



С.С. Туманян¹, А.Н. Рымашевский¹, С.В. Туманян², О.В. Келлер¹

ПРЕЭКЛАМПСИЯ У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ТЕРАПИЯ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕРЕД РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ

Ростовский государственный медицинский университет,

¹Кафедра акушерства и гинекологии №1,

²Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: sst89@mail.ru

Цель: оценить влияние различных вариантов терапии преэклампсией (ПЭ) на дисфункцию почек у женщин с алиментарным ожирением (АО) перед родоразрешением.

Материалы и методы: проведено рандомизированное исследование 63 беременных с ПЭ и АО. Средний возраст – 27,4±1,6 лет. Первая группа - 31 женщина, которым проведена общепринятая терапия. Вторая – 32 женщины, терапия которых предусматривала коррекцию почечной дисфункции. Исследовали лептин, ренин-ангиотензиновую систему (РААС), ВНС, адаптацию кровообращения, почечную функцию.

Результаты: высокая концентрация лептина, активизация РААС, дисфункция эндотелия и ВНС усугубляют нарушения работы почек.

Заключение: проведение терапии, с учетом имеющейся почечной дисфункции, способствовало перестройке адаптации кровообращения, ВНС и РААС близкой к физиологической беременности, компенсации почечной дисфункции.

Ключевые слова: преэклампсия, ожирение, почечная дисфункция, лептин.

S.S. Tumanyan¹, A.N. Rymashevskiy¹, S.V. Tumanyan², O.V. Keller¹

PREEKLAMPSYA IN WOMEN WITH NUTRITIONAL OBESITY AND THERAPY OF RENAL DYSFUNCTION BEFORE DELIVERY

Rostov State Medical University,

¹Department obstetrics and gynecology №1,

²Department of Anesthesiology and Intensive Care

29 Nakhichevanskiy st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: sst89@mail.ru

Purpose: To evaluate the effect of different treatment options preeclampsia (PE) on renal dysfunction in women with alimentary obesity (AO) before delivery.

Materials and Methods: A randomized study of 63 pregnant women with PE and AO. The average age - 27,4 ± 1,6 years. The first group - 31 women who underwent conventional therapy. The second - 32 women, therapy provides for the correction of renal dysfunction. Examined leptin, renin-angiotensin system (RAAS), VNS, adaptation circulation, kidney function.

Results: The high concentration of leptin activation of the RAAS, endothelial dysfunction and VNS aggravate kidney damage.

Summary: conducting therapy, taking into account existing renal dysfunction contributed to the restructuring of the circulatory adaptation, VNS and RAAS close to normal pregnancy, compensation of renal dysfunction.

Keywords: preeclampsia, obesity, renal dysfunction, leptin.

Введение

В структуре причин перинатальной и материнской заболеваемости и смертности преэклампсия (ПЭ) продолжает сохранять весомые позиции. В общей популяции беременных женщин частота ПЭ удерживается на уровне 10–12 % [1]. Эти цифры в

несколько раз выше у пациенток с экстрагенитальной патологией, в частности, у женщин с алиментарным ожирением (АО). Так, у беременных риск развития ПЭ повышается в 2–3 раза, если их индекс массы тела (ИМТ) составляет более 30 кг/м², а увеличение этого показателя перед беременностью на 5–7 кг/м² удваивает риск возникновения ПЭ [2]. Это обусловлено тем, что в развитии



и исходах ПЭ немаловажную роль оказывают гормоны жировой ткани. В частности, у женщин с ПЭ увеличивается секреция лептина в плаценте по сравнению со здоровыми беременными. Установлено также, что подъем концентрации лептина на каждые 10 нг/мл увеличивает риск развития ПЭ на 30% [3]. На этом фоне прогрессирует дисфункция кровообращения и вегетативной нервной системы (ВНС). Активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), содействующая снижению реабсорбции Na и воды в организме, гиповолемии, развитию синдрома «ишемии-реперфузии» органов брюшной полости, малого таза и плаценты. Это сопровождается высокой уязвимостью функциональной способности почек, проявляющееся патологическим увеличением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы и/или недостаточной их реабсорбции в почечных канальцах [4]. Однако, на сегодняшний день существующие в литературе данные у женщин с ПЭ и АО разрозненны, и не представляют целостную картину патогенетических взаимодействий ВНС, кровообращения, РААС с функциональным состоянием почек. Учитывая высокую частоту почечной дисфункции и перспективу ее дальнейшего прогрессирования у женщин с ПЭ и АО, можно предположить реакцию этой системы на родоразрешение. Поэтому не вызывает сомнения и актуальность оценки роли коррекции почечной дисфункции у этой категории женщин перед родоразрешением, что, по нашему мнению, представляет значительный интерес.

