

Функциональное состояние почек у детей и подростков с ожирением

Гайсина Л.Р., Сафина А.И., Валеева Ф.В.

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Росздрава, Казань
(ректор – д.м.н., профессор Созинов А.С.)

Резюме. В современном обществе избыточная масса тела и ожирение являются одними из самых актуальных проблем. Количество пациентов, имеющих избыточный вес, неуклонно растет и, по некоторым данным, удваивается каждые три десятилетия. Ожирение патогенетически связано с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, такими как сахарный диабет и артериальная гипертензия, которые часто приводят к поражению почек; ожирение же само по себе связано с неблагоприятной почечной гемодинамикой, которая независимо от данных факторов может вносить свой вклад в патологию почек. В нашей работе мы изучали влияние избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков на функцию канальцевого аппарата почек и скорость клубочковой фильтрации. *Ключевые слова:* ожирение, дети, состояние почек.

Resume. Overweight and obesity are the most actual problems nowadays. Number of overweight patients steadily raises and duplicates every three decades. Obesity is associated with some factors of cardiovascular risk like diabetes mellitus and arterial hypertension, frequently leads to kidney disfunction. Obesity itself can result in poor renal hemodynamics, well-known risk factor of kidney disease. We studied impact of overweight and obesity in children and adolescents on renal tubular function and glomerular filtration rate. *Keywords:* obesity, children, kidney function.

Материалы и методы исследования

Обследовано 93 пациента, страдающих избыточной массой тела или ожирением в возрасте от 8 до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Детской Республиканской клинической больницы МЗ РТ. Среди обследованных было 48 пациентов мужского и 45 женского пола. В работе была использована классификация ожирения у детей, согласно которой масса тела в пределах 85–95 процентиля ИМТ оценивалась как избыточная, свыше 95 процентиля – как ожирение. ИМТ, превышающий 35, свидетельствовал о морбидном ожирении [1]. В проведенном исследовании количество больных с избыточной массой тела составляло 10 человек, с ожирением – 63, с морбидным ожирением – 20. В качестве контрольной группы были обследованы 18 детей в возрасте от 10 до 18 лет без патологии почек и с нормальной массой тела.

Общеклиническое обследование включало в себя общие анализы крови и мочи.

Функция гломерулярного аппарата оценивалась по величине клубочковой фильтрации. О состоянии проксимального отдела канальцев судили по суточной экскреции и клиренсу кальция, фосфора. Альбуминурия определялась в утренней моче полуколичественным методом с помощью визуальных тест-полосок на микроальбуминурию (МАУ) MICRAL-TEST II (Микраль-Тест 2) Roche Diagnostics.

Клиренсы кальция и фосфора рассчитывали по формулам, рекомендуемым Шюк О. (1981):

$$C = U \cdot V / P \cdot 1,73 / S (\text{м}^2), \text{ где}$$

C – клиренс исследуемого вещества (мл/мин),

U – содержание исследуемого вещества в моче (мкг/л, мг/л),

V – минутный диурез (мл/мин),

P – содержание исследуемого вещества в сыворотке (мкг/л, мг/л),

S – площадь тела.

Полученные данные подвергли статистической обработке при помощи пакета статистических программ Statistica 8.0. Учитывая, что большинство распределений медико-биологических показателей, особенно показателей в малых выборках, не являются нормальными, для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05 ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me (25; 75) (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентиля).

Таблица 1

Распределение исследуемых пациентов по степени ожирения

Степень ожирения	Количество	
	мальчики	девочки
Избыток массы тела	2	8
Ожирение	33	30
Морбидное ожирение	13	7
Контрольная группа	10	8

Во всех таблицах:

p₁ – разница показателей между группой с избыточной массой тела и контрольной группой;

p₂ – разница показателей между группой с ожирением и контрольной группой;

p₃ – разница показателей между группой морбидного ожирения и контрольной группой;

p₄ – разница показателей между группами с избыточной массой тела и ожирением;

p₅ – разница показателей между группами с ожирением и морбидным ожирением;

p₆ – разница показателей между группой с избыточной массой тела и группой морбидного ожирения.

