

Туманян С.С., Туманян С.В., Рымашевский А.Н.

ПРЕДИКТОРЫ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ИНТЕНСИВНОЙ КОРРЕКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону

Алиментарное ожирение (АО) рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения преэклампсии (ПЭ). Диагностика почечной дисфункции при развитии ПЭ затруднена. Цель – раннее выявление почечной дисфункции у женщин с ПЭ и АО, обоснование принципов патогенетической терапии. Проведено рандомизированное контролируемое исследование 63 беременных. Средний возраст $27,4 \pm 1,6$ года. Первая группа – 31 женщина с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проводилась ИТ, соответствующая общепринятым принципам. Вторая – 32 женщины с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проводилась дифференцированная терапия, направленная на улучшение функционального состояния почек. При проведении ИТ учитывали клиренс осмотически свободной воды (КСВ) и коллоидно-онкотическое давление плазмы крови (КОД). Если КСВ составлял менее – 0,45 мл/мин, а КОД – менее 18 мм рт. ст., начинали введение 6% ГЭК 130/4 (6,5 мл/кг/сут со скоростью 350 мл/ч). После окончания инфузии вводили сернокислую магнезию (вточной дозе 0,75 мл/кг со скоростью 2,8 мл/ч). Оценивали осмотическую функцию почек, тубулярную функцию по концентрации β_2 -микроглобулина мочи, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Ребергу–Тарееву и формулам Cockcroft–Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study (6-vMDRD). Исследования показали, что исходно нарушение функции почек отмечено у 87,3% женщин с ПЭ и АО. Определение СКФ по Ребергу–Тарееву результативно, по формулам Cockcroft–Gault и 6-vMDRD непригодно при ПЭ и АО. Общепринятая ИТ корригировала почечную дисфункцию у 54,8% женщин, дифференцированная ИТ – у 81,2% женщин с ПЭ и АО. Интенсивное лечение не приводило к восстановлению функции почек в 45,2% и 18,8% случаев соответственно в обеих группах.

Ключевые слова: алиментарное ожирение; преэклампсия; почечная дисфункция; интенсивная терапия; скорость клубочковой фильтрации; тубулярная функция почек; осмотическая функция почек; β_2 -микроглобулин мочи; сернокислая магнезия; гидроксэтилкрахмал.

Для цитирования: Анестезиология и реаниматология. 2015; 60 (1): 42-44

PREDICTORS OF RENAL DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION IN WOMEN WITH PREECLAMPSIA AND ALIMENTARY OBESITY

Tumanyan S.S., Tumanyan S.V., Rymashevski A.N.

Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alimentary obesity (AO) is considered as an independent risk factor for preeclampsia (PE). Diagnosis of renal dysfunction in the development of PE is difficult. Objective - early detection of renal dysfunction in women with PE and AO and substantiation of principles of pathogenetic therapy. Design: A randomized controlled study of 63 pregnant women. Patients and methods: Average age – 27.4 ± 1.6 years. First group - 31 women with PE of moderate severity and AO who received usual intensive therapy (IT). Second group - 32 women with PE of moderate severity and AO who received differentiated therapy for improvement of renal function. During the IT, we accounted solute free water clearance (FWC) and colloid oncotic pressure (COP). If FWC was less than 0.45 ml / min, and the COP - less than 18 mm Hg, we started 6 % HES administering 130/4 (6.5 ml / kg / day with a rate of 350 ml / h). After that we administered magnesium sulfate (0.75 ml / kg / day, with a rate of 2.8 ml / hr). We evaluated osmotic renal function and tubular function according to β_2 -microglobulin concentration of urine, glomerular filtration rate (GFR) according to Rehberg Tareev method and Cockcroft-Gault formula and the Modification of Diet in Renal Disease Study (6-v MDRD). Results: Baseline renal dysfunction was observed in 87.3 % of women with PE and AO. Determination of GFR is effective according to Rehberg – Tareev. Cockcroft-Gault formula and 6-v MDRD unsuitable in case of PE and AO. Common IT corrected renal dysfunction in 54.8 % of women and differentiated IT in 81.2 % of women with PE and AO. Intensive therapy did not lead to the recovery of kidney function in 45.2 % in the first group and 18.8 % in the second group.