Цель исследования - оценить влияние различных вариантов терапии преэклампсией на дисфункцию почек у женщин с алиментарным ожирением перед родоразрешением.

Материалы и методы

С целью оценки качества оптимизации терапии ПЭ, проводимой перед родоразрешением на функцию почек проведено рандомизированное исследование 63 женщин с доношенной беременностью и АО. Первую группу составила 31 женщина с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проведена терапия, соответствующая современным общепринятым принципам и рекомендациям. С этой целью использовали нормоволемическую гемодилюцию, введение сернокислой магнезии, доза и скорость которой составляла не более 10,0 мл/час. В стандарт лечения, в зависимости от типа гемодинамики, входило также использование антагонистов кальция, вазодилататоров.

Вторую группу составили 32 женщины с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым перед началом общепринятой терапии определяли клиренс осмотически свободной воды (СН₂O) как интегральный показатель осмотической функции почек и коллоидно-онкотическое давление (КОД). В зависимости от значений СН₂O и КОД (СН₂O ≤ -0,45 мл/мин, КОД ≤ 18 мм.рт.ст.), терапию начинали с внутривенного введения 6% гидроксэтилкрахмала (ГЭК) 130/4 со скоростью 350 мл/ч (в дозе 6,5 мл/кг/сутки). Сразу после окончания инфузии, начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии шприцевым дозатором со скоростью 2,8 мл/ч (в дозе 0,75 мл/кг/сутки). Приоритет от 01.04.2014г. № 2014112746.

Средний возраст пациенток в обеих группах составил 27,4±1,6 лет. Критерии включения в исследование: формирование ПЭ во второй половине беременности, отсутствие в анамнезе органических поражений сердеч-

но-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек. Тяжесть ПЭ оценивали по шкале Goeke в модификации Г.М. Савельевой. Контрольная группа – 19 небеременных женщин в возрасте 26,4±1,4 лет. У всех женщин исследовали содержание гормонов РААС – ренина, ангиотензина II, альдостерона. Жировой обмен оценивали по концентрации лептина. Формирование системного воспалительного ответа оценивали с помощью β₂ – микроглобулина в плазме крови (β₂-МГп). Функциональная активность почек оценивалась по ее осмотической составляющей, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), по уровню β₂ – микроглобулина мочи (β₂-МГм), характеризующего тубулярный аппарат. С целью оценки адаптации системы кровообращения и вегетативной нервной системы в ответ на проводимую терапию использовали вегетативный индекс Кердо (ВИК), индекс функциональных изменений (ИФИ), среднее динамическое давление (СДД), тип саморегуляции кровообращения (ТСК). Расчет данных индексов производили по стандартным формулам.

Забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (фирма «Becton Dickinson International», США). ИМТ оценивали по индексу Кетле. Содержание гормонов в плазме крови определяли стандартными наборами для иммуноферментного анализа: ренин, ангиотензин, лептин (DRG, Германия), альдостерон (DVC, Германия), β₂-микроглобулин (Orgentec, Германия). 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. Определяли осмолярность плазмы (Osmpl) и мочи (Osmu) – осмометром «Vapro 5600» («Wescor Inc», США) с последующим расчётом концентрационного коэффициента (КК), клиренса осмолярности (Cosm) и СН₂O. По стандартной формуле рассчитывалось коллоидно-онкотическое давление. Исследование выполнено всем женщинам до и после проведения лечебных мероприятий.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась программами «Excel-2013» («Microsoft», США) и «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Для оценки межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО до проведения терапии состояние РААС характеризовалось значительным ростом в крови уровня ренина, и как следствие концентрации ангиотензина II на 41,4% и 86,9% (P<0,05). Уровень альдостерона повышался на 33,5% (P<0,05), способствуя задержке воды в тканях. На этом фоне отмечалось нарушение функционального состояния почек у 87,3% пациенток в обеих группах. Указанные изменения РААС, активно влияя на прекапиллярные артериолы, способствовали существенному снижению СКФ на 44,9% (p<0,05), тем самым приводя к избыточной потере ионов Na²⁺. Выявлено также снижение КК на 24,4% (P<0,05), в большей степени за счет понижения осмолярности мочи на 24,3% (p<0,05) и в меньшей за счет осмолярности плазмы на 2,96% (p<0,05). Cosm при этом также уменьшался



