

НУП, значення якого зменшується до 60-ї доби розвитку захворювання.

3. На 21-шу і 60-ту добу після формування інфаркту міокарда концентрації циркулюючих ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений кореляційний взаємозв'язок з контрактильними індексами та показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

4. Рівень ММП-3 зберігає свій зв'язок з основними показниками кардіального ремоделювання протягом усього гострого та раннього післяінфарктного періоду, що, ймовірно, є підставою для майбутнього використання його як індикатора індивідуального ризику у пацієнтів з Q-ІМ при короткостроковому спостереженні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan [et al.] // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.

2. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. van den Borne, J.P. Cleutjens, R. Hane-maaijer [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.

3. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.

4. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan [et al.] // Clin. Science. – 2010. – Vol. 118. – P. 249–257.

5. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.

6. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.



УДК 616.43-008.6:616.61-053.81

**Т.О. Перцева,
М.К. Рокутова**

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ОЖИРІННЯ- АСОЦІЙОВАНОЇ НЕФРОПАТІЇ У МОЛОДИХ ПАЦІЄНТІВ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: абдомінальне ожиріння, ожиріння-асоційована нефропатія, гломерулярна гіперфільтрація, β_2 -мікроглобулінурія, МАУ, протеїнурія

Key words: abdominal obesity, obesity-associated nephropathy, glomerular hyperfiltration, β_2 -microglobulinuria, MAU, proteinuria

Резюме. В статті описані ранні маркери ренальної дисфункції у лиць молодого віку з абдомінальним ожирінням без сахарного діабета 1-го або 2-го типу в формі гломерулярної гіперфільтрації та β_2 -мікроглобулінурії. Мікроальбумінурія (МАУ), співвідношення МАУ/креатиніну сечі та протеїнурія у цій категорії пацієнтів зустрічаються в окремих випадках. Характерними профілями даної групи пацієнтів в залежності від розподілу маркерів раннього ураження нирок є β_2 -мікроглобулінурія з підвищеною або нормальною СКФ. Крім стандартних діагностических методів виявлення ренальної дисфункції у лиць молодого віку з абдомінальним ожирінням, необхідно також визначати β_2 -мікроглобулінурію. Вищеперелічені факти демонструють необхідність підвищеної уваги до даної групи пацієнтів як до групи лиць з високим ризиком розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень.

Summary. In the article the early markers of renal dysfunction, such as glomerular hyperfiltration and β_2 -microglobulinuria in young persons with abdominal obesity without diabetes mellitus of 1th or 2th type are described. Microalbuminuria (MAU), ratio of MAU/creatinine of urine and proteinuria in this category of patients occur occasionally. Characteristic profiles of these patients, depending on distribution of markers of early renal dysfunction are β_2 -microglobulinuria with glomerular hyperfiltration or normal GFR. Except the standard diagnostic methods of renal dysfunction in young persons with abdominal obesity, it is also necessary to determine β_2 -microglobulinuria. Facts mentioned demonstrate the necessity of intent attention to this group of patients, as well as to the group of persons with high risk of cardiovascular and kidney complications development.

Ожиріння зустрічається у 25-30% населення і є актуальною проблемою сучасної медицини, соціальне та економічне значення якої визнається наслідками та ускладненнями захворювання. Поряд зі зростанням захворюваності на ожиріння, збільшується кількість пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), найчастішими причинами якої вважають цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та артеріальну гіпертензію (АГ). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ожиріння може сприяти розвитку ХХН незалежно від наявності ЦД 2-го типу та АГ [1,2,11,12,15].

Із 2002 року за ініціативою Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США та з 2005 року після затвердження 2-м з'їздом нефрологів України в сучасній нефрології вико-

ристовуються такі критерії діагностики та стадії ХХН (рис. 1) [1,11].