Таблица 2

Скорость клубочковой фильтрации и суточная экскреция альбумина с мочой у детей и подростков с ожирением в зависимости от степени ожирения				
Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=18)	Группа с избыточной массой тела (n=10)	Группа с ожирением (n=63)	Группа с морбидным ожирением (n=20)
МАУ, мг/л	0,0 (0,0; 10,0)	20,0 (0,0; 50,0) $p_1=0,5$ $p_6=0,6$	20,0 (15,0; 20,0) $p_2=0,000013$ $p_4=0,52$	20,0 (0,0; 100,0) $p_3=0,0005$ $p_5=0,7$
СКФ, мл/мин	93,4 (81,8; 102,3)	104,4 (75,0; 149,0) $p_1=0,7$ $p_6=0,44$	111,05 (93,8; 137,0) $p_2=0,01$ $p_4=0,42$	122,3 (96,5; 136,0) $p_3=0,04$ $p_5=0,44$

Таблица 3

Показатели экскреции и клиренса кальция у детей и подростков с ожирением в зависимости от степени ожирения

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=18)	Группа с избыточной массой тела (n=10)	Группа с ожирением (n=63)	Группа с морбидным ожирением (n=20)
Кальций крови, ммоль/л	2,48 (2,43; 2,5)	2,48 (2,4; 2,5) $p_1=0,8$ $p_6=0,06$	2,44 (2,35; 2,5) $p_2=0,14$ $p_4=0,77$	2,38 (2,25; 2,45) $p_3=0,004$ $p_5=0,04$
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	0,43 (0,25; 0,77)	2,01 (1,4; 2,1) $p_1=0,0003$ $p_6=0,07$	1,02 (0,6; 1,58) $p_2=0,0005$ $p_4=0,005$	1,12 (0,55; 1,89) $p_3=0,006$ $p_5=0,88$
Клиренс кальция, мл/мин	0,07 (0,05; 0,18)	0,45 (0,3; 0,9) $p_1=0,008$ $p_6=0,14$	0,24 (0,13; 0,39) $p_2=0,004$ $p_4=0,01$	0,3 (0,12; 0,52) $p_3=0,02$ $p_5=0,4$

Таблица 4

Показатели экскреции и клиренса фосфора у детей и подростков с ожирением в зависимости от степени ожирения

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n=18)	Группа с избыточной массой тела (n=10)	Группа с ожирением (n=63)	Группа с морбидным ожирением (n=20)
Фосфор крови, ммоль/л	1,37 (1,24; 1,46)	1,3 (1,1; 1,46) $p_1=0,7$ $p_6=0,4$	1,31 (1,15; 1,53) $p_2=0,7$ $p_4=0,68$	1,19 (1,1; 1,32) $p_3=0,047$ $p_5=0,1$
Суточная экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут	7,7 (5,57; 15,01)	12,46 (8,37; 20,38) $p_1=0,9$ $p_6=0,09$	13,6 (8,9; 18,02) $p_2=0,04$ $p_4=0,9$	16,8 (14,7; 27,4) $p_3=0,002$ $p_5=0,01$
Клиренс фосфора, мл/мин	3,13 (0,89; 6,0)	6,77 (3,9; 10,1) $p_1=0,5$ $p_6=0,46$	5,6 (3,52; 8,33) $p_2=0,02$ $p_4=0,54$	7,4 (5,9; 11,0) $p_3=0,004$ $p_5=0,08$

Результаты исследования

Анализ скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявил постепенное повышение СКФ при увеличении степени ожирения. Статистически значимые различия были получены при сравнении групп детей с ожирением и морбидным ожирением с контрольной группой (в группе с ожирением 111,05 (93,8; 137,0) мл/мин по сравнению с контролем 93,4 (81,8; 102,3) мл/мин, $p_2=0,01$) и в группе с морбидным ожирением (122,3 (96,5; 136,0) мл/мин; контроль – 93,4 (81,8; 102,3), $p_3=0,04$).

При оценке альбуминурии отмечалось статистически значимое повышение показателя в группах с ожирением и с морбидным ожирением при сравнении с контрольной группой. По частоте выявления МАУ составила 0 случаев в контрольной группе, 3 (30%) – в группе избытка массы тела, 14 (22,2%) – в группе с ожирением и 4 (20%) – в группе морбидного ожирения (табл. 2).

При анализе содержания кальция в крови и суточной моче у детей с ожирением было выявлено снижение содержания кальция в крови по мере нарастания степени ожирения. Отличия в уровне кальция крови становятся статистически значимыми у детей с морбидным ожирением по сравнению с детьми с нормальной массой тела и ожирением. При этом уровень экскретируемого с мочой кальция постепенно повышается по мере возрастания степени ожирения, и разница статистически значима по сравнению с контрольной группой уже при наличии избыточной массы тела. Клиренс кальция

при этом статистически значимо повышается во всех исследуемых группах (табл. 3).

