

© С.С.Туманян, А.Н.Рымашевский, С.В.Туманян, 2017
УДК [612.46 : 546.41]-053.32
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-48-52

С.С. Туманян¹, А.Н. Рымашевский¹, С.В. Туманян²

ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, ²кафедра анестезиологии и реаниматологии №1 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

S.S. Tumanyan¹, A.N. Rymashevsky¹, S.V. Tumanyan²

SOME PECULIARITIES OF KIDNEY DISORDERS IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND OBESITY

¹Department of Obstetrics and Gynecology №1, ²Department of Anesthesiology and Reanimatology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучение функциональных особенностей почек у женщин с алиментарным ожирением в условиях преэклампсии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включили 145 женщин с беременностью на сроке 37–40 недель. В 1-ю группу вошли 60 беременных с преэклампсией средней степени тяжести. Во 2-ю – 63 беременных с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением. Контрольная группа – 22 женщины с физиологически протекающей беременностью. Всем беременным определяли скорость клубочковой фильтрации, β_2 -микроглобулин в моче, изучали осморегулирующую функцию почек, коллоидно-онкотическое давление, а также содержание лептина. **РЕЗУЛЬТАТЫ** исследований показали, что у 79,4% женщин с преэклампсией средней степени тяжести зафиксировано нарушение функционального состояния почек. У 86,7% пациенток из этой группы выявляли достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза. У 93,7% женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением нарушения осмотической и метаболической функции почек были более выражены, чем в первой группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Сочетанные нарушения коллоидно-онкотического давления и синдрома «гипоперфузии», ведущие к трансформации осмотической и метаболической функции почек, являются причиной формирования почечной дисфункции у женщин с преэклампсией и ожирением, с вовлечением в патологический процесс адаптационных и регуляторных систем беременных.

Ключевые слова: преэклампсия, тубулярная и осморегулирующая функция почек, алиментарное ожирение, лептин.

ABSTRACT

THE AIM: to study the functional capacity of the kidneys in women with alimentary obesity under pre-eclampsia. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 145 pregnant women in a period of 37–40 weeks. The first group included 60 pregnant women with preeclampsia of moderate severity. In the second – 63 pregnant women with preeclampsia of moderate severity and alimentary obesity. Control group – 22 women with physiological pregnancy. All pregnant women have assessed the rate of glomerular filtration, β_2 -microglobulin in urine, studied the osmoregulating function of the kidneys, colloid-oncotic pressure, as well as the concentration of leptin. **RESULTS** of the studies showed that 79.4% of women with preeclampsia of moderate severity had a violation of the functional state of the kidneys. In 86.7% of patients from this group, there were quite pronounced violations of colloid-oncotic homeostasis. In 93.7% of women with preeclampsia of moderate severity and obesity, violations of osmotic and metabolic functions of the kidneys were more pronounced than in the first group. **CONCLUSION.** Combined disorders of colloid-oncotic pressure and the syndrome of “hypoperfusion” leading to the transformation of osmotic and metabolic functions of the kidneys are the cause of the renal dysfunction formation in women with preeclampsia and obesity, involving in the pathological process of adaptation and regulatory systems of pregnant women.

Keywords: pre-eclampsia, tubular and osmoregulatory function of the kidneys, alimentary obesity, leptin.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ) относится к числу особо серьезных осложнений беременности и является одной из ведущих причин материнской, а так-

же перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. До настоящего времени первопричина ПЭ остается объектом споров. Ведущие концепции ее патогенеза базируются на процессах неполноценного ремоделирования спиральных артерий с формированием эндотелиальной дисфункции, приводящих к органной недостаточности [1, 2].

Туманян С.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: (905) 454-48-45, E-mail: sst89@mail.ru

Частота ПЭ у женщин с алиментарным ожирением (АО) примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [3–6]. В настоящее время, по данным различных авторов, нарушение плацентации и дисбаланс между ангиогенезом и антиангиогенными факторами оказываются главными причинами, осложняющими течение ПЭ у женщин, страдающих АО [4, 5, 7].

Изучение функционального состояния почек у беременных, страдающих ПЭ и АО, вызывает все больший интерес. Почки являются эффекторными органами в системе водно-солевого обмена и осмотического гомеостаза, что делает их важным звеном в развитии ПЭ. Нарушения микроциркуляции, возникающие на фоне ПЭ, могут вызывать разнообразные неблагоприятные эффекты от обратимых функциональных до тяжелых органических изменений почек [8–10]. Немаловажную роль в развитии почечных осложнений у беременных с ожирением, осложненных ПЭ, играет лептин [11], резистентность к которому сопровождается его гиперпродукцией [12, 13]. Под ее влиянием активируется интратенальная экспрессия трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитах, что потенцирует процессы фиброобразования тканей почек [12, 13].