Критерії діагностики хронічної хвороби нирок*:

Пацієнт має ХХН, якщо наявний будь-який з таких критеріїв:

1. Пошкодження нирок ≥ 3 міс., що виявлено за структурними або функціональними порушеннями нирок, зі зниженням ШКФ або без неї, та проявляється 1 раз або більше з таких ознак:

- порушення в аналізах крові або сечі;
- порушення, виявлені при візуалізаційних дослідженнях;
- порушення, виявлені при біопсії нирки.

2. ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² протягом > 3 міс., з іншими ознаками пошкодження нирок, наведеними вище, або без них.



Рис. 1. Характеристика стадій хронічної хвороби нирок*

(* Am. J. Kidney Dis., 2002; 39 (2 suppl 1): 818; 2-й з'їзд нефрологів України, 2005)

Характерною гістологічною ознакою ренального ушкодження при ожирінні вважають гломеруломегалію, особливо з фокально-сегментарним гломерулосклерозом, при якому утворюються пошкоджені ділянки, через які може проникати альбумін, внаслідок чого клінічно вияв-

ляється мікроальбумінурія (МАУ), протеїнурія, а також спостерігається прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН) у осіб з ожирінням. Гломеруломегалія у пацієнтів з морбідним ожирінням, навіть до появи МАУ, гістологічно нагадує діабетичну нефропатію на ран-

ніх стадіях. Слід також відзначити, що ожиріння-асоційована гломерулопатія, клінічно й гістологічно встановлена при морбідному ожирінні, виявляється також у осіб з надмірною масою тіла й ожирінням 1-2 ступеня [5,6,14].

Враховуючи перелічені вище факти, для оцінки функціонального стану нирок у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням, перш за все, необхідно визначати ШКФ [1,11].

Визначення концентрації і спектра білків у сечі використовують у діагностиці нефропатій. До діагностично значущих білків відносять: визначення загального білка, альбуміну й β_2 -мікроглобуліну сечі. У літературі наявність МАУ розглядають не тільки, як маркер ураження нирок, але і як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [3,4]. Необхідно підкреслити, що роботи, в яких розглядається проблема оцінки ранніх маркерів формування ожиріння-асоційованого ураження нирок у хворих з ожирінням, як правило, традиційно присвячені таким високоінформативним показникам, як МАУ та протеїнурія, у той час, як даних стосовно змін екскреції β_2 -мікроглобуліну з сечею при цій нозології недостатньо, а отримані результати досить суперечливі [2-4]. Таким чином, питання патогенезу, діагностики, диференціальної діагностики й прогнозу ураження нирок при абдомінальному ожирінні, на жаль, залишаються маловивченими як з патофізіологічної, так і з клінічної точки зору. Також не визначені фактори ризику розвитку та прогресування ожиріння-асоційованої нефропатії, механізми формування та ранні ознаки ураження нирок при абдомінальному ожирінні.

Мета роботи: охарактеризувати ранні маркери й клінічні ознаки ренальної дисфункції у пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 49 осіб (30 жінок і 19 чоловіків) молодого віку (ВООЗ відносить до молодого віку осіб від 15 до 45 років; середній вік пацієнтів - $31 \pm 6,4$ року), з ожирінням I-III ст. (згідно з класифікацією IDF, 2005) без ЦД 1-го або 2-го типу.

Критерії виключення: хронічні захворювання нирок (хронічний пієлонефрит, хронічний гломерулонефрит та інші), а також пацієнти з некомпенсованими захворюваннями та станами, які могли б зашкодити оцінці ШКФ.

Усім хворим проводили такі дослідження: фізикальне та антропометричне обстеження, розрахунок ШКФ за пробою Реберга-Тарєєва, визначення екскреції за добу альбуміну сечі (альбу-

минурія, Ал), протеїнурії та β_2 -мікроглобулінурії, співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі (Ал/Кр), а також необхідні лабораторні та біохімічні дослідження, електрокардіографічне дослідження. Згідно з існуючими рекомендаціями, дослідження рівня креатиніну сироватки крові, креатиніну сечі й проби Реберга-Тарєєва проводилися в одній лабораторії [1,3,11].