Анализ экскреции и клиренса неорганического фосфора выявляет сходные тенденции: снижение содержания фосфора в крови (разница статистически значима при сравнении контрольной группы с группой морбидного ожирения, $p=0,047$), повышение экскреции фосфора с мочой (статистически значимая разница получена между группой с ожирением и контрольной группой, $p=0,04$, группой с морбидным ожирением, $p=0,002$). Клиренс фосфора также постепенно повышается от контрольной группы до группы с морбидным ожирением (табл. 4).

Обсуждение результатов

В последние годы эпидемиологические исследования отчетливо свидетельствовали, что ожирение является независимым фактором риска хронических почечных заболеваний [10]. Наличие МАУ в группах ожирения и морбидного ожирения было отмечено в исследованиях, проводимых на взрослой популяции пациентов с метаболическим синдромом. Так, по данным Chen В. и соавт., частота МАУ достигала 20,3% у пациентов с метаболическим синдромом [6]. Наличие ожирения связано с более высокой распространенностью и выраженностью МАУ и более быстрым прогрессированием хронических почечных заболеваний при анализе взрослой популяции [12]. При обследовании 572 пациентов, страдающих ожи-

рением, проведенном Atshinnia F. и соавт., показано, что снижение массы тела приводит к снижению уровня протеинурии и МАУ на 1,7 г (доверительный интервал 0,7–2,6 г) и 14 мг (11–17) соответственно ($p < 0,05$) [4].

При хронических почечных заболеваниях наблюдается комплекс метаболических нарушений, таких как: дефицит витамина D, метаболический ацидоз, воспалительные процессы и аккумуляция «уремических токсинов» [15]. В исследовании 171 пациента с хроническими почечными заболеваниями было выявлено, что средний уровень 25-(ОН)D составил $22,1 \pm 13$ нг/мл и только у 18,7% пациентов наблюдалось нормальное содержание 25-(ОН)D, у 58,5% содержание витамина D было снижено и у 22,9% исследуемых выявлено значительное снижение его уровня, при этом 47,3% пациентов страдали ожирением [9]. У 108 пациентов с морбидным ожирением, по данным Hultin H. и соавт., средний уровень 25-(ОН)D3 в сыворотке составил 53 нмоль/л (референсные значения 75–250 нмоль/л) [11]. Повышение клиренса кальция, полученное в нашем исследовании, возможно, связано с дефицитом витамина D, который может наблюдаться при хронических почечных заболеваниях. В сыворотке крови 40% кальция связано с белком, 10% с бикарбонатом и фосфатом и 50% кальция находится в виде свободной фракции. Реабсорбция кальция в почках происходит преимущественно в проксимальных канальцах и восходящем колоне петли Генле с помощью пассивной диффузии по электрохимическому градиенту и частично совместно с натрием и водой [2]. Соответственно, повышение уровня экскретируемого кальция и его клиренса может свидетельствовать о нарушении его реабсорбции в проксимальных канальцах почек [2]. В дистальных канальцах почек реабсорбируемый кальций переносится посредством зависимого от витамина D Ca^{2+} -связывающего белка [2]. Дефицит витамина D также будет увеличивать экскрецию кальция с суточной мочой и клиренс кальция.

Неорганический фосфор также реабсорбируется преимущественно в проксимальных канальцах (80%), 10% – в дистальных и 10% – экскретируется с мочой [2]. Реабсорбция фосфата имеет насыщаемый характер до истощения мощности транспортной системы 2a и 2c натрий-фосфат котранспортеров [8]. Соответственно, хроническая гипо- и гиперфосфате-

мия могут быть результатом нарушения почечных механизмов регуляции уровня фосфатов [8]. В литературе также имеются публикации, указывающие на связь ожирения и вторичного гиперпаратиреоза [7]. При исследовании 1628 пациентов медиана паратгормона была самой низкой в группе пациентов с недостатком массы тела (10,2 пмоль/л), затем в группе с нормальной массой тела (12,1 пмоль/л), избытком массы тела (14,0 пмоль/л) и у пациентов с ожирением (17,5 пмоль/л) [7]. Паратгормон уменьшает реабсорбцию фосфата в проксимальных и дистальных канальцах, вызывая фосфатурию и гипофосфатемию, повышает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах [2]. В нашем исследовании повышение клиренса кальция также, возможно, связано с нарушением реабсорбции его в дистальных канальцах при дефиците витамина D.