на 59,9% ($p < 0,05$), главным образом, за счет сокращения минутного диуреза на 46,8% ($p < 0,05$). CH_2O понижался на 76,5% ($p < 0,05$), СКФ уменьшалась на 44,9% ($p < 0,05$), а концентрация креатинина возрастала на 100,4% ($p < 0,05$). На этом фоне обнаруживались изменения эндотелиальной дисфункции и тубулярного аппарата почек, проявляющееся как выраженным увеличением β_2 -МГп 170,7% ($p < 0,05$), так и резким увеличением его экскреции с мочой 190,8% ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что CH_2O и β_2 -МГ являются достаточно чувствительными тестами при нарушении выделительной и тубулярной функции почек у женщин. Указанные изменения происходили на фоне значительного увеличения концентрации лептина в крови на 159% ($p < 0,05$). Выявленные нарушения свидетельствовали о сочетанном влиянии РААС, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции на нарушение тубулярной функции почек.

Результаты исследования исходных значений адаптационных реакций кровообращения в обеих группах у женщин с ПЭ и АО свидетельствовали о дезадаптации сердечно-сосудистой системы и преобладании ее прессорных влияний (табл. 1). Так, ТСК в 20,2% случаев ($p < 0,05$) устойчиво сохранял затратный сосудистый вариант, а значения ИФИ указывали на дезадаптацию системы кровообращения, выявленную в 84,7% случаев ($p < 0,05$). На этом фоне отмечалась трансформация вегетативных реакций, выражающаяся в усилении ваготонии, свидетельствуя о преобладании парасимпатического отдела ВНС в 82,5% случаев ($p < 0,05$) по сравнению с нормой беременности. СДД имело устойчивый рост и повышалось на 29,5% ($p < 0,05$).

Проведение различных вариантов терапии по-разному способствовало стабилизации парциальной и тубулярной функции почек. Так, у первой группы пациенток использование общепринятой терапии незначительно влияло на РААС и позволило улучшить осмотическую и тубулярную функцию почек лишь в 54,8% случаев. У этой категории женщин стабилизация функционального состояния почек подтверждалась увеличением темпа диуреза на 79% ($p < 0,05$) на фоне незначительного снижения уровня альдостерона на 10,5%. При этом $Cosm$ и CH_2O повышались на 78,6% ($p < 0,05$) и 93,5% ($p < 0,05$) соответственно. Хотя следует отметить, что повышение осмоляльности мочи и плазмы в это группе беременных оставалось статистически незначимо и составляло 0,63%

и 2,76%. КК также повышался незначительно - на 6,6%. На этом фоне уровень ренина и ангиотензина II снижался на 20,2% ($p < 0,05$) и 19,4%, а СКФ возрастала на 110,7% ($p < 0,05$). Это способствовало понижению концентрации креатинина на 21,5% ($p < 0,05$) и β_2 - МГп на 32,2%, а также увеличению его экскреции на 29,2% ($p < 0,05$). Концентрация лептина в плазме крови понижалась на 11,6%. На этом фоне значения ВИК указывали на умеренно сохраняющуюся ваготонию, а ТСК, хотя и достоверно снижался на 7,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным фоном, оставался в пределах наиболее затратного сосудистого варианта. ИФИ и СДД также уменьшались соответственно на 18,7% и 7,4% ($p < 0,05$). Несмотря на положительную динамику реакций адаптации кровообращения, выявленные тенденции указывали на их нестойкий эффект и возможный срыв компенсаторно-приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы.