Для оцінки функціонального стану нирок використовували пробу Реберга-Тарєєва без поправки на площу (S) поверхні тіла. Згідно з даними літератури, площа поверхні тіла диспропорційно впливає на розподіл жирової тканини, тому розрахунок ШКФ за пробою Реберга-Тарєєва з поправкою на площу поверхні тіла в осіб з абдомінальним ожирінням призводить до штучного заниження ШКФ і маскування наявності гломерулярної гіперфільтрації [10].

Усі пацієнти були розподілені на 5 груп: 1 група (n=49) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням, 2 група (n=19) – чоловіки з абдомінальним ожирінням, 3 група (n=30) – жінки з абдомінальним ожирінням, 4 група (n=25) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням без АГ 1 ступеня, 5 група (n=24) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням та АГ 1 ступеня.

Статистичну обробку матеріалу й результатів досліджень проводили за допомогою ліцензійного пакета прикладних програм «Statistica 6.1, серійний номер AGAR 909 E415822FA» та «Microsoft Excel 7.0» шляхом використання вбудованих у дану програму статистичних функцій непараметричної статистики [Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973]. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі даних встановлено, що для більшості пацієнтів групи характерний 1 ступінь ожиріння; практично половина осіб мають АГ 1 ступеня. Слід звернути увагу, що поширеність збільшення показників ОТ, індексу ОТ/ОС, підвищеної маси тіла та площі поверхні тіла у чоловіків виявлена достовірно вище, ніж у жінок (табл. 1).

Необхідно відзначити, що у 4/5 кількості осіб (з них - практично у всіх (95%) чоловіків) з абдомінальним ожирінням незалежно від наявності АГ 1 ступеня, виявили гломерулярну гіперфільтрацію (табл. 2), яка, за даними літератури, характерна для осіб з надлишковою масою тіла й ожирінням [7,12,15]. Ribstein J. et al., 2005, встановили, що підвищення ШКФ спостерігається однаково часто у нормотензивних і гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла [7].

Таблиця 1

**Основні характеристики групи пацієнтів молодого віку
з абдомінальним ожирінням (Me±m)**

Показник	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
Кількість осіб, %	49 (100%)	19 (39%)	30 (61%)	25 (51%)	24 (49%)
Маса тіла, кг	98±2,8	106±4,9	94,5±2,8*	98±2,8	98±4,8
ОТ, см	105±1,8	110±3,1	102±1,8*	103±1,9	111±3
ОТ/ОС	0,9±0,01	1,1±0,02	0,9±0,01*	0,9±0,02	0,9±0,02
ІМТ, кг/м ²	33,1±0,8	33,8±1,3	32,1±1,1	34,7±1,1	32,2±1,3
S, м ²	2,2±0,03	2,3±0,1	2,1±0,03*	2,2±0,04	2,2±0,06
АГ, 1 ст., %	24 (49%)	10 (20%)	14 (29%)	0	24 (100%)
САТ, мм рт.ст.	130±2,3	140±3,8	128±2,9	120±1,1	150±1,2
ДАТ, мм рт.ст.	82±1,4	86±2	81±1,9	78±1,2	92±0,6

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні групи 3 з групою 2

Гломерулярна гіперфільтрація у осіб з ожирінням призводить до підвищення проксимальної канальцевої реабсорбції натрію й води та роз-

витку значної гіперсимпатикотонії, що, в свою чергу, погіршує перебіг АГ, а також посилює ушкодження нирок [8-10,13].