Key words: alimentary obesity, preeclampsia, renal dysfunction, intensive therapy, glomerular filtration rate, tubular kidney function, kidney osmotic function, β_2 -microglobulin, urine magnesium sulfate, hydroxyethyl starch

Citation: Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014; 60 (1): 42-44 (In Russ.)

Введение. Алиментарное ожирение (АО) у беременных рассматривается в качестве независимого фактора риска возникновения преэклампсии (ПЭ), которая является одним из наиболее частых осложнений во время беременности. Частота ПЭ у женщин с алиментарным ожирением примерно в три раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [1–4]. Известно, что ведущими клиническими проявлениями ПЭ являются формирование

гипертензивного и отечно-протеинурического синдромов, свидетельствующих о патологическом увеличении проницаемости клубочкового фильтра почек для белков плазмы и/или недостаточной их реабсорбции в почечных канальцах [5, 6]. В настоящее время в акушерстве широкий интерес вызывает определение человеческого β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) как одного из маркеров почечной дисфункции [7]. Практически беспрепятственная фильтрация β_2 -МГ через базальную мембрану клубочков и его почти полная реабсорбция проксимальными канальцами почек явились основой для широкого использования этого белка в урологической и нефрологической практике.

Информация для контакта:

Туманян Сергей Сергеевич;

Correspondence to:

Tumanyan S.S.; e-mail: sst89@mail.ru

Клиническая важность определения β_2 -МГ в акушерстве обусловлена как возможностью выявления поражения клубочков почек, так и канальцевых нарушений. Так как этот белок практически полностью реабсорбируется проксимальными канальцами, и у здоровых людей экскреция его с мочой составляет не более 250 мкг/л, определение повышенных количеств β_2 -МГ будет свидетельствовать о вовлечении канальцевого аппарата почек в патологический процесс [8]. Это все очень важно при развитии ПЭ. Диагностика почечной дисфункции в ряде случаев затруднена и должна быть дифференцирована с функциональной почечной недостаточностью преренального генеза [9]. Клинически их проявления одинаковы, а традиционные биохимические показатели еще мало выражены. Эти обстоятельства нередко порождают ошибки, и время для проведения лечебных мероприятий бывает упущено. Однако в отечественной и зарубежной литературе работ по использованию наиболее информативных лабораторных параметров и, в частности β_2 -МГ для оценки функционального состояния почек у женщин с ПЭ и сопутствующим АО при проведении ИТ мы не встретили.

Цель – оценка функционального состояния почек и обоснование принципов патогенетически направленной интенсивной терапии почечной дисфункции у женщин с ПЭ и АО.

Материал и методы. Проведено рандомизированное контролируемое исследование 63 беременных. Средний возраст пациенток в обеих группах составил $27,4 \pm 1,6$ года. Первую группу составила 31 женщина с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проводили ИТ, соответствующую современным общепринятым принципам и рекомендациям. Использовали нормоволемическую гемодилюцию с контролируемой артериальной нормотензией, заключающейся во введении гемодилютанта и 25% сернокислой магнезии. Доза и скорость внутривенного введения сернокислой магнезии зависели от величины среднего артериального давления, составляя не более 10 мл/ч. Также в стандарт лечения в зависимости от типа гемодинамики входило использование антагонистов кальция, вазодилаторов. Вторую группу составили 32 женщины с ПЭ средней степени тяжести и АО, которым проводилась дифференцированная, патогенетически обоснованная терапия, направленная на улучшение функционального состояния почек. В связи с этим перед началом терапии у женщин определялись и учитывались осмотическая функция почек и коллоидно-онкотическое давление (КОД) плазмы крови. Если клиренс осмотически свободной воды (КСВ) составлял менее 0,45 мл/мин, а КОД менее 18 мм рт. ст., терапию начинали с внутривенного введения 6% гидроксизилкрахмала (ГЭК) 130/4 (в дозе 6,5 мл/кг/сут со скоростью 350 мл/ч). Сразу после окончания инфузии шприцевым дозатором начинали введение 25% раствора сернокислой магнезии (в дозе 0,75 мл/кг/сут со скоростью 2,8 мл/ч). [Приоритет от 01.04.2014 г. № 2014112746]. Контрольную группу составили 19 женщин с нормой беременности. Критериями включения женщин в исследование были: формирование ПЭ во второй половине беременности, отсутствие в анамнезе органических поражений сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, почек. Тяжесть ПЭ оценивали по шкале Goeke в модификации Г.М. Савельевой.

Забор крови для биохимических исследований производили утром натощак в сухие пробирки BD Vacutainer (фирма «Becton Dickinson International», США). Оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) осуществляли при помощи пробы Реберга–Тареева. Мочу собирали в виде двух часовых порций, в каждой из которых определяли минутный диурез (V) и концентрацию креатинина, получая два значения скорости клубочковой фильтрации. Параллельно СКФ оценивали по формулам Cockcroft–

Осморегулирующая и тубулярная функция почек у беременных с ПЭ средней степени тяжести и АО после терапии ($M \pm m$)

Показатель	Норма беременности	Исходный фон	После терапии	
			1-я группа	2-я группа
$Osm_{\text{м}}$, мосм/кг H_2O	$568 \pm 27,2$	$430,2 \pm 36,4^*$	$432,9 \pm 27,6$	$532,8 \pm 29,3^{**}$
$Osm_{\text{п}}$, мосм/кг H_2O	$283,0 \pm 1,3$	$274,6 \pm 1,2^*$	$282,2 \pm 1,3^*$	$287,7 \pm 1,4^{**}$
V , мл/мин	$1,26 \pm 0,03$	$0,67 \pm 0,05^*$	$1,2 \pm 0,04^*$	$1,4 \pm 0,03^{**}$
$K_{\text{к}}$, ус.ед.	$2,05 \pm 0,05$	$1,55 \pm 0,02^*$	$1,5 \pm 0,03$	$1,9 \pm 0,04^{**}$
$Cosm$, мл/мин	$2,57 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,08^*$	$1,84 \pm 0,04^*$	$2,59 \pm 0,05^{**}$
C_{H_2O} , мл/мин H_2O	$1,32 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,08^*$	$0,6 \pm 0,04^*$	$1,2 \pm 0,03^{**}$
Креатинин крови, мкмоль/л	$68 \pm 4,7$	$136,3 \pm 2,3^*$	$107 \pm 3,4^*$	$76 \pm 4,1^{**}$
$C_{\text{ск}}$, мл/мин	$124,2 \pm 5,1$	$68,4 \pm 4,1^*$	$144,1 \pm 3,7^*$	$195,4 \pm 4,4^{**}$
β_2 -МГ, мг/л	$92,3 \pm 11,2$	$268,4 \pm 18,4^*$	$199,3 \pm 13,2^*$	$141,7 \pm 11,8^{**}$

Примечание. * – достоверно по отношению к норме беременности ($p < 0,05$), ** – достоверно по отношению к общепринятой терапии ($p < 0,05$).

Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study (6-v MDRD). О состоянии тубулярной функции почек судили по концентрации β_2 -микроглобулина мочи с помощью стандартного набора фирмы «Orgentec» (Германия). Определяли осмолярность плазмы ($Osm_{\text{п}}$) и мочи ($Osm_{\text{м}}$) осмометром «Vapro 5600» фирмы «Wescor, Inc», США, с последующим расчетом концентрационного коэффициента (КК), клиренса осмолярности ($Cosm$) и клиренса свободной воды (C_{H_2O}). По стандартной формуле рассчитывалось коллоидно-онкотическое давление. Исследование выполнено всем женщинам до и после проведения лечебных мероприятий. Статистическую обработку полученных данных выполняли программами «Excel-2013» («Microsoft», США) и «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Для оценки межгрупповых различий использовали t -критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведенные исследования показали, что у женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО до проведения ИТ нарушение функционального состояния почек отмечалось у 87,3% пациенток в обеих группах. Выявлено снижение концентрационного коэффициента 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% ($p < 0,05$). Осмотический клиренс при этом также уменьшался на 59,9% ($p < 0,05$) главным образом за счет сокращения минутного диуреза на 46,8% ($p < 0,05$). Клиренс осмотически свободной воды понижался на 76,5% ($p < 0,05$). На этом фоне скорость клубочковой фильтрации по Ребергу–Тарееву уменьшалась на 44,9% ($p < 0,05$), по формулам Cockcroft–Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study результаты носили недостоверный характер, а концентрация креатинина возрастала на 100,4% ($p < 0,05$). О выявленных изменениях тубулярного аппарата почек свидетельствовало выраженное повышение экскреции β_2 -микроглобулина мочи на 190,8%.

