

Таким образом, полученные в ряде исследований противоречивые результаты и неочевидные преимущества употребления чая и (или) кофе не позволяют сделать окончательные выводы об их месте в профилактике ССЗ.

Сегодня рекомендации по изменению образа жизни являются одними из основных в лечении и ведении пациента с высоким риском или наличием ССЗ. Внедрение и использование только 3 главных рекомендаций (увеличение физической активности, рациональное питание, отказ от курения) позволит повысить выживаемость и качество жизни пациентов, а также уменьшить затраты на лечение ССЗ.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IS A HEALTHY LIFESTYLE STRATEGY

Professor **S. Yakushin, MD**; **E. Filippov**, Candidate of Medical Sciences
Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan

The paper presents an update on the impact of a healthy lifestyle on the occurrence and course of cardiological pathology. To carry out recommendations, such as to increase physical activity, to get a balanced diet, and to refuse to smoke, allows survival and quality of life to be significantly increased in this group of patients.

Key words: физическая активность, курение, рациональное питание, здоровый образ жизни, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

Журнал «Фармация»

предлагает



руководителям фарминдустрии, сотрудникам аптек, преподавателям и студентам уникальную информацию о проектах фармакопейных статей, научных исследованиях в области контроля качества лекарственных средств. С журналом «Фармация» вы всегда будете в курсе самых новейших достижений фармацевтической науки

Подписаться можно с любого месяца

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» – **71477**

по каталогу «Пресса России» – **44772**
по каталогу «Почта России» – **73175**

Подписка на электронную версию журнала на сайте www.rusvrach.ru

**ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«РУССКИЙ ВРАЧ»**

МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А. Литвин, доктор медицинских наук
РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
E-mail: alelitvin@yandex.ru

Рассматриваются патогенез и клиническое значение микроальбуминурии (МАУ); особое внимание уделено современной лабораторной диагностике и мониторингу МАУ, а также ее значению как показателя прогрессирования сахарного диабета и артериальной гипертензии. Приведены способы коррекции почечных нарушений, сопровождающихся МАУ.

Ключевые слова: обзор, микроальбуминурия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, лечение.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из основных причин сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. В поддержании нормального уровня артериального давления (АД) принимают участие различные органы и системы — сердечно-сосудистая (ССС), центральная нервная (ЦНС) и эндокринная, почки. Особую роль в этом процессе играют почки, контролируемые не только объемом и распределением циркулирующей в организме жидкости, но и активно влияющие на тонус сосудов. С одной стороны, заболевания почек существенно отражаются на уровне АД, способствуя развитию или усугублению АГ, с другой — почки крайне чувствительны к патологии ССС. АГ приводит к значительному ухудшению функции почек как органа-мишени, что в свою очередь дополнительно ухудшает контроль АД, замыкая тем самым порочный круг. В итоге формируются органические изменения, что приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

За последние 3 десятилетия в развитых странах мира благодаря широкому использованию эффективных антигипертензивных препаратов удалось значительно снизить распространенность таких сердечно-сосудистых осложнений АГ, как мозговой инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС). В то же время в последние годы в США и странах Западной Европы неуклонно растет число новых случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1].

Другой наиболее частой причиной развития осложнений со стороны почек является сахарный диабет (СД). Между СД, почками и сердечно-сосудистой патологией существуют тесные взаимосвязи. Наиболее частыми причинами прогрессирующего нарушения функции почек являются именно АГ и СД, с которыми связано около 2/3 всех новых случаев ТПН. Солидная доказательная база подтверждает, что своевременное выявление поражения почек при АГ или СД и использование нефропротективных подходов в схеме лечения таких больных улучшают прогноз, снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность и в то же время отдалают момент развития необратимых изменений почечной ткани и последующей почечной недостаточности.

Таким образом, большое значение для клинической практики имеют стратегия как можно более раннего распознавания признаков нарушений функции почек, а также изучение возможных методов нефропротекции, которая на стадии функциональных изменений (без серьезного органического поражения) максимально эффективна и способна не только замедлить, но также приостановить или даже обусловить обратное развитие патологического процесса в почках.

МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Многочисленные работы в последние десятилетия посвящены исследованию клинической, в том числе прогностической, значимости микроальбинурии (МАУ), методов ее выявления и количественного определения, а также лечебных мер, направленных на борьбу с данным патологическим состоянием. Интерес к проблеме объясняется тем, что МАУ расценивают как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков и факторов риска развития поражений органов-мишеней при таких широко распространенных заболеваниях, как АГ и СД. В то же время, по данным исследования Copenhagen City Heart Study-3 [2], и более низкая экскреция альбумина с мочой также может указывать на повышенный риск заболеваний ССС и (или) кардиоваскулярной смерти.

МАУ является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с увеличением заболеваемости ССС и смертности. По данным клинических исследований, даже небольшое повышение экскреции альбумина с мочой ассоциируется со значительным ростом риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных. Прогрессирующее 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.

Еще в 1999 г. ВОЗ определила МАУ как один из компонентов метаболического синдрома (МС), что отразило существенный вклад этого фактора риска в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность при СД. В соответствии с этим изменилось и определение МС. Эксперты ВОЗ рекомендовали ежегодно определять экскрецию альбумина с мочой у больных СД типа 1 (СД1) старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД типа 2 (СД2) не старше 70 лет. Однако вскоре стало ясно, что МАУ встречается не только при диабетической нефропатии; она является чувствительным и ранним предвестником кардиоваскулярного риска в целом у пациентов с АГ независимо от наличия СД или существующей патологии почек [3].

