнем АД и сывороточной концентрацией инсулина натощак, что дает возможность предполагать наследственную предрасположенность к развитию СМПУ у пациентов с метаболическими нарушениями и АГ. Высокая частота СМПУ обнаруживается также у лиц с ожирением и нормальным АД, но имеющих в семейном анамнезе указания на АГ. Отличий по частоте СМПУ между мужчинами и женщинами отмечено не было (6,4 и 7,1%).

**Целью нашего исследования** явилась оценка распространенности поражений почек у больных АГ в зависимости от наличия других факторов риска ССЗ. В качестве маркеров поражения почек для оценки клубочковой фильтрации использовалось определение уровня альбумина, для оценки реабсорбции в проксимальных канальцах —  $\beta_2$ -микроглобулина в суточной моче.

В исследование были включены 58 взрослых пациентов (29 женщин и 29 мужчин) с впервые выявленной эссенциальной АГ



Распространенность СМПУ у пациентов с различной длительностью АГ.

или после 2-недельного отмывочного периода. После получения информированного согласия проводили физикальное обследование, биохимический анализ крови, электрокардиографию, суточное мониторирование АД, анализы мочи (утренней порции и суточной). Критериями исключения были: заболевания почек; другие сопутствующие заболевания, требующие постоянной медикаментозной коррекции; отсутствие готовности к сотрудничеству; сахарный диабет; отсутствие надежной контрацепции у женщин детородного возраста; брадикардия; ожирение более II степени.

Средний возраст включенных в исследование больных составил  $51,9 \pm 12,7$  года. У всех пациентов отмечено наличие хотя бы одного фактора риска ССЗ:

- отягощенная наследственность по ССЗ – у 76%;
- курение – у 36%;
- гипергликемия – у 36%;
- повышенный уровень холестерина в плазме – у 7%.

Масса тела была нормальной у 12% пациентов, повышенной – у 40%, ожирение I степени наблюдалось у 48%. По данным

суточного мониторирования среднее АД в группе составило 152/93 мм рт. ст.

**Распространенность поражений почек** составила 71%, из этого числа нарушения клубочкового фильтра отмечены у 53%, проксимальных канальцев – у 47%. Среди пациентов с низким риском ССЗ частота СМПУ составила 40%, со средним риском – 44%, с высоким риском – 62%. Распространенность СМПУ у пациентов старше 50 лет была достоверно выше, чем у более молодых пациентов, – 61 и 25% соответственно ( $p < 0,01$ ).

При анализе распространенности СМПУ у пациентов с различной длительностью АГ (рисунок) оказалось, что в течение первых 1–2 лет повышения АД функция почек не нарушается, а затем частота ее нарушений резко возрастает до 63% ( $p < 0,03$ ). В последующем в течение длительного периода времени распространенность СМПУ удерживается в этих пределах (благодаря процессам ауторегуляции внутриклубочкового давления) и снова заметно увеличивается (до 75%) у пациентов с длительностью АГ более 20 лет.

У пациентов с отягощенной и неотягощенной наследственностью по ССЗ значительных отличий по распространенности СМПУ отмечено не было – 52 и 50%. У курящих пациентов функциональные нарушения почек встречались чаще, чем у некурящих, – 57 и 49% соответственно ( $p < 0,0005$ ). Частота выявления СМПУ возрастала с увеличением массы тела: она отмечалась у 65% больных АГ с избыточной массой тела (индекс массы тела  $>25$  кг/м<sup>2</sup>), а при нормальной массе тела – у 29%. Нарастание частоты повреждений почек у больных АГ отмечалось с повышением уровня холестерина в сыворотке крови: от 65% у больных с нормальным уровнем холестерина до 80% у пациентов с уровнем холестерина  $>5,2$  ммоль/л. У пациентов с гликемией до 4 ммоль/л уровни белков в моче не превышали нормальных пределов. При повышении гликемии до уровня  $>5$  ммоль/л про-

исходит резкое увеличение доли пациентов с функциональными изменениями в почках – до 53%, причем наблюдается корреляция между СМПУ и уровнем гликемии.

**Уровень АД** (измеренный врачом на приеме) у пациентов с СМПУ (156/98 мм рт. ст.) оказался в среднем выше, чем у больных без СМПУ (147/91 мм рт. ст.;  $p < 0,0005$ ). Количество экскретируемого белка достоверно возрастало при ДАД  $>100$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

При **суточном мониторинговании АД** оказалось у пациентов с СМПУ достоверно выше, чем у пациентов с нормопротеинурией ( $p < 0,05$ ). Нужно отметить, что для оценки прогноза АГ большое значение имеет уровень **ночного АД**. В норме в ночное время происходит снижение АД по сравнению с дневным уровнем. Нарушения **суточного ритма АД** в виде недостаточного снижения АД в ночное время и особенно повышения АД служат показателями неблагоприятного течения АГ. Нарушения суточного ритма АД обнаружены у половины больных: у 36% пациентов – недостаточное ночное снижение АД, у 12% – повышение АД в ночной период времени, у 2% – чрезмерное ночное снижение АД. Наиболее часто СМПУ (измерение в суточной моче) отмечалась среди пациентов с повышением АД в ночное время – у всех пациентов с высоким ДАД и у 71% с высоким САД. Распространенность СМПУ у больных с недостаточным ночным снижением АД составила 47%. Довольно часто встречалась СМПУ и у больных с нормальным суточным ритмом АД (57%), что может быть обусловлено вариабельностью АД с высоким индексом времени гипертензии как днем, так и ночью. Наименьшая распространенность СМПУ отмечена у пациентов с чрезмерным ночным снижением АД.

У пациентов с нарушением суточного ритма АД почки продолжают в ночное время функционировать в режиме перегрузки, как днем, а при ночном повышении АД – и

более напряженно. У таких больных первая утренняя порция мочи должна содержать большее количество белков, что отражает нарушения процессов фильтрации и реабсорбции. Поэтому для более точной оценки распространенности СМПУ у пациентов с нарушением суточного ритма АД проводили анализ уровней белков не только в суточном количестве, но и в утренней порции мочи. И при таком подходе наибольшая частота СМПУ отмечена у пациентов с превышением ночного АД над дневным, достигавшая 100% при высоком ДАД.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для эффективной профилактики и лечения нефропатии у пациентов с АГ недостаточно снизить АД до нормальных значений (130/85 мм рт. ст.), а следует добиваться более низкого уровня АД.

Функциональные обратимые изменения почек (увеличение клубочковой фильтрации и снижение канальцевой реабсорбции) проявляются у пациентов с АД  $>160/100$  мм рт. ст., особенно при недостаточном его снижении ночью. Независимо от уровня АД нарушение функции почек определяется у больных АГ в возрасте старше 50 лет, а также у пациентов с давностью АГ  $>25$  лет или с гликемией  $>4$  ммоль/л. Таким образом, есть основания предполагать наличие повреждения почек у больных АГ с перечисленными факторами риска, что указывает на необходимость более широкого использования у них препаратов с ренопротективными свойствами.

Определение СМПУ в качестве скринингового метода дает возможность раньше выявлять повреждение почек, чтобы более эффективно предупреждать развитие терминальной ХПН. Снижение АД при одновременном уменьшении СМПУ служит более надежным показателем эффективности гипотензивной терапии, чем улучшение одного из показателей в отдельности. Данный подход соответствует концепции лечения АГ в комплексе с сопутствующими заболеваниями, ассоциированными состо-

яниями и факторами риска, с учетом индивидуальных особенностей каждого конкретного пациента.

### Рекомендуемая литература

Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. М., 2004.

Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension // J. Hypertension. 1998. V. 16. № 9. P. 1325–1333.

Erley C.M., Haefele U., Heyne N. et al. Microalbuminuria in essential hypertension: reduction by different antihypertensive drugs // Hypertension. 1993. V. 21. P. 810–815.

Fliser D., Ritz E. Relationship between hypertension and renal function and its therapeutic implications in the elderly // Gerontology. 1998. V. 44. № 3. P. 123–131.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and

low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // Lancet. 1998. V. 351. № 9118. P. 1755–1762.

Parving H.H. Microalbuminuria in essential hypertension // J. Hypertension. 1996. V. 14. P. 89–94.

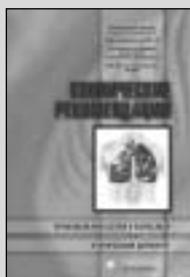
Porro E., Calamita P., Nardelli M. et al. Epidemiologic correlation between microhematuria in children and hypertension in their parents // Pediatr. Med. Chir. 1993. V. 15. P. 33–36.

Powers D.R., Wallin J.D. End-stage renal disease in specific ethnic and racial groups // Arch. Intern. Med. 1998. V. 159. № 7. P. 793–800.

Ruilope L.M., Rodicio J.L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1993. V. 2. № 6. P. 962–967.

Valensi P., Busy M., Combes M.E. et al. Microalbuminuria and hypertension in obese patients // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1992. V. 85. P. 1193–1195.

## Книги Издательского дома “Атмосфера”



### **Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина**

В данном клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию. 272 с., ил.

*Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.*

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) или по телефону (499) 973-14-16.**