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности почек у женщин с алиментарным ожирением в условиях развившейся ПЭ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 145 беременных женщин на сроке гестации 37–40 нед. Из них 1-ю группу составили 60 беременных с ПЭ средней степени тяжести (ПЭССТ). 2-ю группу составили 63 беременных с ПЭ средней степени тяжести и алиментарным ожирением (ПЭССТ АО). Критериями включения были: отсутствие до настоящей беременности в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы. Во 2-ю группу включали беременных с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 . Критериями исключения из исследования служило наличие у обследуемых фоновых заболеваний, предполагающих к развитию ПЭ: патологических образований почек (пороков развития, в том числе врожденных, опухолей почек, мочекаменной болезни и проч.), наличие до беременности признаков хронической болезни почек.

Группы не отличались по основным антропометрическим показателям. Средний возраст пациен-

ток составил $30,6 \pm 0,5$ и $29,7 \pm 0,6$ года соответственно. Группа контроля представлена 22 женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли при помощи пробы Реберга–Тареева. Мочу собирали в виде двухчасовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации. О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 -микроглобулина мочи, определяемого с помощью стандартного набора фирмы «Orgentec» (Германия). Для оценки осморегулирующей функции почек определяли минутный диурез (V, мл/мин), осмолярность плазмы (Osm_{pl} ; мосм/кг H_2O) и мочи (Osm_u ; мосм/кг H_2O) с помощью осмометра «Vapro 5600» фирмы «Wescor, Inc» (США), с последующим расчётом концентрационного коэффициента (K_K), клиренса осмолярности ($Cosm$, мл/мин) и клиренса свободной воды (CH_2O , мл/мин). Коллоидно-онкотическое давление (КОД) крови оценивали по формуле:

$КОД = 0,521 \cdot ОБП - 11,4$, где ОБП – общий белок плазмы. Исследовали содержание лептина стандартным набором для иммуноферментного анализа «DRG» (Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA 10.0» («StatSoft Inc.», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 79,4% женщин с ПЭССТ было выявлено нарушение функционального состояния почек. У 86,7% пациенток из этой группы отмечались достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза. Зарегистрированное снижение КОД на 20,7% ($p < 0,05$), было обусловлено формированием у этой группы женщин внутрисосудистой гиповолемии (рисунок). Также было установлено понижение K_K на 20,5% ($p < 0,05$), происходящее за счет уменьшения Osm_{pl} на 18,3% ($p < 0,05$) и умеренного снижения Osm_{pl} .

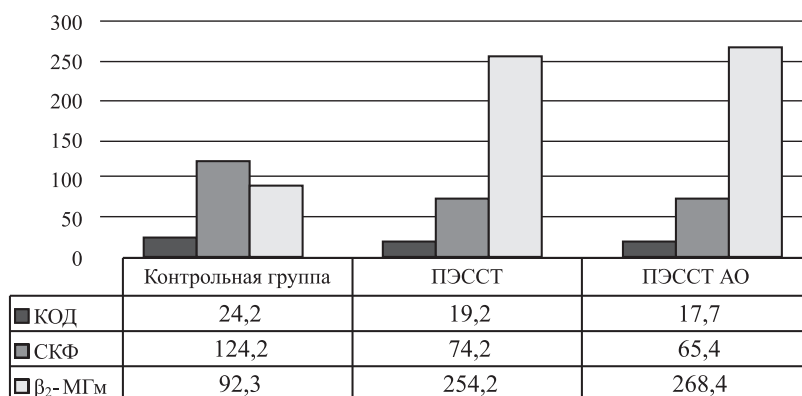


Рисунок. Некоторые показатели осморегулирующей и тубулярной функции почек у здоровых беременных и женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением. КОД – коллоидно-онкотическое давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; β₂-МГм – β₂-микроглобулин мочи.

Согласно полученным нами данным, зафиксировано понижение C_{osm} на 53,8% ($p < 0,05$), главным образом, за счет значительного понижения V на 46,1% ($p < 0,05$), указывая на задержку Na^{2+} в интерстициальном пространстве. Это заверялось и уменьшением C_{H_2O} на 61,5% ($p < 0,05$). При этом СКФ у женщин с ПЭССТ снижалась на 40,2% ($p < 0,05$). Об указанных изменениях свидетельствовало и существенное повышение экскреции β₂-МГм на 175,4% ($p < 0,05$), удостоверяя значимые нарушения тубулярной функции почек у этой группы беременных (см. рисунок). Все вышеуказанные изменения проходили на фоне увеличения концентрации лептина в плазме крови по сравнению с контрольной группой на 49,4% ($p < 0,05$), свидетельствуя о его влиянии на тубулярный аппарат у данной категории пациенток, что подтверждалось достаточно высокой корреляционной зависимостью между лептином и β₂-МГм ($r = 0,78$, $p < 0,05$).

В группе женщин с ПЭССТ АО нарушения осмотической и метаболической функции почек были отмечены в 93,7% случаев, причем они

были более выражены, чем у женщин без АО. Так, полученные нами данные показали, что в группе женщин с ПЭССТ АО из-за достоверного понижения Osm_u на 24,3% ($p < 0,05$) и Osm_{pl} до 40% уменьшался K_k ($p < 0,05$) (таблица). Эти данные указывали на усугубление внутрисосудистой гиповолемии в этой группе, подтверждающееся выявленным снижением осмоляльности и КОД на 26,9% ($p < 0,05$). Обнаруженное снижение C_{osm} на 61,5% ($p < 0,05$) происходило, главным образом, за счет значительного уменьшения количества V на 53,8% ($p < 0,05$), свидетельствуя об увеличении объема интерстициальной жидкости и дальнейшем прогрессировании внутрисосудистой гиповолемии. На это указывало как понижение C_{H_2O} на 76,9% ($p < 0,05$), так и СКФ на 47,3% ($p < 0,05$). О данных трансформациях указывало также и значительное увеличение экскреции β₂-МГ на 190,8% ($p < 0,05$), подтверждая выраженные нарушения тубулярной функции почек у женщин с ПЭССТ АО (см. рисунок). На этом фоне концентрация лептина, так же как и в 1-й группе, увеличивалась на 159,6% ($p < 0,05$), коррелируя с β₂-МГм ($r = 0,84$, $p < 0,05$).

Таблица

Осморегулирующая функция почек у здоровых беременных и женщин с преэклампсией средней степени тяжести и ожирением ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа, n=22	Преэклампсия средней степени тяжести, n=60	Преэклампсия средней степени тяжести и ожирение, n=63
Осмолярность мочи, мосм/кг H ₂ O	568,2±23,2	464,1±22,6*	430,2±20,4*
Осмолярность плазмы, мосм/кг H ₂ O	283,0±1,2	279,4±1,1*	274,6±1,2**
Минутный диурез, мл/мин	1,3±0,03	0,7±0,02*	0,6±0,04**
Концентрационный коэффициент, ус.ед.	2,5±0,05	1,6±0,03*	1,5±0,02**
Клиренс осмолярности, мл/мин	2,6±0,05	1,2±0,07*	1,0±0,08*
Клиренс осмотически свободной воды, мл/мин H ₂ O	-1,3±0,04	-0,5±0,06*	-0,3±0,05**

* Различия статистически значимы по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$), ** различия статистически значимы по отношению к преэклампсии средней степени тяжести ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании в группе беременных с ПЭССТ отмечено нарушение концентрационных показателей, прогрессирующее поражение тубулярного аппарата почек, снижение скорости клубочковой фильтрации. На этом фоне имели место достаточно выраженные нарушения коллоидно-онкотического гомеостаза, свидетельствующие о формировании внутрисосудистой гиповолемии у этой группы женщин.

Отмечено также, что у женщин с ПЭССТ беременность протекает на фоне интенсификации жирового метаболизма, обусловленного дезадаптационными процессами к новому нейроэндокринному статусу. Вероятно поэтому во время беременности концентрация лептина повышается независимо от увеличения массы тела.

На основании полученных нами данных, можно предполагать, что у женщин с ПЭССТ АО имеют место сочетанные нарушения белкового и осмотического гомеостаза, ведущие к прогрессированию внутрисосудистой гипогидратации по сравнению с женщинами, страдающими ПЭССТ. Выявленные у них нарушения функции канальцевого аппарата обусловлены нарушением ауторегуляции внутри почечного кровообращения, проявляющимся вазоконстрикторными реакциями, наиболее выраженными у женщин с АО. Косвенно это подтверждалось повышением концентрации лептина, который способствует дисфункции тубулярного аппарата почек.

Полученные нами данные подтверждают выводы ряда исследователей, установивших, что реализация эффектов лептина происходит за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [11, 14]. Кроме того, в эксперименте было показано, что экзогенное введение лептина сопровождается развитием протеинурии и формированием гломерулосклероза [11, 15]. В этой связи можно предполагать, что у женщин с АО, беременность которых осложнилась ПЭ, скорее всего, увеличивается не только его концентрация, но и формируется качественно другой изомер лептина, который не способен обеспечить нормальный метаболизм и обменные процессы у плода во время беременности [16]. Представляет определенный интерес, что подобные изменения отмечают и у пациентов с хронической болезнью почек [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у 79,4% женщин с ПЭССТ, а также у 93,7% женщин с ПЭССТ АО выявлены

значительные нарушения осмотической и тубулярной функции почек. Сочетанные нарушения КОД и синдрома «гипоперфузии», ведущие к трансформации осмотической и метаболической функции почек, являются причиной формирования почечной дисфункции у женщин с ПЭ и АО, с вовлечением в патологический процесс адаптационных и регуляторных систем беременных.

Источник финансирования – собственные средства.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зарудий ФС, Громакова ЛС, Рахманова РТ, Фролов АЛ. Преэклампсия (обзор литературы). *Вестн БГМУ* 2014; (3): 19–35 [Zarudiy FS, Gromakova LS, Rakhmanova RT, Frolov AL. Preeklampsiya (obzor literatury). *Vestnik BGMU* 2014; (3): 19–35 (in Russ.)]
2. Сидорова ИС, Никитина НА. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акуш и гинекол* 2014; (6): 4–9 [Sidорова IS, Nikitina NA. Preeklampsiya v tsentre vnimaniya vracha-praktika. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; (6): 4–9 (in Russ.)]
3. Боровкова ЕИ. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция* 2010; (2): 21–25 [Borovkova EI. Vedenie beremennosti u patsientok s izbytochnym vesom i ozhireniem. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* 2010; (2): 21–25 (in Russ.)]
4. Кузнецова ОС, Чернышев АВ. Социальные и экономические последствия ожирения (по данным литературы). *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки* 2014; 19 (3): 1012 – 1014 [Kuznetsova OS, Chernyshev AV. Sotsial'nye i ekonomicheskie posledstviya ozhireniya (po dannym literatury). *Vestnik Tambovskogo univertsiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki* 2014; 19 (3): 1012 – 1014 (in Russ.)]
5. ACOG Committee Opinion number 549. Obesity in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 121(1): 213–217. doi: <http://10.1097/01.AOG.0000425667.10377.60>
6. Макаров ИО, Боровикова ЕИ, Байрамова МА и др. Особенности течения III триместра беременности и родов у пациенток с ожирением. *Акуш и гинекол* 2011; 8: 48–53 [Makarov IO, Borovikova EI, Bayramova MA. dr. Osobennosti techeniya III trimestra beremennosti i rodov u patsientok s ozhireniem. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 8: 48–53 (in Russ.)]
7. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol* 2009; 587 (14): 3453–3458. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173252
8. Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(10): 1121–1135. doi: 10.1152/ajprenal.00042.2014
9. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856–2869. doi: 10.1161/circulationaha.109.853127
10. Maynard S. Angiogenic factors and preeclampsia / S. Maynard, S. Karumanchi. *Semin Nephrol* 2011; 31: 33–46. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.004
11. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010; 1(12): 34–38 [Kryachkova AA, Savel'eva SA, Gallyamov MG i dr. Rol' ozhireniya v porazhenii pochek pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiya i dializ*. 2010; 1(12): 34–38 (in Russ.)]
12. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220(2): 47–59. doi: 10.1530/JOE-13-0339

13. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1): 28–36. doi: 10.1097/MNH.0000000000000087

14. Papafragkaki DK, Tolis T. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. *Hormones* 2005; 4 (2): 90–95

15. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2006; 151:175–183. doi: 10.1159/000095328

16. Misra VK, Trudeau S. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy. *Obesity* 2011; 19(2): 416–421. doi: 10.1038/oby.2010.172

17. Кучер АГ, Смирнов АВ, Каюков ИГ и др. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек. *Нефрология* 2005; 9 (1): 9-19 [Kucher AG, Smirnov AV, Kayukov IG i dr. Leptin – novyi gormon zhirovoi tkani: znachenie v razvitii ozhireniia, patologii serdechno-sosudistoi sistemy i pochek. *Nephrologia* 2005; 9 (1): 9-19 (in Russ.)]

Сведения об авторах:

Туманян Сергей Сергеевич

344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедры акушерства и гинекологии №1, ассистент. Тел.: (905) 454-48-45, E-mail: sst89@mail.ru

Sergey S. Tumanyan, MD

Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of Obstetrics

and Gynecology No. 1, assistant Professor. Phone (905) 454-48-45; E-mail: sst89@mail.ru

Проф. Рымашевский Александр Николаевич, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1. Тел.: (863) 294-78-98, E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Prof. Alexander N. Rymashevsky MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology No. 1. Phone (863) 294-78-98; E-mail: rymashevskyan@mail.ru

Проф. Туманян Сергей Вартанович, д-р мед. наук 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии. Тел.: (863) 256-55-85, E-mail: stv53@mail.ru

Prof. Sergey V. Tumanyan MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: 344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevan, 29. Rostov State Medical University, Department of Anesthesiology and Reanimatology. Phone (863) 256-55-85; E-mail: stv53@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.03.17 г.

Принята в печать: 04.09.17 г.