МАУ — следствие повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий и потому определяется как маркер развития системной эндотелиальной дисфункции. Это подтверждается тем, что наличие МАУ, как правило, коррелирует с признаками эндотелиальной дисфункции при проведении теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии [4]. А эндотелиальная дисфункция характерна для ранних стадий атеросклероза и непосредственно связана с повышением сердечно-сосудистого риска.

Некоторое представление о распространенности МАУ среди населения дает эпидемиологическое исследование, проведенное в 1994 г. [5] и показавшее, что в ряде стран Европы МАУ выявляют у 2–10% обследованных, а в общей популяции неевропейских стран — у 8–28%. Сегодня точно неизвестно, насколько часто МАУ встречается в общей популяции и у отдельных категорий больных. По некоторым данным, распространенность МАУ в общей популяции колеблется от 5 до 15% (для уточнения необходимо специально организованное масштабное исследование). Есть доказательства того, что под влиянием ряда заболеваний и факторов риска существенно увеличивается риск МАУ [6–8].

Наиболее значимой патологией, обуславливающей нарушение экскреции белка с мочой, являются АГ и СД — именно эти заболевания наиболее опасны для поражения почек как органов-мишеней. В связи с этим особую тревогу вызывают высокая распространенность как АГ, так и СД, а также плохой контроль у больных соответственно АД и гликемией.

МАУ чаще является признаком первичных или вторичных функциональных нарушений либо органических поражений тубулогломерулярного аппарата почек. Встречается и физиологическая протеинурия; она может возникнуть вследствие вазомоторных реакций, вызывающих повышение гидратации и проницаемости базальной мембраны клубочков с последующей фильтрацией белка. МАУ может развиваться в результате инфильтрации базальной мембраны клубочков нейтрофилами (что ведет к ее деградации), а также вследствие отложения в ней иммунных комплексов (например, при системной волчанке и других аутоиммунных процессах). Нередко МАУ возникает и при других заболеваниях и патологических состояниях (застойная сердечная недостаточность, болезни почек, гормонально-активные опухоли надпочечников, интоксикация лекарственными средствами, бактериальная и химическая интоксикация, отторжение пересаженной почки и т. п.).

Поэтому не следует считать, что МАУ патогномонична для определенных патологических состояний или заболеваний, хотя наиболее частыми ее причинами являются, конечно же, АГ и СД. В то же время многие исследователи считают критическим событием сам факт появления МАУ, что свидетельствует о генерализованном поражении сосудистой системы и прогрессировании почечной недостаточности. МАУ выявляют при прогрессировании гипертонической болезни, что обусловлено сравнительно медленным развитием поражения клубочкового аппарата почек. Степень альбинурии при симптоматической АГ зависит от нозологической формы основного заболевания, его стадии и тяжести течения. При СД1 МАУ можно рассматривать как предиктор нефропатии, а при СД2 — как прогностический признак повышенной смертности от заболеваний ССС. Многие исследователи расценивают МАУ как предвестник таких патологических состояний, как СД, АГ, атеросклероз, коллагеноз, нефропатия (в том числе беременных).

В последние десятилетия определение уровня МАУ используют также для прогнозирования заболеваний ССС и повышенной смертности от них в общей популяции. С учетом огромной распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и СД в популяции целесообразно возможно шире использовать определение уровня МАУ

в кардиологической, нефрологической и эндокринологической практике как один из наиболее важных предикторов кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ МАУ

Диагностировать МАУ несложно; имеющиеся методы ее выявления чувствительны, надежны и применимы в рутинной медицинской практике. Для уменьшения количества ложных результатов необходимо учитывать следующие факторы, влияющие на результаты определения альбумина в моче:

- **факторы, увеличивающие экскрецию альбумина с мочой:** дегидратация, тяжелая физическая нагрузка, диета с высоким содержанием белка, лихорадка, воспалительные заболевания мочевыводящих путей, гематурия, загрязнение вагинальным (уретральным) секретом;
- **факторы, уменьшающие экскрецию альбумина с мочой:** избыточная гидратация, диета с низким содержанием белка, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – каптоприла, эналаприла и др., прием нестероидных противовоспалительных препаратов. Диагностическое значение имеет не однократное определение МАУ, а не менее чем в 2 из 3 последовательных анализах мочи, выполненных за 3–6 мес [9].

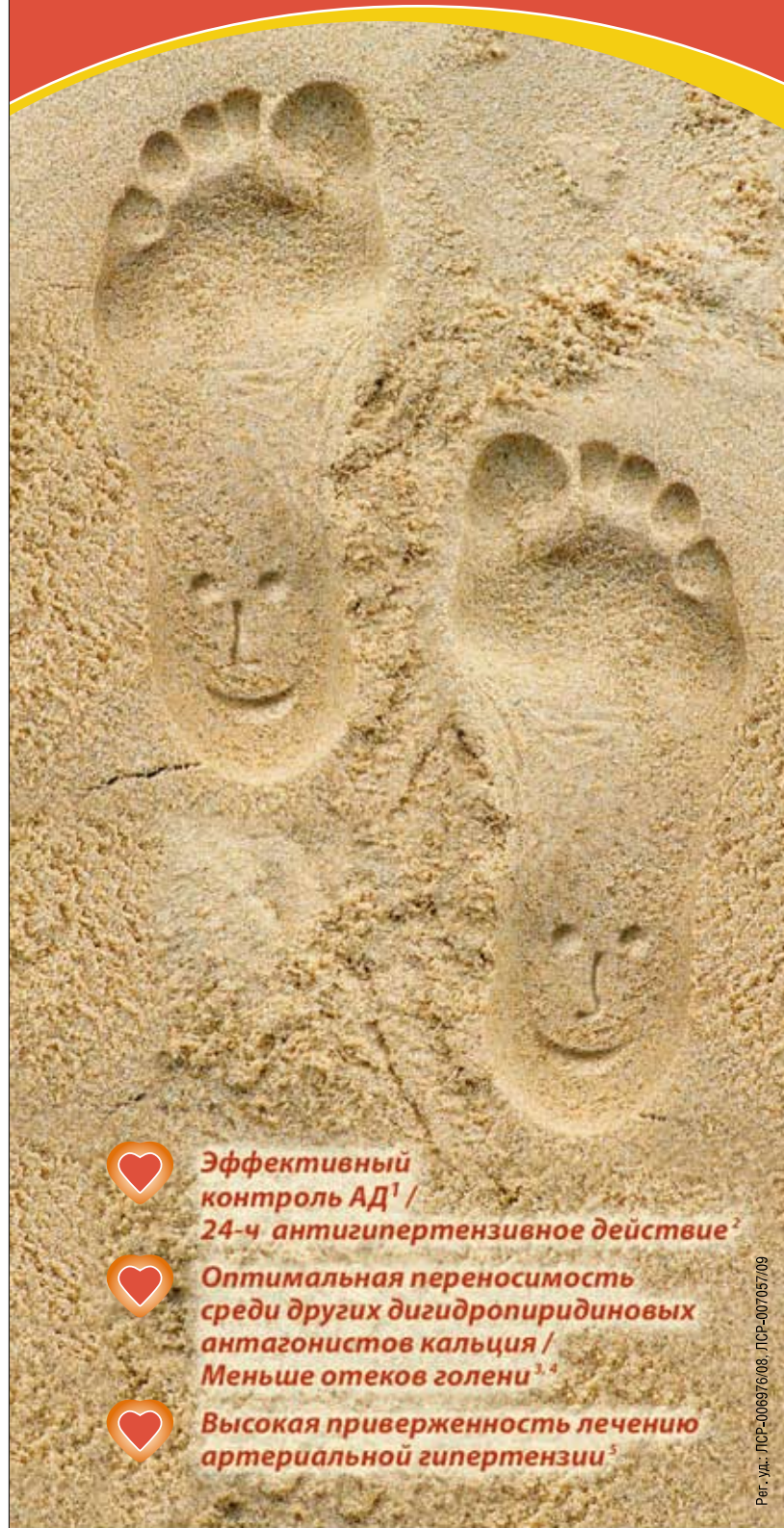
Под МАУ в настоящее время понимают уровень экскреции альбумина с мочой в пределах от 30 до 300 мг/сут (или от 20 до 200 мкг/мин). В европейских странах для определения потерь белка с мочой нередко используют отношение альбумин/креатинин в моче; о МАУ свидетельствует показатель 2,5–30 мг/ммоль у мужчин и 3,5–30 мг/ммоль у женщин (нижний предел этого отношения у женщин связан с более низкой экскрецией креатинина).

С целью определения содержания альбуминов используют 4 временных интервала сбора мочи: 24 ч; 1-я утренняя порция; моча, собранная утром за 4 ч; моча, собранная за ночное время (за 8–12 ч). Концентрация белка в производных пробах мочи – грубый показатель скорости экскреции белка.

Сбор образца мочи за определенное время неудобен и может быть сопряжен с ошибками; таким образом, изменение отношения белок/креатинин или альбумин/креатинин в нефиксированном по времени произвольном образце мочи является альтернативным методом количественной оценки протеинурии. Соотношения белок/креатинин и альбумин/креатинин в моче позволяют точно оценить экскрецию белков и альбумина с мочой и не подвержены влиянию гидратации. Предпочтительно использовать 1-ю утреннюю порцию мочи, учитывая ее лучшую корреляцию с 24-часовой экскрецией белка.

Определение альбумина в моче дешевле, чем подсчет соотношения альбумин/креатинин, однако в первом случае чаще встречаются ложноположительные и ложноотрицательные результаты, что зависит от степени концентрации растворенных в моче веществ (например, возможны ложноотрицательные результаты при повышенной гидратации и ложноположительные – при обезвоживании).

Современные высокочувствительные и специфичные методы определения альбумина в моче основаны на иммунохимической реакции между антителами к человеческому альбумину и альбумином. Сравнение методик показало,



Эффективный контроль АД¹ / 24-ч антигипертензивное действие²



Оптимальная переносимость среди других дигидропиридиновых антагонистов кальция / Меньше отеков голени^{3,4}



Высокая приверженность лечению артериальной гипертензии⁵

Эталон приверженности лечению артериальной гипертензии

¹ Cafiero M et al, J Cardiovasc Pharmacol 29 (2), S:45–49 (1997)
² De Giorgio LA et al, Curr Ther Res, 60, S:511–520 (1999)
³ Lund-Johansen P et al, J Hypertens 21 (5), S:1003–1010 (2003)
⁴ Borghi C et al, Blood Pressure 12 (1), S:14–21 (2003)
⁵ Barrios V et al, Int J Clin Pract 62 (5), S:723–728 (2008)

что все они обладают сравнимыми точностью, чувствительностью и диапазоном концентраций.

В качестве **скринингового метода** выявления МАУ применяют специальные тест-полоски – например, Micro-Bumin-test (с пределом чувствительности >40 мг/л), Albu-Sure-test (с пределом чувствительности >20 мг/л), Micral-Test и абсорбирующие таблетки Micro-Bumintest.