Таблиця 2

**Основні маркери ожиріння-асоційованої нефропатії пацієнтів молодого віку
з абдомінальним ожирінням (Me±m)**

Показник	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
Кількість осіб, %	49(100%)	19 (39%)	30 (61%)	25 (51%)	24 (49%)
ШКФ, мл/хв.	166,1±7,9	186,8±15,3	156,2±6,2*	166,1±9,8	166,3±12,5
Альбумінурія, мг/д	6,4±2,4	9±4,3	5,9±2,7*	6,7±2	6,3±4,4
Кількість осіб з МАУ, %	6 (13%)	4 (21%)	2 (7%)*	3 (12%)	3 (13%)
Кількість осіб з нормоМАУ, %	7 (14%)	5 (26%)	2 (7%)	3 (12%)	4 (17%)
Кількість осіб з оптим. МАУ, %	36 (73%)	10 (53%)	26 (86%)	19 (76%)	17 (70%)
β2-мг сечі, мг/д	1,1±0,4	2,2±0,7	1,1±0,5	3,4±0,4	1,1±0,7
Кількість осіб з підвищеним β2-мг сечі, %	46 (94%)	18 (95%)	28 (93%)	23 (92%)	23 (96%)
Кількість осіб з підвищеним Ал/Кр сечі, %	8 (16%)	8 (16%)	0*	3 (12%)	5 (21%)

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні групи 3 з групою 2

Відзначена незалежна роль гломерулярної гіперфільтрації в розвитку й прогресуванні ХХН, а також у розвитку вторинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу, особливо у осіб

з АГ [5-10,14]. При аналізі даних екскреції альбуміну сечі виявлено, що у 1/8 кількості осіб з абдомінальним ожирінням, незалежно від наявності АГ 1 ступеня, спостерігається екскреція

МАУ, однак у чоловіків трохи частіше, ніж у жінок (табл. 2). Практично у $\frac{3}{4}$ кількості осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням спостерігалась оптимальна екскреція альбуміну з сечею. Цікаво також відзначити, що протеїнурії не спостерігалось у жодного пацієнта.

Ribstein J. et al., 2005, встановили, що підвищення екскреції альбуміну сечі спостерігається однаково часто у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла [7]. Naumnik B., Mysliwiec M., 2010, відзначили, що МАУ або протеїнурія вважаються першими ознаками ураження нирок при абдомінальному ожирінні, особливо у осіб з АГ, і їх поширеність зростає зі збільшенням кількості складових метаболічного синдрому [12]. Слід звернути увагу, що в цілому по групі тільки у 8 (16%) чоловіків, недостовірно більше з АГ 1 ступеня, спостерігалось збільшення співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі (табл. 2). Таким чином, мікро- або макроальбумінурія, а також співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі у пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням, незалежно від наявності АГ 1 ступеня, зустрічаються тільки в окремих випадках. МАУ і протеїнурія виникають пізніше, можливо, при погіршенні перебігу АГ та розвитку ЦД 2-го типу. Особливої уваги заслуговує факт, що практично у всіх (94%) пацієнтів спостерігалось підвищення β 2-мікроглобуліну сечі незалежно від наявності АГ 1 ступеня (табл. 2). Згідно з літературними даними, вказаний факт може бути зумовлений рядом механізмів, серед яких: надмірна фільтрація β 2-мікроглобуліну через клубочковий фільтр, яка перевищує поріг реабсорбції проксимальних канальців; порушення функціонального стану тубулярного апарату нирок, зумовлене як генералізованою зміною інтраренальної гемодинаміки, так і порушенням кровотоку в навколосудинних капілярах за рахунок ангіотензин-1-зумовленого спазму еферентних артерій. Вищеперелічені патофізіологічні фактори відіграють основну роль у розвитку канальцевих дисфункцій і подальшого інтерстиціального склерозу, які разом з ушкодженням і підвищенням проникності гломерулярного фільтра нефронів визначають формування початкових етапів ожиріння-асоційованої нефропатії [3-6,12,15].

При проведенні кореляційного аналізу є прямий позитивний кореляційний зв'язок між такими показниками, як β 2-мікроглобулінурія й рівні екскреції альбуміну сечі та загального білка сечі ($r=0,6$, $p<0,001$ і $r=0,5$, $p<0,001$); екскреція альбуміну сечі й рівні загального білка сечі ($r=0,8$, $p<0,001$) [3].

Таким чином, виявлений статистично значущий прямо пропорційний взаємозв'язок між рівнем β 2-мікроглобулінурії, альбумінурії та протеїнурії у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням дозволяє використовувати показник β 2-мікроглобулінурії як маркер раннього ураження нирок при абдомінальному ожирінні.

