

Д.Д. Иванов, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрой нефрологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Микроальбуминурия: акцент на первичной профилактике

**С**огласно существующим руководствам микроальбуминурия определяется как уровень экскреции альбумина с мочой от 30 до 300 мг/сут или 20-200 мкг/мин. Как правило, альбуминурия выявляется с помощью тест-полосок с последующей верификацией на анализаторе мочи.



Д.Д. Иванов

**?** Каков механизм появления альбуминов в моче?

Традиционно микроальбуминурия рассматривается как симптом сердечно-сосудистой патологии или поражения почек. Действительно, в зависимости от начального ведущего механизма появления микроальбуминурии следует говорить о клубочковой гиперфилтрации (диабетическая или хроническая болезнь почек) либо об эндотелиальной дисфункции (сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз).

Сужение выносящей артериолы в результате прямого воздействия на эндотелий или гиперактивности симпатической системы приводит к повышению внутригломерулярного давления. Как следствие, развивается повышенная фильтрация (гиперфилтрация) – и увеличение поступления альбуминов в канальцах нефрона при формировании вторичной мочи имеет определенный порог. При его превышении альбумины появляются в моче как следствие увеличенной профильтрованной фракции и ограниченной возможности реабсорбции. Вероятно, какой-то уровень увеличения профильтровавшихся альбуминов не обнаруживается в моче ввиду компенсации за счет повышенной реабсорбции, т. е. нарушения возникают раньше, чем их можно задокументировать.

Второй основной механизм попадания альбуминов в мочу – непосредственное поражение эндотелия сосудов. В результате гломерулярный барьер становится проницаем

для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка – альбуминов. Учитывая, что почки – наиболее богатый артериолами орган в организме, системное поражение эндотелия будет проявляться в виде альбуминурии. Отсюда феномен, что наличие микроальбуминурии, как правило, коррелирует с признаками эндотелиальной дисфункции по результатам теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии. Отмечена также прямая взаимосвязь между наличием и выраженностью артериальной гипертензии (АГ) и микроальбуминурии. Повышение микроальбуминурии >4,8 мкг/мин обуславливает увеличение кардиоваскулярного риска, поэтому в настоящее время предлагается различать оптимальную микроальбуминурию (<10 мг/сут), нормомикроальбуминурию (10-20 мг/сут) и высокую нормальную микроальбуминурию (20-30 мг/сут). Вероятно, идеальным является минимальный уровень альбуминурии или ее отсутствие.

Таким образом, клубочковая гиперфилтрация и повреждение эндотелия сосудов (эндотелиальная дисфункция) являются основными механизмами развития микроальбуминурии. Однако в довольно короткие сроки генез микроальбуминурии становится смешанным, т. е. определение роли каждой из составляющих представляет большие трудности. Очевидно, более низкие уровни альбуминурии соответствуют более ранним стадиям заболеваний. По мере прогрессирования болезни частота выявления и выраженность альбуминурии возрастает. Оба механизма формирования микроальбуминурии (гиперфилтрация и эндотелиальная дисфункция) приводят к возрастанию ее уровня. Считается, что величина микроальбуминурии определяется верхней границей в 300 мг/сут. Вероятно, более высокие значения формируются и более сложными механизмами.

В последнее время для более корректной оценки микроальбуминурии клиницисты все чаще используют показатель соотношения альбумин/креатинин в моче: нарушения документируются в интервале 2,5-30 мг/г у лиц мужского пола и 3,5-30 мг/г – женского (у женщин более низкая экскреция креатинина в норме). Для проведения такого анализа применяются тест-полоски.

Таблица 1. Диабетическая болезнь почек

Стадии	Категория нефропатии	Характеристика протеинурии	Артериальное давление	Лечение
Стадия I	Гиперфункция/гипертрофия	Гломерулярная гиперфилтрация	Нормальное	БРА/ИАПФ?
Стадия II	Микроальбуминурия	30 - 300 мг/сут	Высокое нормальное	БРА/ИАПФ
Стадия III	Микроальбуминурия /начальная диабетическая нефропатия	300-500 мг/сут	Повышенное	+диуретик
Стадия IV	Микропротеинурия/ явная диабетическая нефропатия	> 500 мг/сут	Повышенное	+ моксонидин или лерканидипин
Стадия V	Хроническая почечная недостаточность			

Таблица 2.