При положительном результате этих тест-полосок необходимо подтвердить наличие МАУ с помощью количественных или полуколичественных методов определения экскреции альбуминов с мочой. Т. Zelmanovits и соавт. показали, что чувствительность и специфичность различных скрининговых методов определения МАУ примерно одинаковая [10].

В основу **полуколичественного определения** небольших количеств альбумина в моче при использовании тест-полоски Micral-Test положен иммунохроматографический метод с использованием антител к альбумину, меченных ферментом галактозидазой. В разработанных позднее тест-полосках Micral-Test компания Roche предложила использовать антитела к альбумину, меченные коллоидным золотом.

При смачивании тест-полоски мочой в микрообъеме жидкости в реакционной зоне протекают следующие реакции:

- иммунохимическая – между молекулами альбумина исследуемого образца мочи и антителами к альбумину, конъюгированными с коллоидным золотом (АТ-Г), образуя комплекс антиген–антитело;
- хроматографическая реакция; предназначена для выведения из реакции избытка антител к альбумину, меченных коллоидным золотом. Избыток конъюгата связывается иммобилизованным человеческим альбумином;
- накопление окрашенного продукта реакции; при накоплении комплекса антитела–золото–альбумин мочи (красного цвета) степень окрашивания аналитической зоны зависит от концентрации альбумина в исследуемом образце.

Сравнение окраски индикаторной зоны полоски с цветовой шкалой позволяет оценить содержание альбумина в моче в пределах от 0 до 100 мг/л с интервалами 10, 20, 50 и 100 мг/л при использовании тест-полосок URS (Urine Reagent Strips)-1 P (США). Возможны 6 вариантов при определении альбуминурии тест-полосками: 1) альбумин в моче не определяется; 2) следы альбуминов (~150 мг/л); 3) 300 мг/л; 4) 1000 мг/л; 5) 2000 мг/л; 6) >2000 мг/л. По данным URS-1 P-теста, за МАУ принимают экскрецию альбуминов с мочой не более 300 мг/л, а за макроальбуминурию – не более 1000 мг/л. Чувствительность и специфичность URS-1 P-теста превышают 90%.

Обязательное условие при использовании данных тест-полосок – точное соблюдение временных интервалов, указанных изготовителем. Уменьшение времени контакта полоски с мочой или времени инкубации приводит к ложноотрицательным результатам.

Количественная оценка МАУ основана на иммунологической реакции: радиоиммунологический анализ, иммуноферментный анализ (ИФА), радиальная иммунодиффузия, иммунотурбидиметрия и лазерная нефелометрия.

Прямой иммунотурбидиметрический метод основан на реакции человеческого альбумина со специфическим антителом, при которой происходит быстрая

преципитация иммунокомплексов в присутствии этиленгликоля. Если имеется значительный избыток антигена, преципитат вызывает турбидность (поглощение света), степень которой зависит от концентрации альбумина в исследуемом образце (турбидность определяют фотометрически при длине световой волны 340 нм). Обязательным условием является предварительное центрифугирование образцов, так как любое загрязнение мочи приводит к ложноположительным результатам. Для определения содержания альбумина в исследуемом образце строят калибровочную кривую с применением набора калибраторов (непосредственно графически либо с помощью специальной компьютерной программы). Содержание альбумина, определенное во 2-й после утренней 3-часовой порции мочи, умножают на 8, чтобы судить о содержании альбумина в суточной моче. Норма экскреции альбумина при использовании данного метода составляет 25 мг/сут, а минимальная определяемая его концентрация – 5 мг/л. Чувствительность и специфичность иммунотурбидиметрического метода приближаются к 100%.

При **ИФА** используют различные варианты гетерогенного ИФА, различающиеся по материалу твердой фазы, способу крепления к ней антител, последовательности добавления реагентов, способам отмывки твердой фазы, источнику фермента в конъюгате, типу субстрата, способу выражения результатов анализа. На 1-й стадии присутствующий в реакционной среде одновременно связанный и не связанный с ферментной меткой альбумин вступает в конкурентное взаимодействие с иммобилизованными на стенках 96-луночного планшета антителами к альбумину. Не связавшиеся компоненты удаляют путем промывки, после чего в лунки вносят субстрат и проводят индикаторную ферментативную реакцию. Ферментативная активность адсорбированного на твердой фазе специфического комплекса обратно пропорциональна концентрации немеченного альбумина во внесенном в лунку объеме мочи. Разработан метод определения альбумина в моче, в котором вместо антиальбуминовых антител использован альбуминовый рецептор, полученный генно-инженерным методом. При данном методе альбумин, содержащийся в анализируемом образце мочи, конкурирует с альбумином, меченным пероксидазой, за альбуминовый рецептор, иммобилизованный на внутренней поверхности лунок стандартного 96-луночного полистиролового планшета. Образовавшийся комплекс альбумин–альбуминсвязывающий рецептор выявляют с помощью ферментативной реакции, в которой пероксидаза реагирует с перекисью водорода в присутствии хромогена тетраметилбензидина. Интенсивность развивающейся в процессе реакции окраски обратно пропорциональна концентрации альбумина в исследуемом образце.

В основе **радиоиммунного метода** лежит реакция между молекулами альбумина и молекулами альбумина, меченного ¹²⁵I, с антителами к альбумину, фиксированными на стенках пробирки. Определение проводят в присутствии избытка антигена. Разделение связанного и не связанного с антителами альбумина проводят с использованием метода двойных антител. Содержание альбумина в образце определяют по калибровочному графику. Метод является чувствительным и относительно недорогим. В связи с тем что реактивы имеют ограниченный срок годности из-за относительно короткого периода полураспада ¹²⁵I, метод в настоящее время используется редко.

Метод *радиальной иммунодиффузии* – наиболее простой, доступный и относительно недорогой. В его основе лежит реакция между альбумином и антиальбуминовыми антителами, протекающая в толще агарового или агарозного геля. Антиальбуминовые антитела заключают в агаровый гель, в котором формируют лунки для внесения исследуемых образцов мочи и калибровочных растворов. Молекулы альбумина диффундируют в гель. При этом образуются комплексы антитело–антиген в виде колец разного диаметра (в зависимости от концентрации альбумина в образце). Эти комплексы фиксируют, окрашивают, измеряют диаметр кольца и сравнивают с размерами колец, образующихся при постановке в тех же условиях реакции с растворами альбумина с известной концентрацией. Маловероятно, что данное исследование получит широкое распространение, поскольку для его проведения необходимы длительный инкубационный период и высокая квалификация персонала.

Концентрацию альбумина в моче по содержанию в ней креатинина определяют, если нет возможности использовать иммунотурбидиметрический метод. Уровень креатинина в моче определяют известными методами. Содержание альбумина рассчитывают по формуле:

$$МАУа = (Са/Ск \times 5,65) / 1000,$$

где *МАУа* – экскреция альбумина (в мкг на 1 мг креатинина), *Са* – концентрация альбумина (в мг/л), *Ск* – концентрация креатинина (в мкмоль/л), *5,65* и *1000* – переводные коэффициенты (норма – до 40 мкг/мг).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) является наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек. СКФ можно измерять с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитывать по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С).

Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, просты в применении и валидированы. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта–Голта (Cockcroft–Gault) и формула, полученная в исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease Study) [11].

В Интернете представлены удобные в использовании электронные калькуляторы расчета СКФ (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm, http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm).

Формула Кокрофта–Голта (мл/мин)

$$СКФ = \frac{88 \cdot (140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сывотки, мкмоль/л}}$$

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст, годы}) \cdot \text{масса тела, кг}}{72 \cdot \text{Кр сывотки, мг/дл}}$$

для женщин результат умножают на 0,85.

Формула MDRD (мл/мин/1,73 м²)

$$СКФ = 186 \cdot (\text{Кр сывотки, мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, годы})^{-0,203}$$

для женщин результат умножают на 0,742;

для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210

Основным недостатком является недостаточная точность расчета СКФ по формуле MDRD у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количество пациентов с ХБП. Формула Кокрофта–Голта была разработана для оценки клиренса Кр, а не для СКФ. Клиренс Кр завышает СКФ; следовательно, формулы, оценивающие клиренс Кр, завышают значения СКФ при измерении истинного значения Кр. С учетом того что формула была разработана в группе мужчин, для женщин предложен корректирующий коэффициент. В исследовании MDRD, оценившем формулу Кокрофта–Голта в одной лаборатории, эта формула завышала показатель СКФ на 23%, а также клиренс Кр при уровне <60 мл/мин. Обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр.

Самыми значимыми патологиями, обуславливающими нарушение экскреции белка с мочой, являются АГ и СД; именно эти заболевания наиболее опасны для поражения почек как органов-мишеней. В связи с этим особую тревогу вызывают высокая распространенность как АГ, так и СД, а также плохой контроль АД и гликемии у данной категории больных в целом в популяции.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно отчету American Heart Association за 2008 г. [12], у каждого 3-го взрослого человека отмечается повышенное АД. При этом приблизительно у 30–40% больных АГ наблюдается МАУ, вероятность наличия которой определяется продолжительностью и степенью тяжести гипертензии (Vramlage P. et al. [13]). Другие авторы указывают на еще более высокую распространенность МАУ у больных АГ (до 72%); по всей видимости, это зависит от длительности и тяжести АГ, а также от наличия сопутствующих заболеваний и других факторов риска. Особенно высок риск поражения почек при плохом контроле АД (например, при АГ, резистентной к лечению, или вследствие других причин). Об этом свидетельствует недавно завершённое масштабное международное исследование i-SEARCH (2007), в котором участвовали около 22 тыс. больных из 1750 центров. Согласно предварительным результатам исследования, МАУ выявлена у большинства пациентов с АГ (53–71%), при этом самая высокая экскреция белка с мочой зарегистрирована при неконтролируемой АГ [14].

Причины МАУ при гипертонической болезни различны. Нередко МАУ возникает в результате повышения гидростатического давления в клубочках, прямо связанного с величиной АД. Однако при длительном повышении гидростатического давления в капиллярах клубочков развиваются не только функциональные нарушения, но и морфологические изменения: поражения эпителия и субэпителиальной области, повышение содержания мезангиального матрикса. В дальнейшем возникает нефросклероз, поражающий паренхиму почек [15].

Группа исследователей проекта HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) убедительно показала, что МАУ строго ассоциирована с риском развития клинических проявлений ИБС, смертью и развитием сердечной недостаточности. Это подтверждает гипотезу о МАУ как о раннем маркере повреждения артерий и факторе, отражающем наличие общего поражения сосудов [16]. Современные данные

убедительно демонстрируют, что МАУ служит не только маркером вовлечения в патологический процесс почек [17], но и точно отражает степень как генерализованного поражения микрососудов, так и суммарного риска [6, 17, 18]. Об этом свидетельствует тесная положительная зависимость МАУ от поражения основных органов-мишеней при АГ [16, 19]. Риск возникновения инсульта у больного с повышенным АД в отсутствие МАУ составляет 4,9%, при присоединении МАУ этот показатель увеличивается до 7,3%, при развитии гипертрофии левого желудочка – с 13,8 до 24%, а ИБС – с 22,4 до 31% [20].

Симптоматическое лечение МАУ неэффективно и бессмысленно, так как потери белка с мочой незначительны и не ведут непосредственно к каким-либо осложнениям. Поэтому все терапевтические мероприятия должны быть направлены на борьбу с прогрессированием основного заболевания (а при возможности – и на достижение его регресса).

В ряде длительных исследований показано, что наиболее широко используемые при АГ антигипертензивные препараты (диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, прямые вазодилататоры и др.), эффективно снижая АД, способны предупреждать развитие мозгового инсульта и острого инфаркта миокарда, однако не оказывают достаточного ренопротективного действия, а следовательно, не в одинаковой мере полезны при лечении больных ГБ с поражением почек. Так, по данным крупномасштабных исследований, снижение диастолического АД на 10% от исходного уменьшает риск инсульта на $48 \pm 2\%$ и риск ИБС – на $33 \pm 3\%$. Однако по непонятным причинам такое эффективное лечение не влияет на частоту развития почечной недостаточности [21, 22]. Возможно, отсутствие ренопротективного действия у гидрофильных антагонистов кальция объясняется их характерной особенностью расширять только приносящую артерию почек, что может усиливать капиллярное давление клубочков с последующим изменением их структуры.

Исключением являются антагонисты кальция III поколения, способные расширять не только приносящую, но и выносящую артерию почек, что сохраняет структуру клубочков. Так, лерканидипин в 2 многоцентровых исследованиях (ZAFRA и DIAL) доказал свои ренопротективные свойства, достоверно уменьшая МАУ [23, 24]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований и клинических наблюдений дали основание думать, что ренопротективное действие более выражено у ИАПФ и препаратов группы антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА), чем у других антигипертензивных препаратов. Назначение препаратов одной из этих групп считается патогенетически обоснованным.

Важную роль в прогрессировании поражения почек до стадии ТПН играет активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы (РААС), основным эффекторным пептидом которой является ангиотензин II (АТ II). Воздействие АТ II на ангиотензиновые рецепторы I-го типа (АТ I) стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название «ремоделирование органов и тканей» [25]. В почках хроническая активация локальной РААС приводит к повышенному образованию АТ II, что сопровождается гипертрофией и пролиферацией мезангиальных, интерстициальных и других клеток паренхимы почек, усилением миграции макрофагов/моноцитов и повышенным синтезом коллагена, фибронектина

и других компонентов внеклеточного матрикса [26]. Хроническая активация локальной РААС с увеличением продукции АТ II и альдостерона сопровождается клубочковой гипертензией и последующей их гибелью со снижением фильтрационной и азотовыделительной функций почек. В результате происходит снижение диуреза и развивается ХПН.

Естественным с точки зрения патогенеза выглядит поиск лекарственных препаратов, снижающих синтез АТ II либо блокирующих точку его приложения (ангиотензиновые рецепторы). Сегодня в арсенале кардиологов есть 2 группы препаратов, соответствующих данным требованиям. Это прекрасно зарекомендовавшие себя ИАПФ и АРА. Уменьшая образование АТ II и блокируя его действие на рецепторы, ИАПФ и АРА ослабляют не только внутрипочечные гемодинамические, но и пролиферативные эффекты АТ II. Следовательно, с точки зрения патогенетических аспектов действия этих 2 групп препаратов можно рассчитывать не только на быстрые гипотензивный и диуретический эффекты при блокаде плазменной РААС, но и на органопротективные их свойства, которые могут проявляться при длительном применении этих препаратов и связаны с блокадой РААС на тканевом уровне [27–29].

Таким образом, ИАПФ и АРА не только являются эффективными антигипертензивными средствами, но также благоприятно влияют на внутрипочечную гемодинамику. При длительном применении они позитивно воздействуют на 2 основных фактора прогрессирования почечной патологии до стадии ТПН – внутриклубочковую гипертензию и тубулоинтерстициальный фиброз.

Они ослабляют вазоконстрикторное влияние АТ II на эфферентные (выносящие) артериолы почечных клубочков, что ведет к увеличению почечного плазмотока и снижению повышенного внутриклубочкового давления. Кроме того, уменьшая проницаемость стенки клубочковых капилляров, ИАПФ и АРА способствуют снижению экскреции альбуминов с мочой. Они уменьшают реабсорбцию натрия и воды в проксимальных почечных канальцах. Снижая секрецию альдостерона, эти препараты косвенным образом уменьшают реабсорбцию натрия в обмен на ионы калия в дистальных почечных канальцах [30].

Помимо АГ, МАУ тесно связана с СД, заболеваемость которым постоянно возрастает во всем мире. Распространенность МАУ у больных СД примерно такая же, как при АГ: по данным разных исследователей, она встречается у 10–40% больных СД1 и у 15–40% больных СД2. По результатам недавно завершеного обсервационного исследования [29] с общим числом участников более 39 тыс., распространенность МАУ при СД составляла около 33%, несколько возрастая на фоне сопутствующей АГ (до 35%), а также при наличии макро- и (или) микрососудистых осложнений (до 38–39%). При этом риск развития МАУ возрастал с увеличением длительности заболевания. В известном британском исследовании [31] UKPDS МАУ установлена у 12% больных с впервые выявленным СД2 и почти у 30% пациентов с длительностью заболевания >12 лет. По приблизительным подсчетам, частота новых случаев МАУ у больных СД колеблется от 1 до 3% в год. Пациентов с МАУ при наличии СД независимо от его типа необходимо более часто и тщательно обследовать на наличие дистальной нейропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний,

а также дислипидемии, поскольку у них риск развития таких осложнений особенно высок [32–38].