В группе женщин с ПЭ и АО на фоне терапии, учитывающей исходное состояние функции почек и КОД, адаптационные реакции системы кровообращения достаточно позитивно улучшались. Так, дисбаланс ВНС изменялся и компенсировался, стремясь от выраженной ваготонии в сторону эйтонии (табл. 1). СДД заметно снижался, составляя 15,3% ($p < 0,05$). ТСК уменьшалась на 13,1% ($p < 0,05$), менялась от более затратного сосудистого типа к менее затратному сердечно-сосудистому. Это подтверждал и ИФИ, снижаясь на 35% ($p < 0,05$), значения которого были более благоприятны чем перед началом терапии, свидетельствуя о достаточно стойкой адаптации сердечно-сосудистой системы после нее и удовлетворительной подготовке женщин к более безопасному родоразрешению.

В данной группе зарегистрировано нивелирование почечной дисфункции у 81,2% беременных. У этих пациенток отмечалось увеличение скорости отделения мочи на 109% ($p < 0,05$), за счет повышения осмоляльности мочи и плазмы на 23,8% ($p < 0,05$) и 4,77% ($p < 0,05$) соответственно на фоне достоверного снижения уровня альдостерона на 15,4% ($p < 0,05$). Концентрация ренина и ангиотензина II также снижалась на 35,6% ($p < 0,05$) и 30,5% ($p < 0,05$), сопровождаясь выраженным повышением СКФ на 185,7% ($p < 0,05$) на фоне понижения концентрации креатинина на 44,2% ($p < 0,05$) и β_2 - МГп, а также увеличения его экскреции на 55,3% ($p < 0,05$). $Cosm$ увеличивался на 151,4% ($p < 0,05$), а CH_2O - на 287% ($p < 0,05$), Кк повышался на 22,6% ($p < 0,05$). Лептин в плазме крови снижался на 29,1% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Адаптационные реакции кровообращения и вегетативной нервной системы у женщин с преэклампсией средней степени тяжести и алиментарным ожирением после различных вариантов терапии ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Исходный фон	Женщины	
			Терапия	
			1 группа	2 группа
СДД (мм.рт.ст.)	84,5±3,2	109,4±2,3*	101,3±2,2**	92,7±2,4***
ВИК (ус.ед.)	±4,2±2,8	-13,1±2,1*	-10,6±2,1	-4,4±1,9***
ИФИ (ус.ед.)	2,35±0,5	4,34±0,3*	3,59±0,1	2,82±0,3***
ТСК (ус.ед.)	98±2,04	117,8±2,07*	109,6±2,03**	102,4±2,05***

Примечание: * - достоверно по отношению к исходному фону ($P < 0,05$)
 ** - достоверно по отношению к стандартной терапии ($P < 0,05$)
 *** - достоверно по отношению к модифицированной терапии ($P < 0,05$)



Выявленное повышение концентрации лептина у женщин с ПЭ и АО связаны не только с изменениями в телосложении, но и с вызванной беременностью лептиновой резистентностью, которая способствует дисфункции тубулярного аппарата почек [3,5]. Это подтверждено исследованиями ряда авторов, которые установили, что эффект лептина реализуется за счет рецепторов, расположенных во внутренней зоне мозгового вещества, канальцах и собирательных трубочках [6]. Также экспериментально было доказано, что экзогенное введение лептина приводит к формированию гломерулосклероза и развитию протеинурии [6]. Это подтверждается и обнаруженным нами значительным повышением уровня экскреции $\beta 2$ – МГ с мочой. В свою очередь зарегистрированное у женщин с ПЭ и АО развитие почечной дисфункции одновременно инициировалось как РААС, проявляющейся снижением СКФ и тубулярной функции почек, так и системным воспалительным ответом, и эндотелиальной дисфункцией. При этом запуск каскада системы РААС и повышение уровня АГ II, способствуя генерализованному вазоспазму, приводило к последующему прогрессированию почечной дисфункции. На этом фоне происходит формирование вторичного гиперальдостеронизма, который способствует не только снижению объема ОЦК и выходу жидкости в экстрацеллюлярное пространство, но и к прогрессированию ожирения [7]. Уменьшение CH_2O и увеличение экскреции $\beta 2$ – МГ как маркеров нарушения выделительной функции почек отмечаются раньше, чем повышение в крови концентрации традиционных биохимических индикаторов. На этом фоне в исследуемых группах отмечены значительные отклонения в формировании адаптационных процессов кровообращения. По данным [8], функциональное состояние ВНС при ПЭ характеризуется дисбалансом ее симпатических и парасимпатических отделов. В нашем исследовании у женщин с ПЭ и АО преобладала избыточная парасимпатикотония, отмеченная в 82,5% случаев. Вышеперечисленное, особенно у женщин с АО состояние которых сопровождалось снижением КОД и Osmpl , так же содействовало снижению функциональной способности почек. Прове-