Показатель	Механизм формирования	Распространенность	Скрининг	Риски	Медикаментозная коррекция
Микроальбуминурия	Гиперфилтрация в клубочке	30-40% при СД	Ежегодно при диабете (ADA, 2008)	Хроническая и диабетическая болезнь почек	ИАПФ/БРА/прямые ингибиторы ренина
Микроальбуминурия	Эндотелиальная дисфункция	30-71% при АГ	Всем пациентам с АГ (ESH/ESC, 2007)	ИБС, инфаркт миокарда, инсульт	БРА, ИАПФ, селективные β-блокаторы, низковольтные блокаторы кальциевых каналов

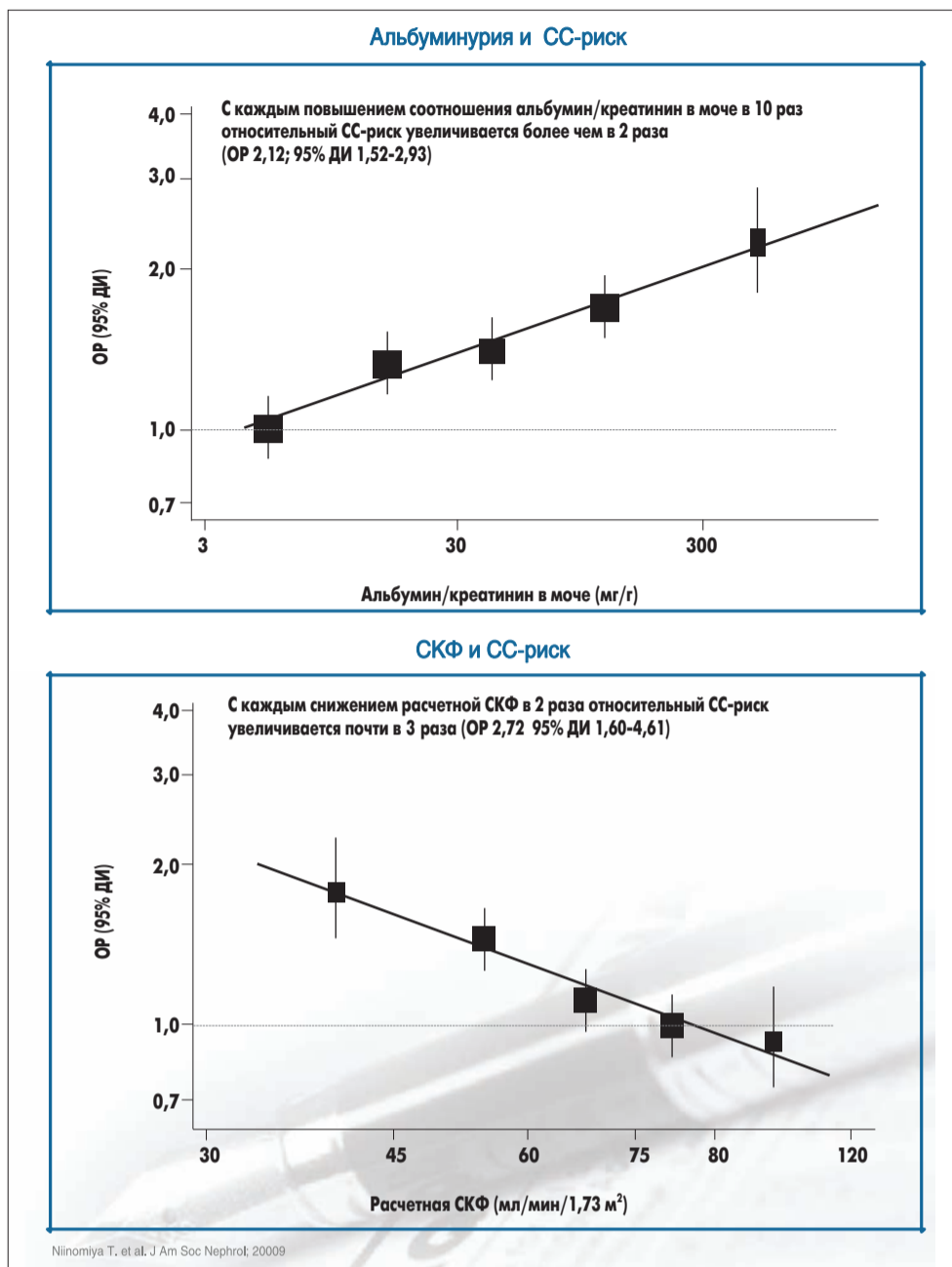


Рис. 1. Альбуминурия и снижение СКФ – предикторы развития СС-событий

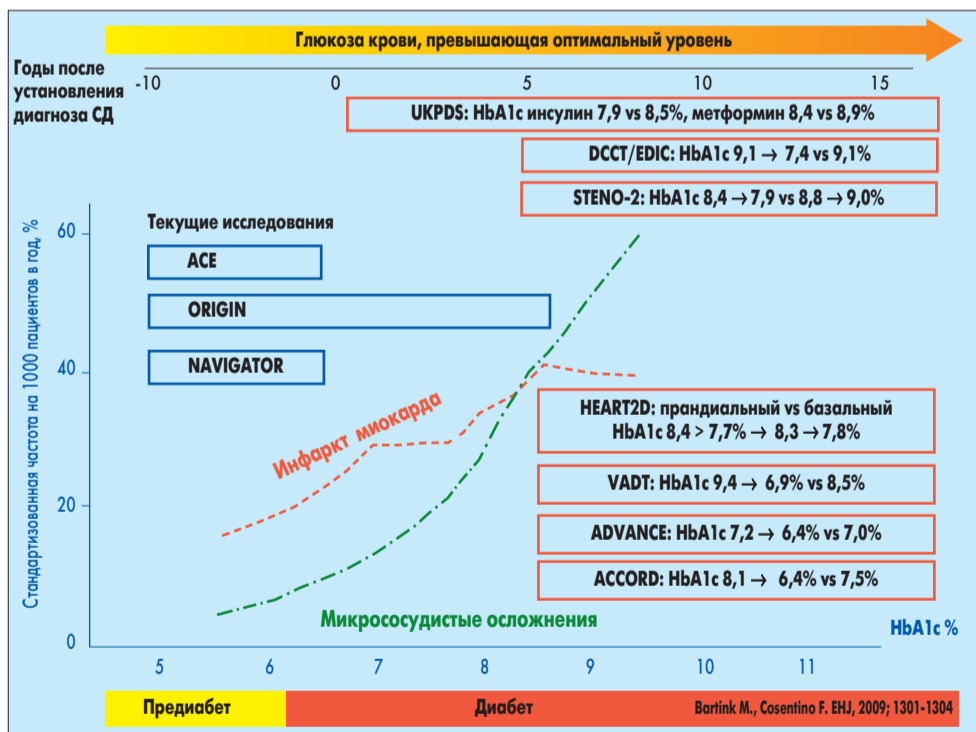


Рис. 2. Связь между СД и риском СС-осложнений



Рис. 3. Цель лечения на разных стадиях поражения почек

Как микроальбуминурия, так и сниженная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) являются самостоятельными независимыми факторами риска смерти пациентов. В анализе 14 исследований с участием 105 872 пациентов, проведенном L. Bagley (2010), было установлено, что оптимальная СКФ находится в пределах 75-105 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а кардиальный риск за пределами отмеченной СКФ экспоненциально возрастает при наличии любой микроальбуминурии. Эти данные согласуются с результатами других многочисленных исследований (рис. 1).

#### Кому следует проводить скрининг на микроальбуминурию?

Согласно руководству ESH/ESC (2007) скрининг необходим всем пациентам с АГ; по рекомендации ADA (2007-2010) – больным сахарным диабетом (СД): с момента установления СД 2 типа и через 5 лет после дебюта СД 1 типа. Таким образом, микроальбуминурия может стать важнейшей дополнительной характеристикой для индивидуализации терапии.