В исследовании «Контроль диабета и осложнений» (Diabetes Control and Complications Trial Research Group – DCCT) показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови позволяет снизить частоту возникновения МАУ. Обычно контроль СД у пациентов с МАУ хуже, чем у больных с нормальной экскрецией альбумина. Необходимо также учитывать образ жизни и возможность приступов гипогликемии. Некоторые исследовательские группы предлагают принять в качестве желаемого уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), равный 7–7,5% (нормальное содержание HbA_{1c} составляет 5,5%), однако достичь этого нелегко, и необходимо, помимо жесткого контроля уровня глюкозы, пробовать другие виды вмешательства [39].

Кроме того, МАУ ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска – ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дисфункцией ЛЖ, повышенным уровнем С-реактивного белка, дислипидемией. К немодифицируемым факторам риска МАУ относятся мужской пол и пожилой возраст [3]. При сочетании различных факторов риска, особенно на фоне АГ и/или СД, вероятность нарушения функции почек еще больше возрастает. Так, P. Valensi и соавт. [40] при изучении распространенности МАУ у больных, страдающих ожирением (при отсутствии СД и патологии почек) [40], показали, что суточная экскреция альбумина у таких пациентов в среднем гораздо выше, чем у людей с нормальной массой тела. И если у больных с ожирением МАУ встречалась в 12,1% случаев, то при сочетании ожирения с АГ она возраслась до 19,2%.

В целом у больных с сочетанием АГ и СД лечение должно быть направлено на достижение уровня АД 120–130/80–85 мм рт. ст., особенно у молодых пациентов. Однако пока нет четких данных, которые были бы получены в результате длительного исследования и позволили бы определить точную цель. Наличие J-образной зависимости (более высокая частота осложнений при более низком АД) не доказано для больных СД. МАУ должна быть по крайней мере стабилизирована, а лучше – снижаться на 20–30% в год. Во время лечения необходимо мониторировать АД и МАУ каждые 1–3 мес. Желательно также мониторировать уровень в сыворотке креатинина и калия, особенно во время лечения ИАПФ. Однако содержание калия в сыворотке редко повышается настолько, чтобы вызывать тревогу, но если это все же происходит, можно назначить диуретики в небольших дозах [41].

В любом случае при лечении основного заболевания, сопровождающегося МАУ, следует учитывать, что многие лекарственные средства обладают нефротоксическими свойствами, в связи с чем их применение при наличии МАУ может быть ограничено. Это относится также к сопутствующим (в том числе и острым) заболеваниям и патологическим состояниям. Поскольку нефротоксичность присуща многим широко распространенным препаратам, в том числе сульфаниламидам, антибиотикам и противоопухолевым средствам, при необходимости дополнительной терапии

в каждом случае следует убедиться в том, что назначаемый препарат не окажет отрицательного влияния на почки. Проблема нефротоксичности особенно актуальна в лечении больных, у которых МАУ выявляют на фоне аутоиммунных заболеваний, поскольку на почки таких больных могут отрицательно влиять даже те лекарственные средства, которые при других заболеваниях не проявляют нефротоксических свойств.

Отметим также, что в случае симптоматической АГ, обусловленной заболеваниями почек (хронический диффузный гломерулонефрит, хронический пиелонефрит), необходимо особенно осторожно назначать препараты, нефротоксичность которых в других обстоятельствах минимальна.

Все это свидетельствует о том, что вопрос о соотношении антигипертензивного, ренопротективного и нефротоксического действия лекарственных средств, применяемых для лечения основного заболевания, сопровождающегося МАУ, требует дальнейшего изучения.

Динамика уровня МАУ может служить одним из критериев эффективности лечения того или иного патологического состояния. Так, при АГ снижение АД при одновременном уменьшении МАУ расценивают как более надежный показатель эффективности терапии, чем снижение каждого из этих показателей в отдельности. То же относится к СД: нормализация уровня сахара в крови и одновременное снижение МАУ свидетельствуют о высокой эффективности терапии, тогда как положительная динамика каждого из этих показателей в отдельности может быть временной и случайной.

Таким образом, многочисленные данные литературы о роли МАУ как маркера риска повреждения почек, а также наш собственный опыт дают основание считать, что систематическое измерение этого показателя позволяет получить ценную информацию о тяжести течения того или иного патологического состояния. В связи с этим представляется целесообразным более широкое использование определения уровня МАУ, особенно в кардиологической, нефрологической и эндокринологической практике.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть необходимость проведения скрининга МАУ. С учетом огромной распространенности, социального и медицинского значения сердечно-сосудистых заболеваний и СД и связанных с ними осложнений в целом для общества раннее выявление МАУ, одного из наиболее важных предикторов кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, поможет существенно облегчить нагрузку на здравоохранение.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

MICROALBUMINURIA: CLINICAL VALUE

A. Litvin, MD

The pathogenesis and clinical value of microalbuminuria (MAU) are considered; particular emphasis is laid on the current laboratory diagnosis and monitoring of MAU and its value as an indicator of the progression of diabetes mellitus and arterial hypertension. Ways to correct renal disorders accompanied by MAU are given.

Key words: review, microalbuminuria, arterial hypertension, diabetes mellitus, treatment.

КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

И. Дороженок, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: idoro@bk.ru

Для лечения психических расстройств с помощью психотерапии в условиях соматического стационара и при амбулаторном наблюдении рекомендованы современные эффективные и безопасные препараты 1-го ряда, дифференцированно назначаемые при соматоформных, аффективных и тревожных расстройствах.

Ключевые слова: психосоматика, психотерапия, анксиолитики, Афобазол, тревожные расстройства, соматоформные расстройства, нозогенные реакции.

В клинической практике врачи ежедневно встречаются со случаями аффективных, невротических (конверсионно-ядиссоциативных, тревожных, обсессивно-компульсивных, астенических) расстройств, соматоформной психической патологии (преимущественно с тревожно-фобическими, сенсо-ипохондрическими, алгическими симптомокомплексами), а также психогенными (нозогенными) реакциями¹ на наличие соматического заболевания. То есть речь идет о широком спектре психических расстройств, накапливающихся в общемедицинской сети (рис. 1).

Психическая патология в общемедицинской сети представлена в рамках психосоматического континуума (рис. 2), на одном полюсе которого располагаются психические расстройства, реализующиеся в соматической сфере, на другом — нозогении и «психосоматические» заболевания [4].

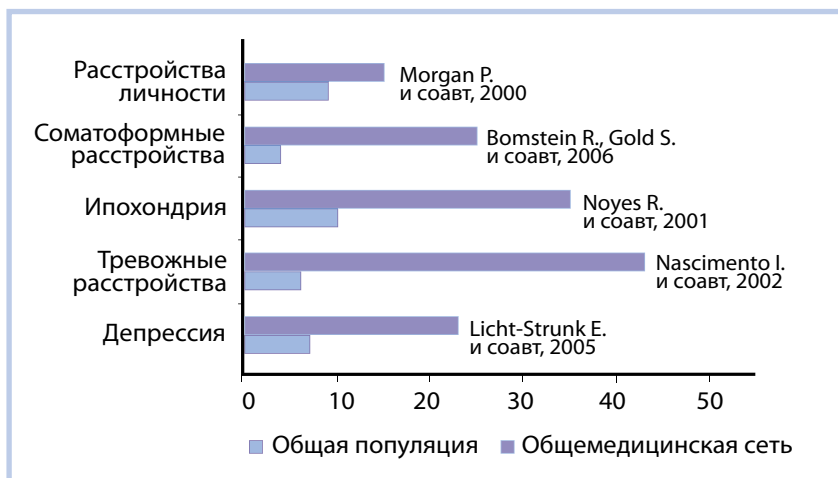


Рис. 1. Распространенность психических расстройств в популяции и общемедицинской сети

¹Нозогенные (психогенные) реакции обусловлены психотравмирующим воздействием соматического заболевания, связанным с субъективно тяжелыми проявлениями болезни, распространенными среди населения представлениями об опасности диагноза, ограничениями, налагаемыми соматическим страданием на бытовую и профессиональную деятельность. — *Примеч. автора.*

Органные невроты — один из вариантов психосоматической патологии, структуру которой определяют функциональные расстройства внутренних органов (систем) при участии пограничной психической и субклинической соматической патологии (рис. 3). Клинические проявления органных невротозов отличаются значительным полиморфизмом. В случаях с относительно изолированными нарушениями функций того или иного органа или системы выделяют отдельные варианты невротозов — кардионевроз (синдром Да Коста — СДК), дыхательный невроз (синдром гипервентиляции), невроз раздраженного пищевода, раздраженного желудка (гастроневроз), раздраженной кишки (неязвенная диспепсия), раздраженной толстой кишки (СРТК/СРК), невроз раздраженного мочевого пузыря и т.д. Наиболее распространенные варианты органных невротозов — кардионевроз, гипервентиляционный синдром (СГВ), СРТК, психогенный зуд (кожный органный невроз).

Симптоматика кардионевроза включает довольно длительные (не менее 1 мес) кардиалгии, ощущение усиленного сердцебиения, изменения ритма сердечных сокращений (преимущественно суправентрикулярные формы тахикардии и экстрасистолии). Гипервентиляционный синдром определяется пароксизмальными состояниями «удушья» (с ощущением неполноты вдоха, недостаточного прохождения воздуха через дыхательные пути), сочетающимися с симптомами тревоги. Дыхательные расстройства отличаются полиморфизмом: диспноэ с ощущением неполноты вдоха, чувством нехватки воздуха с желанием «наполнить легкие кислородом», пароксизмальным поперхиванием и зевотой. Основными проявлениями СРТК являются нарушения моторной функции толстой кишки и абдоминалгии. Нарушения моторики толстой кишки проявляются изменениями стула. Примерно у половины пациентов выявляется запор, а диарея и смешанные варианты (пережающая диарея и запор) распределяются примерно поровну. Вторым ведущим клиническим признаком СРТК является болевой синдром — абдоминалгии, обостряющиеся на фоне позывов на дефекацию и редуцирующиеся (полностью или частично) непосредственно после дефекации.

Сенсоипохондрия (кожный органный невроз) характеризуется рядом особенностей:

- функциональный зуд в отсутствие кожных высыпаний (в том числе артефактных «невротических эксфолиаций»);
- вариабельность субъективных характеристик зуда: «болезненное покалывание, будто от множества иголок», «покусывание», «ползание мурашек», «болезненные проколы, как при комарином укусе»;
- изменчивость, локализация и интенсивность зуда;
- ипохондрические опасения и нозофобии, а также диагностическая активность, ассоциированные с ключевым симптомом — зудом;
- преходящие проявления «псевдоаллергии» по типу вегетативной дисфункции: «нестойкая эритема, транзиторная уртикарная сыпь»;