Проведение вариантов ИТ в различной мере способствовало стабилизации парциальной и тубулярной функции почек. Так, у пациенток 1-й группы использование общепринятой терапии позволило улучшить осмотическую и тубулярную функцию почек лишь в 54,8% случаев. У этих женщин стабилизация функционального состояния почек подтверждалась увеличением темпа диуреза на 79% ($p < 0,05$). При этом осмотический клиренс и клиренс осмотически свободной воды повышались на 78,6% ($p < 0,05$) и 93,5% ($p < 0,05$) соответственно. Хотя следует отметить, что повышение осмолярности мочи и плазмы в этой группе беременных оставалось статистически незначимым и составляло 0,63 и 2,76%. Концентрационный коэффициент также повышался незначительно – на 6,6%. При этом скорость клубочковой фильтрации по Ребергу–Тарееву возрастала на 110,7% ($p < 0,05$), на фоне понижения концентрации креатинина на 21,5% ($p < 0,05$) и экскреции β_2 -микроглобулина мочи на 29,2% ($p < 0,05$). Скорость клубочковой фильтрации, определенной по формулам Cockcroft–Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study, разнилась между собой и отличалась от таковых значений по методу Реберга–Тареева.

У 2-й группы стабилизация почечной дисфункции зарегистрирована 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. Осмотический клиренс увеличился на 151,45% ($p < 0,05$), а клиренс осмотически свободной воды – на 287% ($p < 0,05$). Концентрационный коэффициент повышался на 22,6% ($p < 0,05$). При этом скорость клубочковой фильтрации повышалась на 185,7% ($p < 0,05$) на фоне понижения концентрации креатинина на 44,2% ($p < 0,05$) и экскреции β_2 -микроглобулина мочи на 55,3% ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Определение скорости клубочковой фильтрации по формулам Cockcroft–Gault и Modification of Diet in Renal Disease Study, как и в 1-й группе, носило разнонаправленный характер и не соответствовало значениям, полученным при помощи метода Реберга–Тареева.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что снижение CH_2O как признака нарушения выделительной функции почек отмечается раньше, чем повышение в крови концентрации традиционных биохимических индикаторов. Хорошо известно, что функциональные нарушения при прогрессировании патологического процесса зачастую переходят в паренхиматозные в результате структурных изменений тубулярных отделов нефрона. В наших исследованиях критериями этого перехода было повышение экскреции β_2 -микроглобулина мочи. О правомерности данного положения свидетельствовала отчетливая зависимость клинических и биохимических признаков почечной дисфункции при нарушениях CH_2O и β_2 -микроглобулина мочи. Следовательно, определение CH_2O , следует признать самым чувствительным интегральным показателем осмоляльности и диуреза. Определение β_2 -микроглобулина мочи отражает функциональное состояние канальцевого отдела нефрона и дает более раннюю информацию о тубулярном характере дисфункции.

Следует также отметить результаты оценки скорости клубочковой фильтрации. Используемая в качестве золотого стандарта проба Реберга–Тареева показала свою эффективность у исследуемого контингента. Сравнительный анализ результатов исследований определения скорости клубочковой фильтрации по формулам Cockcroft–Gault и 6-vMDRD отчетливо подтвердил непригодность их использования при ПЭ и АО, зачастую приводящих к ложной трактовке данных [10].

Интерпретируя полученные результаты, следует предположить, что в развитии ПЭ у женщин с АО почки являются как одной из ведущих причин ее развития, так и органом-мишенью. По всей вероятности, эти изменения определяются эндотелиальной дисфункцией, которая способствует дезадаптации кровообращения в почках, их ишемизации и гипоперфузии, активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с развитием вторичного гиперальдостеронизма и водно-электролитных нарушений [11].

Проведение ИТ способствовало коррекции выявленной почечной дисфункции у 54,8% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО после общепринятой терапии и у 81,2% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО после дифференцированно направленной патогенетической терапии. В 45,2 и 18,8% случаев проведение интенсивного лечения не приводило к восстановлению функциональной способности почек в обеих группах.

Заключение

Таким образом, определение CH_2O и β_2 -МГ являются чувствительными тестами при нарушении выделительной и тубулярной функции почек у женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО, которые наблюдаются у 87,3% пациенток. Исследование скорости клубочковой фильтрации

по методу Реберга–Тареева сохраняет свою актуальность в отличие от вышеприведенных формул. Использование этих тестов помогает выявить более тонкие изменения в функциональном состоянии почек, когда рутинные методы исследования недостаточно информативны, определить время начала и выбор тактики ИТ. Эти положения подтверждаются и результатами проведенных исследований. Так, общепринятые современные принципы ИТ позволяют улучшить функциональное состояние почек у 54,8% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО. Проведение дифференцированной терапии способствует уменьшению проявлений почечной дисфункции у 81,2% женщин с ПЭ средней степени тяжести и АО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007.
2. Чернуха Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин. *Consilium Medicum*. 2007; 6: 84–6.
3. Кан Н.И., Керимова Д.Ф. Сравнительные аспекты течения беременности и родов у женщин с ожирением. *Проблемы беременности*. 2001; 4: 26–9.
4. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабницкий А.М., Куртенок Н.В., Коновалова О.В. Эклампсия в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2010; 6: 4–9.
5. Moran P., Lindheimer M.D., Davison J.M. The renal response to preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (6): 588–95.
6. Мальцева Н.В., Левченко В.Г., Зорина В.Н., Дубовик А.А., Васильева Н.Н. Сравнительный анализ содержания α_2 -микроглобулина и ассоциированного с беременностью протеина в крови и моче при нормальной беременности и гестозе. *Бюллетень СО РАМН*. 2005; 118 (4): 119–26.
7. Екимова Е.В., Колодко В.Г., Алексеева М.Л., Иванец Т.Ю., Ребриков Д.В. О диагностической значимости определения β_2 -микроглобулина (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 7–13.
8. Спасов С.А. Определение β_2 -микроглобулина в крови и моче при аномалиях почек. *Радиология-практика*. 2005; 1: 18–21.
9. Геддес К.Г., Мактиер Р., Трейнор Д., Фокс Д.Г. Как оценить почечную функцию в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (20): 1354–9.
10. Алиметова З.Р., Валева Ф.В. Оценка скорости клубочковой фильтрации во время беременности. *Практическая медицина*. 2011; 51 (3): 158–61.
11. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Маркеры дисфункции эндотелия при гестозе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 10 (5): 24–6.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nicenko G.A. *Polycystic Ovarian Syndrome: A Guide for Physicians*. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2007. (in Russian)
2. Chernukha G.E. Obesity as a risk factor for disorders of the reproductive system in women. *Consilium Medicum*. 2007; 6: 84–6. (in Russian)
3. Kan N.I., Kerimova D.F. Comparative aspects of pregnancy and delivery in obese women. *Problemy beremennosti*. 2001; 4: 26–9. (in Russian)
4. Savel'eva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A., Shtabnitskiy A.M., Kurtzenok N.V., Konovalova O.V. Eclampsia in modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010; 6: 4–9. (in Russian)
5. Moran P., Lindheimer M. D., Davison J. M. The renal response to preeclampsia. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (6): 588–95.
6. Mal'tseva N.V., Levchenko V.G., Zorina V.N., Dubovik A.A., Vasil'eva N.N. Comparative analysis of α_2 -microglobulin and pregnancy-associated protein in blood and urine during normal pregnancy and preeclampsia. *Bulleten' Sibirskogo ondeleniya RAMN*. 2005; 118 (4): 119–26. (in Russian)
7. Ekimova E.V., Kolod'ko V.G., Alekseeva M.L., Ivanets T.Yu., Rebrikov D.V. On the diagnostic significance of β_2 -microglobulin determination (literature review). *Problemy reproduktivnoy*. 2010; 1: 7–13. (in Russian)
8. Spasov S.A. β_2 -microglobulin definition in the blood and urine of renal anomalies. *Radiologiya praktika*. 2005; 1: 18–21. (in Russian)
9. Geddes K.G., Maktier R., Treynor D., Foks D.G. How to assess renal function in clinical practice? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (20): 1354–9. (in Russian)
10. Alimetova Z.R., Valeeva F.V. Evaluation of glomerular filtration rate during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 51 (3): 158–61. (in Russian)
11. Sidorova I.S., Zarubenko N.B., Gurina O.I. Markers of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; 10 (5): 24–6. (in Russian)

Received. Поступила 22.09.14