Ожирение часто сочетается с изменениями липидного спектра крови, нарушениями обмена глюкозы и артериальной гипертензией у взрослых [3]. Дислипидемия является установленным фактором риска атеросклероза, а также часто встречается среди взрослых и детей, страдающих хроническими почечными заболеваниями. В одном из исследований (391 ребенок в возрасте от 1–16 лет) была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и протеинурией [14]. Повышенная продукция и снижение катаболизма липидов могут спровоцировать развитие атеросклероза, а также гломерулосклероза и тубулоинтерстициальных поражений почек [16].

По данным литературы, при ожирении наблюдается увеличение скорости клубочковой фильтрации и протеинурия [13], что совпадает с данными, полученными в нашем исследовании. Отсутствие снижения клиренса кальция и фосфора при увеличении СКФ и отсутствие корреляции между этими параметрами может косвенно указывать на независимый от фильтрации механизм нарушения канальцевых функций почек при избыточной массе тела и ожирении.

Выводы

1. По мере нарастания степени ожирения у детей и подростков наблюдается увеличение скорости клубочковой фильтрации и микроальбуминурии.
2. У детей, имеющих избыточный вес, отмечается нарушение канальцевых функций почек.

Литература

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. – М., 2006. – 600 с.
2. Тареева И.Е. Нефрология / Руководство для врачей. – М., 2000. – 689 с.
3. Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, №2. – С. 102–111.
4. Atshinnia F., Wilt T.J., Duval S. et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts // Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association – European Renal Association [Nephrol Dial Transplant]. – 2010 Apr. – Vol. 25 (4). – P. 1173–83. Date of Electronic Publication: 2009 Nov 27.
5. Bosma R.J., Krikken J.A., Homan van der Heide J.J., et al. Obesity and renal hemodynamics // Contributions To Nephrology [Contrib Nephrol]. – 2006. – Vol. 151. – P. 184–202.
6. Chen B., Yang D., Chen Y., et al. The prevalence of microalbuminuria and its relationships with the components of metabolic syndrome in the general population of China // International Journal Of Clinical Chemistry [Clin Chim Acta]. – 2010, May 2. – Vol. 411 (9–10). – P. 705–9. Date of Electronic Publication: 2010 Feb 04.
7. Drechsler C., Grootendorst D.C., Boeschoten E.W., et al. Changes in parathyroid hormone, body mass index and the association with mortality in dialysis patients // Nephrol Dial Transplant. – 2010 Sep 14. [Epub ahead of print].
8. Fukumoto S. Disorders of phosphate metabolism // Rinsho Byori. – 2010 Mar. – № 58(3). – P. 225–31.
9. García-Cantón C., Bosch E., Auyanet I., et al. [25 hydroxyvitamin D levels and cardiovascular risk in a cohort of patients with advanced chronic kidney disease] // Nefrologia. – 2010. – № 30(4). – P. 435–42. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10288.

10. Guarnieri G., Zanetti M., Vinci P., et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease // J Ren Nutr. – 2010 Sep. – № 20(5 Suppl). – S19–23.
11. Hultin H., Edfeldt K., Sundbom M., Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity // J Clin Endocrinol Metab. – 2010 Aug. – № 95(8). – P. 3973–81. Epub 2010 Jun 2.
12. Kopple J.D. Obesity and chronic kidney disease // J Ren Nutr. – 2010 Sep. – № 20(5 Suppl). – S29–30.
13. Praga M., Morales E. Obesity-related renal damage: changing diet to avoid progression // Kidney Int. – 2010 Oct. – № 78(7). – P. 633–5.
14. Saland J.M., Pierce C.B., Mitsnefes M.M., et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease // Kidney Int. – 2010 Aug 25. [Epub ahead of print].
15. Siew E.D., Ikizler T.A. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease // Semin Dial. – 2010 Jul–Aug. – № 23(4). – P. 378–82.
16. Vaziri N.D. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease // J Ren Nutr. – 2010 Sep. – № 20(5 Suppl). – S35–43.

Гайсина Л.Р.	E-mail: leilag@inbox.ru
Сафина А.И.	E-mail: safina_asia@mail.ru
Валеева Ф.В.	E-mail: val_farida@mail.ru