По мере возрастания микроальбуминурии – формирования макроальбуминурии (протеинурии) – увеличиваются риски, ведущим из которых является сердечно-сосудистых заболеваний, СД и болезней почек, сопровождающихся микроальбуминурией. Знание причины образования микроальбуминурии позволяет корректно подобрать терапию, опираясь на доказательную базу эффективности в лечении конкретного заболевания.

Наличие СД также приводит к увеличению частоты микроваскулярных нарушений на фоне микроальбуминурии, при этом повышение риска инфаркта миокарда имеет не такую очевидную тенденцию (рис. 2)

#### Когда следует корректировать микроальбуминурию?

Если обратиться к клинической модели диабетического поражения почек, то очевидно, что еще до ее появления, но уже при наличии гиперфильтрации (табл. 1).

Установить гиперфильтрацию можно по данным реносцинтиграфии (например, с <sup>99m</sup>Tc-DTPA) или пробы Реберга-Тареева. Расчетные формулы С-Г и MDRD не позволяют установить феномен гиперфильтрации. Таким образом, вероятно, лечение следует начинать еще до появления микроальбуминурии (вспомним, что нынешние границы микроальбуминурии можно считать завышенными); (рис. 3).

К настоящему времени блокаторы рецепторов ангиотензина II приобретают приоритет в стартовой монотерапии протеинурии. Доказательная база в предотвращении протеинурии наиболее убедительно сформирована для относительно нового для украинского рынка БРА олмесартана медоксомила (ROADMAP). Во вторичной профилактике лидируют лосартан (RENAAL), ирбесартан (IRMA-2) и телмисартан (TRANSCEND).