дение терапии с учетом имеющейся почечной дисфункции способствовало перестройке адаптационно-приспособительных реакций кровообращения и РААС близкой к физиологической и направленной, в конечном итоге, на компенсацию почечной дисфункции у данной категории женщин. Следует также отметить, что использование раствора ГЭК 130/4 в составе терапевтического воздействия не выявило нефротоксического эффекта у данной категории беременных, а многочисленные исследования появившиеся в последнее время и посвященные отрицательному влиянию этих растворов на почки, касаются лишь больных с тяжелым сепсисом [9].

Заключение

Таким образом, повышенные концентрации лептина у женщин с АО и ПЭ оказывают прямое повреждающее действие на тубулярный аппарат почек, способствуя усугублению почечной дисфункции. Наряду с этим выявленный запуск и активация РААС играет одну из ключевых позиций как в развитии данных осложнений, так и их дальнейшем прогрессировании. Последовательное взаимодействие компонентов РААС приводило к усугублению эндотелиальной дисфункции, т.к. известно, что помимо самих почек система РААС диффузно распространена во всех органах и тканях [10]. Указанные изменения происходили на фоне дезадаптации систем кровообращения и ВНС. Общепринятые современные принципы терапии позволяли уменьшить проявления дисбаланса ВНС и кровообращения, РААС и почечной дисфункции у 54,8% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО. Проведение терапии с учетом функциональной способности почек способствовало оптимизации баланса систем адаптации кровообращения, ВНС и РААС. Перестройка адаптационно-приспособительных реакций у данной категории беременных начинала соответствовать таковой, при норме беременности, обеспечивая более прогнозируемое и бережное течение родоразрешения и уменьшение проявлений почечной дисфункции у 81,2% женщин с ПЭ с АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведь, В.И. Преэклампсия в клинике экстрагенитальной патологии / В.И. Медведь, Е.М. Дуда // Почки. – 2013. – № 3(5). – С. 36-38.
2. Хромылев, А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3-7.
3. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. – С. 3-8.
4. Мальцева, Н.В. Сравнительный анализ содержания $\alpha 2$ – микроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина в крови и моче при нормальной беременности и гестозе / Н.В. Мальцева, В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, А.А. Дубовик, Н.Н. Васильева // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №118 (4). – С. 119-126.
5. Мицич, Д. Роль лептина в нарушении репродуктивной функции при ожирении / Д. Мицич, Г. Цвийович, А. Кендерешки, М. Шумарац-Думанович, С. Зорич, Д. Пейкович, К. Маркович // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 3. – С. 2-8.
6. Misra, V.K. The Influence of Overweight and Obesity on Longitudinal Trends in Maternal Serum Leptin Levels During Pregnancy / V.K. Misra, S. Trudeau // Obesity. – 2011. – № 192. – P. 416–421.
7. Ingelsson, E. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study / E. Ingelsson, M.J. Pencina, G.H. Tofler, et al. // Circulation. – 2007. – № 116. – P. 984–992.
8. Серов В.Н. Прогностическое значение состояния вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии у беременных с гестозом / В.Н. Серов, И.И. Стольникова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 19-22.
9. Cornelius Jungheinrich md. The starch family: are they all equal? Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches / Cornelius Jungheinrich md // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2007. – № 3 (9). – P. 152–163.
10. Papafragkaki, D.K. Obesity and renal disease: A possible role of leptin / D.K. Papafragkaki, T George // Hormones. – 2005. – № 4 (2). – P. 90–95.