Цікаво відзначити прямий позитивний кореляційний зв'язок між такими показниками, як ШКФ і рівень показників добової екскреції альбуміну сечі ($r=0,6$, $p<0,001$) і β 2-мікроглобулінурії ($r=0,5$, $p<0,001$) у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням незалежно від статі та наявності АГ 1 ступеня. Таким чином, у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням та гломерулярною гіперфільтрацією спостерігається збільшення екскреції діагностично значущих білків сечі, що, можливо, зумовлено підвищенням проникності гломерулярного фільтра нефронів.

Необхідно підкреслити, що наявність β 2-мікроглобулінурії з підвищеною або нормальною ШКФ є найбільш характерними профілями залежно від типу розподілу маркерів раннього ураження нирок пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням незалежно від наявності АГ 1 ступеня (рис. 2).



Рис. 2. Профіль групи пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням залежно від розподілу маркерів раннього ураження нирок

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням без цукрового діабету 1-го або 2-го типу гломерулярну гіперфільтрацію та β 2- мікро-

глобулінурию слід вважати поширеними маркерами раннього ураження нирок.

2. Виявлення мікроальбумінурії та підвищення співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі відзначається в окремих випадках у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням.

3. Наявність β 2-мікроглобулінурії з підвищеною або нормальною ШКФ є найбільш характерними профілями пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням залежно від розподілу маркерів раннього ураження нирок.

4. Визначення разом з мікроальбумінурією, співвідношенням альбумін сечі/креатинін сечі та

протеїнурією рівня β 2-мікроглобулінурії дозволяє комплексно оцінити не лише міру порушення селективності гломерулярного фільтру, але й вираженість залучення до патологічного процесу тубулярного апарату нирок при абдомінальному ожирінні, що дозволить виявити ступінь ураження нирок на доклінічному етапі.

5. Перелічені вище факти демонструють необхідність пильної уваги до групи пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням та початковими проявами хронічної хвороби нирок як до групи пацієнтів з великим ризиком розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шилов Е.Н. Хроническая болезнь почек / Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М. Ю. Швецов // *Терапевт. архив.* – 2007. – №6. – С. 75-80.
2. Adverse renal consequences of obesity / A. Karen, A. Griffin, H. Kramer [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 685-696.
3. Analysis of urinary albumin, transferrin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-2-microglobulin in patients with impaired glucose tolerance / N. Hiratsuka, K. Shiba, K. Nishida [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 1998. – N12. – P. 351-355.
4. Branten A. J. Influence of albumin infusion on the urinary excretion of beta-2-microglobulin in patients with proteinuria / A.J. Branten, J.F. Wetzels // *Nephron.* – 1999. – Vol. 81. – P. 329-333.
5. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – N 16. – P. 1790-1798.
6. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity / D.S. Goumenos, B. Kavar, M.El. Nahas [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, N 12. – P. 3732-3738.
7. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index / J. Ribstein, J. C. Verhave, P. Fessler [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 233-241.
8. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F.J. Charchar, C. Maric [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 816-821.
9. Jeffrey L. Obesity-Related Hypertension and Other Renal issues / L. Jeffrey, M. Martin // *J. Lancaster General Hospital.* – 2010. – Vol.5, N 1. – P. 14-15.
10. Levey A.S. Obesity, Glomerular Hyperfiltration, and the Surface Area Correction / A.S. Levey, M. Kramer // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 2.
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease / *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, Suppl 2. – P. 1-180.
12. Naumnik B. Renal consequences of obesity / B. Naumnik, M. Mysliwiec // *Med. Sci. Monit.* – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 163-170.
13. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption / A. Chagnac, M. Herman, B. Zingerman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – N 23. – P. 3946-3952.
14. Praga M. Obesity, proteinuria and progression of renal failure / M. Praga, E. Morales // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – N 15. – P. 481-486.
15. Renal Risks of Obesity / J.S. Sandhu, M. Singla, A. Ahuja [et al.] // *JIACM.* – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 335-338.