Безусловно, предотвращение появления новых случаев микроальбуминурии следует считать приоритетной задачей. В связи с этим интересны результаты исследования ROADMAP, в котором было показано, что олмесартан медоксомил по сравнению с плацебо не только достоверно снижал артериальное давление, но и снижал риск развития новых случаев микроальбуминурии на 23% (p=0,001). Последний эффект не зависел от выраженности антигипертензивного эффекта олмесартана, стандартно назначаемого в дозе 20-40 мг/сут.

Олмесартан медоксомил (Кардосал<sup>®</sup>, Berlin-Chemie) является новейшим лекарственным средством группы БРА. При проведении сравнительных исследований было обнаружено, что он обладает большей антигипертензивной эффективностью по сравнению с другими препаратами из той же группы. Олмесартан медоксомил можно сочетать с тиазидным диуретиком и/или блокатором кальциевых каналов для повышения его эффективности у пациентов, не отвечающих на монотерапию.

Крайне важно осознать, что именно снижение вероятности появления микропротеинурии является жизненноспасающей тактикой лечения. Доказательством тому являются

результаты исследования ADVANCE, в котором назначение комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом привело не только к уменьшению частоты новых случаев микроальбуминурии, но и к снижению общей смертности на 14% (p=0,025) и кардиоваскулярной смертности на 18% (p=0,027). В то же время в исследовании AVOID выраженное антипротеинурическое действие комбинации алискирен 300 мг + лосартана 100 мг при СД 2, АГ и альбуминурии в течение 6 мес не сопровождалось значимым влиянием на продолжительность жизни. Использование модели Маркова показало, что увеличение времени до терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН), продолжительности и качества жизни составило всего 0,1772; 0,1021 и 0,0967 года. Таким образом, предотвращение появления микроальбуминурии, очевидно, является наиболее актуальной задачей в лечении пациентов.

С практической точки зрения известно, что микроальбуминурия хорошо корректируется монотерапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/БРА.

Напротив, протеинурия >0,3 г/сут (>300 мг) требует более активной терапии с использованием комбинации БРА/ИАПФ + (диуретик, моксонидин, небиволол) (табл. 2).

Исходя из генеза микроальбуминурии, можно определить группы препаратов, эффективных в ее ликвидации либо замедлении прогрессирования перехода в протеинурию. Лечение предусматривает снижение кардиоваскулярного риска, маркером которого независимо от имеющейся нозологической формы заболевания является микроальбуминурия. В соответствии с механизмом ее формирования медикаментозные средства можно разделить на влияющие на процесс гиперфильтрации (ИАПФ, БРА, прямые ингибиторы ренина, симпатолитики и препараты с сопутствующим симпатолитическим действием, например, небиволол, блокаторы кальциевых каналов, действующие через низковольтные рецепторы) и влияющие на эндотелий (ИАПФ, БРА, β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, статины и фибраты). Низковольтные рецепторы расположены в выносящей артериоле, поэтому

блокаторы кальциевых каналов только определенной структуры могут снижать гиперфильтрацию. На Украинском рынке типичным представителем является лерканидипин с доказательной базой исследования ZAFRA. Возвращаясь к вышеупомянутому тезису о том, что микроальбуминурия в различные сроки от дебюта заболевания приобретает смешанный генез, наиболее эффективными следует считать ИАПФ/БРА и, возможно, ингибиторы ренина. Эти группы препаратов имеют прямой дозозависимый эффект. Следует отметить, что целесообразным является сочетание ИАПФ/БРА с тиазидоподобным диуретиком. У большинства пациентов с СД 2 типа при повышении систолического артериального давления >140 мм рт. ст. следует начинать антигипертензивную терапию с использованием фиксированных комбинаций, минуя этап монотерапии, для предупреждения развития микроальбуминурии и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы находится в редакции.

3

инновационный сартан  
**Кардосал<sup>®</sup>**  
Олмесартан

Непревзойденная  
эффективность в снижении АД

**Кардосал<sup>®</sup> 40 мг**  
Доза ренкина: олмесартану медоксомил  
28 таблеток, вкритых оболочкою

**Кардосал<sup>®</sup> 20 мг**  
Доза ренкина: олмесартану медоксомил  
28 таблеток, вкритых оболочкою

**Кардосал<sup>®</sup> 10 мг**  
Доза ренкина: олмесартану медоксомил  
28 таблеток, вкритых оболочкою

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

P.C. № UA/3433/01/01, № UA/3433/01/02, № UA/3433/01/03 от 26.06.07

Daiichi-Sankyo

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI