

© А.А.Вялкова, Е.Н.Лебедева, С.И.Красиков, И.В.Зорин, Е.П.Кулагина, С.Н.Николаева, 2014
УДК 616.39-06:616.6-001

*А.А. Вялкова¹, Е.Н. Лебедева², С.И. Красиков³, И.В. Зорин¹, Е.П. Кулагина¹,
С.Н. Николаева¹*

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*A.A. Vyalkova, E.N. Lebedeva, S.I. Krasikov, I.V. Zorin, E.P. Kulagina,
S.N. Nikolaeva*

CLINICAL AND PATHOGENICAL ASPECTS OF KIDNEY DAMAGE IN OBESITY (REVIEW)

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: ¹ кафедра факультетской педиатрии, ² кафедра биохимии, ³ кафедра химии и фармацевтической химии

РЕФЕРАТ

Ожирение является одной из актуальных медико-социальных проблем современного общества. Быстрый рост числа лиц, страдающих избыточной массой тела, определяет актуальность этой проблемы. Ожирение приводит к прогрессирующему повреждению почек через множество механизмов. Использование ранних биомаркеров патологии почек при ожирении с оценкой уровня показателей липидного, углеводного обмена, инсулинорезистентности, сывороточного лептина и адипонектина является перспективным для диагностики ренального поражения при ожирении у детей.

Ключевые слова: ожирение, почки, лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли-альфа, ренин-ангиотензиновая система, внутривисочковая гипертензия, подоцит.

ABSTRACT

Obesity is one of actual medico-social problems of modern society. Rapid growth of the persons suffering from excess mass of a body, defines relevance of this problem. Obesity leads to progressive injury of kidneys through a set of mechanisms. Use of early biomarkers of pathology of kidneys at obesity with an assessment of level of indicators of a lipid, carbohydrate exchange, insulin resistance, serum leptin and adiponectin are perspective for diagnostics of renal defeat at obesity in children.

Key words: obesity, kidney, leptin, adiponectin, tumor necrosis factor - alpha, renin-angiotensin system, interglomerulus hypertension, podocyte.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение является одной из актуальных медико-социальных проблем современного общества [1–6]. Наличие заболеваний, ассоциированных с нарушением липидного обмена и избыточной массой тела, уменьшает продолжительность жизни [7]. Ожирение является фактором риска развития таких тяжелых хронических заболеваний, как сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и других. В свою очередь, эти заболевания патогенетически взаимосвязаны с поражением почек, а риск развития почечной патологии при

ожирении нередко носит независимый характер от наличия диабета и гипертензии [8].

Заболевания почек прогрессируют у пациентов с АГ, с формированием нефросклероза и развитием первично-сморщенной почки, СД2 – с развитием диабетической нефропатии с формированием тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза [5, 7–9].

Механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела изучены недостаточно, известны лишь единичные, в основном экспериментальные, работы по исследованиям в этой области [5, 9, 10]. Быстрый рост числа лиц, страдающих избыточной массой тела, неуклонное «омолаживание» популяции полных людей определяет актуальность этой проблемы.

Вялкова А.А. 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6. Кафедра факультетской педиатрии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Тел.: 8(3532) 57-22-64; e-mail: k_pediatriy@mail.ru

Варианты поражения почек при ожирении

Строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек при ожирении не идентифицирован. Вместе с тем, оценка выявляемых у большинства больных с ожирением изменений мочи, системного АД и внутривисочечной гемодинамики позволила выделить несколько типичных клинических признаков:

- микроальбуминурия (МАУ), являющаяся локально-почечным маркером генерализованной эндотелиальной дисфункции и, кроме того, стойкой гиперфилътрации [11, 12];

- нефротическая или субнефротическая протеинурия, рассматриваемая как следствие прямого повреждения гломерулярной базальной мембраны (как результат стойкой гиперфилътрации); при этом гипопроотеинемия и отеки, как правило, не формируются [9, 13–16].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) – поражение почек, обнаруживаемое при биопсии у больных с ожирением с протеинурией более 1 г/сут. М. Прага и соавт. [17] сравнивали течение ассоциированного с ожирением ФСГС с идиопатической формой этого заболевания. У всех больных обнаруживали протеинурию, у большинства она достигала нефротического уровня. У больных с ФСГС с ожирением была выявлена положительная корреляция между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем суточной протеинурии [18].

Взаимосвязь ожирения с нарушениями углеводного обмена, в том числе СД 2, представляет большой интерес в связи с необходимостью разработки эффективных подходов к профилактике поражения органов-мишеней – сердечно-сосудистой системы и почек. Доказано наличие общих механизмов формирования сердечно-сосудистых осложнений и нефропатий метаболической природы [1, 6].

Ренальные эффекты ожирения

Влияние ожирения на почки реализуется через морфологические и функциональные изменения органа [15–18].

Морфологические изменения. Эксперименты на животных показали расширение Боуменовй капсулы, быструю гиперплазию гломерул, утолщение клубочковой и трубчатой базальной мембраны, увеличение мезангиальной основы во многих гломерулах и размера почек. Исследования структуры почек у тучных пациентов выявили норму или обусловленную ожирением гломерулопатию (ООГ), которая может включать ФСГС, гломеруломегалию, мезангиальную гиперплазию и лизис ножек (подий) подоцитов, а также центральный мезангиальный склероз или

утолщение базальной мембраны центральных гломерул и трубок [16].

По сравнению с идиопатическим ФСГС у ООГ реже встречаются склерозированные гломерулы, главным образом в perihilar областях, что отражает более медленно развивающуюся болезнь. Кроме того, при ООГ развивается более умеренный лизис подий в подоцитах и почти 100% уровень гломеруломегалии. Гломеруломегалия может быть единственным проявлением ООГ без ФСГС и, наряду с почечной гипертрофией, определяет массу тела и размер почек при патологоанатомических исследованиях у тучных пациентов. При гистологических исследованиях наблюдали гиперплазию юкстагломерулярного аппарата у тучных пациентов с заболеваниями почек даже без гипертонии [19–21].

Функциональные изменения. Эксперименты на животных показали существенную клубочковую гиперфилътрацию и повышение почечного кровотока, АД, ренина и инсулина в плазме [22]. Функциональные изменения, которые происходят в почках у тучных пациентов, включают увеличение ФРГ, повышение почечного кровотока, протеинурию субнефротического и нефротического диапазона. В отличие от идиопатического ФСГС, у тучных пациентов более высокий альбумин сыворотки, более низкий холестерин сыворотки и меньше выраженность отёков, что связано с сохранением функции трубок в реабсорбции белков и меньшим повреждением подоцитов, наблюдаемыми при ООГ [23].

В патофизиологии болезней почек при ожирении важную роль играют факторы гормональной регуляции [24].

Гиперинсулинемия. Существенный вклад в формирование стойкой гиперфилътрации у больных с ожирением вносит гиперинсулинемия. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления. Кроме того, участие инсулина в развитии гипертрофии клубочков и гломерулосклероза при ожирении реализуется и через активацию синтеза некоторых факторов роста (ИФР-1 и ИФР-2) и фиброгенеза [22, 24, 25]. Сами клетки жировой ткани (адипоциты) продуцируют различные гормоны и медиаторы – адипокины [лептин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), резистин и др.], большинство из которых обладает тканедеструктивным свойством, способностью индуцировать тканевое воспаление и, как следствие, фиброз [26–28]. Установлено, что развитие и прогрессирование поражения почек при ожирении реализуются при участии некоторых

гормонов, факторов роста и цитокинов, продуцируемых как непосредственно адипоцитами, так и макрофагами [25]. В настоящее время наиболее изучена роль лептина, ФНО- α , ингибитора активатора плазминогена 1 (РАИ1) и ангиотензина-II [24, 29–34].

Лептин – продукт Ob- гена, гормон пептидной природы – синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах жировой ткани и, таким образом, являясь представителем группы гормонов насыщения. Основная функция лептина в норме – стимуляция соответствующих зон гипоталамуса, угнетающих пищевое поведение [24, 35]. Известно, что лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза). У пациентов с ожирением выявляют гиперлептинемии и резистентность к данному гормону (подобно инсулинорезистентности), в связи с чем и формируется его стойкая гиперпродукция [38]. При лептинорезистентности активируется перекисное окисление липидов, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса. В условиях висцерального ожирения и лептинорезистентности этот гормон влияет на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина клетками сосудистой стенки, повышение тонуса симпатической нервной системы.

Рецепторы к лептину обнаруживаются в клетках канальцевого эпителия. Следствием их стимуляции являются увеличение диуреза и натрийуреза, при этом уровень АД и экскреции калия с мочой не изменяются. В работах последних лет показано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [35]. Избыток лептина способен непосредственно активировать пролиферацию мезангиоцитов и продукцию ими медиаторов фиброгенеза, например, трансформирующего фактора роста-бета (ТФР- β), обладает антинатрийуретическим свойством и, кроме того, значительно усиливает инсулинорезистентность – именно этим во многом объясняется ее значительная частота и очень высокий риск СД 2, свойственный больным с ожирением [36, 37, 39].

Один из главных механизмов поражения почек, индуцируемого лептином и другими адипокина-

ми, – общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков. Под действием лептина эндотелий начинает продуцировать медиаторы вазоконстрикции, тканевой гипоксии и антинатрийуреза (ангиотензин-II, эндотелин-1), а также факторы роста и фиброгенеза (ТФР- β , основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста), компоненты эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа1) [30, 31]. Все эти факторы, а также наблюдающееся при стойкой гиперлептинемии расстройство эндотелий-зависимой вазодилатации, связанное с угнетением эндотелиальной NO-синтазы и резким уменьшением сродства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO, приводят к выраженным нарушениям внутривисцеральной гемодинамики, наблюдающимся уже тогда, когда показатели, характеризующие фильтрационную функцию почек, остаются в пределах нормальных значений [39].

Таким образом, первой клинической стадией поражения почек при ожирении можно считать нарушения внутривисцеральной гемодинамики, регистрируемые с помощью специальных диагностических проб, выявляющих постепенное снижение почечного функционального резерва, нарастающих по мере прогрессирования тубулярной и (или) гломерулярной эндотелиальной дисфункции [2, 9, 24].

В норме лептин циркулирует в крови, главным образом, в связанной форме, достигает гипоталамуса, проходя через гематоэнцефалический барьер и проявляет действие, уменьшая аппетит и увеличивая метаболизм. Трансдукция сигнала после связывания лептина с гипоталамическими рецепторами включает уменьшение секреции нейропептида Y (NPY) и изменения в образовании меланокортина, которые изменяют пищевое поведение и вызывают насыщение. Уровни лептина изменяются в течение дня, повышаясь ночью, с чем и связано отсутствие аппетита в ночное время.

У тучных пациентов заметно выражена экспрессия лептиновой м-РНК в подкожной жировой ткани. Но у них развивается лептинорезистентность из-за дефектного транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, что и приводит к гиперлептинемии. Гиперлептинемия обуславливает повышение аппетита и, как следствие, увеличение массы тела. Кроме того, высокие уровни инсулина у тучных пациентов непосредственно стимулируют производство лептиновой м-РНК. Другие факторы, такие как пубертат, женский пол, IL-1, ФНО- α и кортикостероиды, увеличивают секрецию лептина, в то время как менопауза, старение, голодание – уменьшают. С другой стороны – лептин уменьшает

секрецию инсулина и увеличивает гематопоез, ангиогенез, термогенез [10, 35–38].

Лептин экскретируется почками. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности уровень лептина повышается, особенно этому способствуют такие факторы, как тучность и воспаление. У тучных пациентов высокий уровень лептина возможно играет роль в происхождении ООГ.

В экспериментах на животных показано, что лептин вызывает быстрое увеличение клубочковых эндотелиальных клеток, увеличивает экспрессию ТФР- β 1 и усиливает образование м-РНК коллаген IV типа. Эти факторы приводят к ФГС и протеинурии. Кроме того, лептин связан с адренергической активацией, повышением АД, тахикардией, что объединяет повреждение почек и гипертонию при ожирении [35].

В ткани почек активно экспрессируется мРНК рецептора лептина. Предполагают, что это связано с транспортом лептина через ткань почки – основной этап тканевого захвата и катаболизма лептина. Лептиновый рецептор – член семейства цитокиновых рецепторов gp130. Выделяют 6 изоформ лептиновых рецепторов [Ov-R (a-f)]. Среди них вариант Ov-Ra транспортирует лептин через гематоэнцефалический барьер, и вариант Ov-Rb представляет рецептор, необходимый для внутриклеточной трансдукции сигнала. Длинная изоформа рецептора Ov-Rb экспрессируется в мозге, особенно в гипоталамических ядрах. В периферических тканях длинная изоформа Ov-Rb была обнаружена только в надпочечниках и пирамидальной области почек [13, 24].

Роль почек в выделении лептина у человека оценивают при измерении концентрации лептина в плазме артериальной и венозной крови. Так, было показано, что при однократном прохождении через почки концентрация лептина в плазме крови снижается примерно на 17% [18, 38]. Sharma и соавт. [37] сообщили об уменьшении концентрации лептина на 12% при прохождении через почки у здоровых лиц, напротив, у пациентов с умеренно выраженным снижением функции почек выделение лептина было значительно снижено. В ходе экспериментальных исследований показано, что у крыс, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, снижается уровень выделения лептина [42, 43]. Вероятно, что и у человека, и у грызунов почки являются основным органом выведения лептина из организма.

Экспериментальные данные. Мышь db/db – это генетическая модель диабета, при которой выражены гиперинсулинемия с гипергликемией, наблюда-

ется увеличение кортикостерона и чрезвычайная тучность, на фоне которой развиваются морфологические и функциональные изменения почек, которые напоминают таковые при диабетической нефропатии [46]. Также при этом развивается альбуминурия. Методом обратной ПЦР было обнаружено наличие короткой формы лептинового рецептора в почке, при этом наблюдается недостаток в длинной изоформе рецептора. При повышении уровня лептина, характерного для мышей db/db, сигнал может передаваться через короткую форму рецептора, что приводит к активизации внутриклубочковой ТФР- β системы и способствует развитию ФГС и СД2. В клубочковых эндотелиальных клетках лептин стимулирует гипертрофию, а также увеличивает синтез ТФР- β 1 и коллагена IV типа. В мезангиальных клетках лептин регулирует синтез ТФР- β и коллагена через фосфоинозитольный путь. Имеет место паракринное взаимодействие, в котором клубочковые эндотелиальные клетки секретируют ТФР- β , который, в свою очередь, вызывает синтез рецепторов в мезангиальных клетках, через которые реализуется ответ в виде гипергликемии, и приводит к увеличению экспрессии гена и последующему синтезу внеклеточных матричных белков фибронектина и коллагенов IV типа.

Существенно, что лептиновый дефицит у мышей Ov/Ov увеличивает их восприимчивость к эндотоксическому шоку, в то время как мыши db/db являются более стойкими к токсичности и имеют пониженные уровни ФНО- α , что может быть связано с высоким уровнем свободного лептина, реагирующего с другими рецепторами [37].

ФНО- α , как один из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь одним из ключевых провоспалительных факторов, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции с последующим увеличением синтеза ЭТ1 в мезангиальных клетках почек и активацией процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [46]. Кроме того, ФНО- α принадлежит ключевая роль в активации продукции PAI1. При нормальной массе тела его синтез происходит преимущественно в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени – в клетках гладкой мускулатуры и тромбоцитах [45]. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена PAI1 в жировой ткани сальника, являющегося одним из ведущих источников избытка этого маркера эндотелий-зависимого звена гемостаза в плазме наряду с ЛПНП и ЛПОНП, способствующего тромбообразованию и нарушениям

микроциркуляции [47]. Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген, превращающийся под влиянием локально продуцируемого ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в АП II. Последний регулирует дифференцировку клеток жировой ткани, а также способствует увеличению плазменной концентрации лептина. Предполагают, что, вызывая стойкую вазоконстрикцию, АП II способствует снижению перфузии жировой ткани, что, в свою очередь, ведет к нарушению обмена глюкозы и свободных жирных кислот в адипоцитах и впоследствии – к усугублению инсулинорезистентности [50]. АП II, в том числе его локально-почечный пул, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста β_1 , которые способствуют нарастанию макрофагальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза и в итоге – прогрессированию гломерулосклероза. Кроме того, АП II может непосредственно увеличивать проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию протеинурии. Вызывая спазм преимущественно выносящей артериолы, АП II обуславливает повышение внутриклубочкового давления и увеличение градиента почечного транскапиллярного давления. Спазм клубочковых артерий может приводить к перераспределению крови в почке: увеличивается шунтирование ее в сосуды почечных пирамид, что ведет к частичной ишемии структур почечной коры.

Ангиотензин II играет важную роль в развитии и прогрессировании нефропатии. Это главным образом связано с клубочковой капиллярной гипертонией и гипертрофией мезангиальных клеток. Особенно это выражено при ожирении, когда увеличенные уровни ангиотензина II сопровождаются гиперинсулинемией. Кроме того, есть данные, что нефропатия более выражена у тучных пациентов [57, 60]. Эстрогены вызывают изменение соотношения аполипопротеинов А-IV и В и увеличение клубочковой секреции белка десмина и коллагена IC типа, с последующим почечным повреждением [11].

Таким образом, ожирение приводит к прогрессирующему повреждению почек через множество механизмов. ООГ включает широкий диапазон морфологических и функциональных изменений в почках: гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз, гломеруломегалию, клубочковую гипертрофию, утолщение клубочковой базальной мембраны и протеинурию [11].

Почечный кровоток и скорость клубочковой

филтрации увеличены при ожирении и связаны с появлением альбумина в моче (альбуминурия) [53]. Эпидемиологические исследования показали, что микроальбуминурия 30–300 мг/сут, увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость [11]. Кроме того, отношение альбумина/креатинина, которое, как полагают, было в пределах нормального диапазона (10–30 мг/сут), связано с более высоким сердечно-сосудистым риском [11, 12].

Инсулинорезистентность, окислительный стресс и воспаление приводят к альбуминурии и снижению почечной функции, но основные механизмы развития этих нарушений неясны.

Sharma и соавт. описывают роль адипонектина в развитии альбуминурии [48]. Адипонектин секретируется исключительно адипоцитами. Адипонектин циркулирует в плазме в виде различных комплексов: высокая молекулярная масса (HMW; 12-к 36-мер), низкая молекулярная масса (hexamer) и в форме тримера. Общее количество и высокомолекулярная форма адипонектина характерны для женщин и снижении степени ожирения [22, 23]. Низкие уровни адипонектина наблюдаются при СД 2, воспалении и атеросклерозе [15]. Эффекты тиазолидиндионов, повышающие чувствительность к инсулину, связаны с увеличением уровня высокомолекулярной формы адипонектина [23, 26].

Чтобы установить роль адипонектина в развитии альбуминурии, Sharma и др [48] сравнили мышей дикого типа с адипонектин-нокаутными мышами (Ади-/-). АД, уровни глюкозы и липидов не изменялись у мышей Ади-/-, однако, альбуминурия была значительно выше, позже развился диабет. Отмечено развитие оксидативного стресса, признаком которого явилась экскреция пероксида водорода с мочой у мышей Ади-/-. Электронно-микроскопическое исследование показало сплавление ножек подоцитов, которые действуют частично как фильтр для больших макромолекул, у мышей Ади-/-, хотя толщина клубочковой базальной мембраны и структуры эндотелиальных и мезангиальных клеток не были изменены при дефиците адипонектина. Показано, что рецепторы к адипонектину в высокой степени экспрессируются в подоцитах [49–54].

Подоциты имеют несколько важных функций в почечном ультрафилтрате. Хорошо развитая эндоплазматическая сеть клетки и аппарат Гольджи обеспечивают синтез некоторых белков базальной мембраны. Кроме того, подоциты регулируют растяжимость клубочкового капилляра, препятствуя излишнему расширению последнего под действием транскапиллярного давления. Еще одной, не

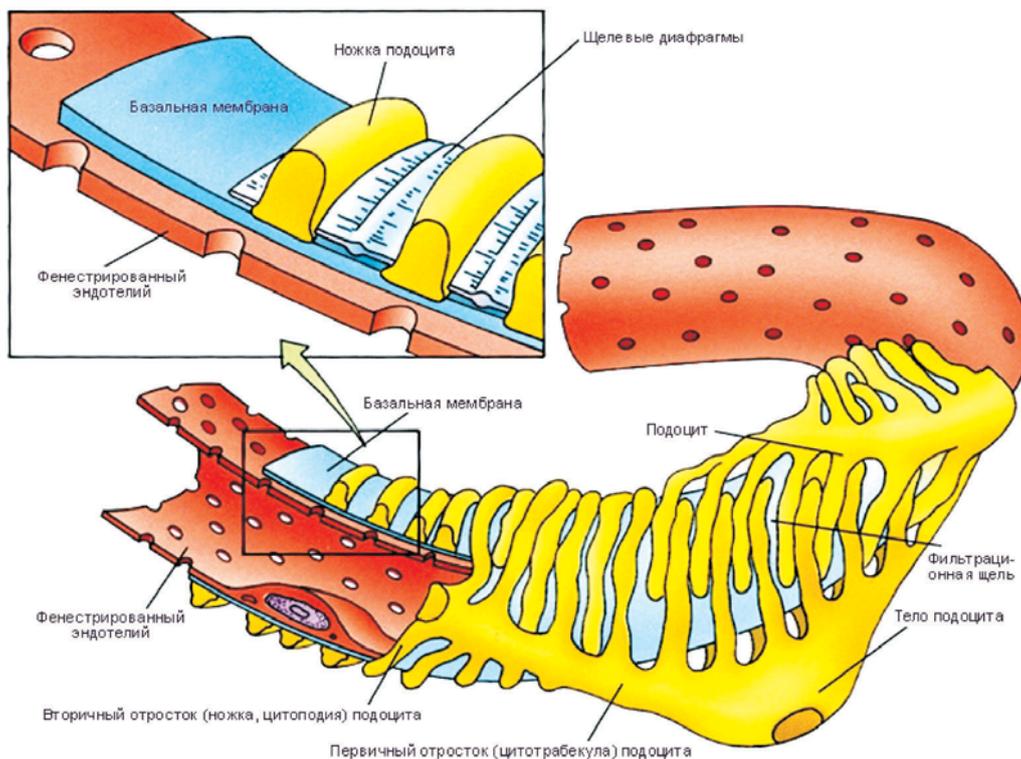


Рис. 1. Схема строения капиллярной петли почечного клубочка.

менее важной функцией является ограничение прохождения отрицательно заряженных белков, осуществляемое анионным зарядом плазмолеммы подоцита и щелевой диафрагмы [49] (рис.1).

Адипонектин уменьшает окислительный стресс и альбуминурию. Чтобы определить, связан ли адипонектин с поражением почек, авторы оценивали эффекты введения адипонектина на выделении перекиси водорода и альбумина мочи [21]. Эти параметры были связаны со структурой подоцита, деятельностью АМПК и активностью окислительных ферментов. Восстановление плазменного адипонектина к нормальному значению, характерному для мышей дикого типа, ослабляло альбуминурию у мышей Ади-/. Важно, что адипонектин полностью предотвращал морфологические изменения в подоцитах у мышей Ади-/. Введение адипонектина восстанавливало деятельность АМПК и снижало выраженность оксидативного стресса параллельно с нормализацией альбуминурии и уровня пероксида водорода в моче [15].

Адипонектин – биомаркер дисфункции почек?

Проведенные исследования демонстрируют важную связь между адипонектином и альбуминурией (рис. 2) [19].

В норме адипонектин через рецепторы фосфорилирует и активизирует АМФ-зависимую про-

теинкиназу, что предотвращает окислительный стресс и сплавление ножек подоцитов, а также ограничивает выделение альбумина [43].

Способность адипонектина полностью устранить эти отклонения у мышей Ади-/- независима от глюкозы. Противовоспалительная роль адипонектина в почке согласуется с аналогичными эффектами в печени и сосудах [26].

Низкая концентрация адипонектина в плазме могла бы потенциально служить биомаркером для раннего обнаружения почечной болезни. Однако противоречивость данных в клинических исследованиях не позволяет пока дать однозначного заключения [29, 30]. Возможно концентрация адипонектина в плазме крови зависит от степени почечного повреждения, метаболического статуса и этнических особенностей исследуемой популяции.

Результаты экспериментальных исследований дают возможность надеяться, что увеличение уровня адипонектина или стимулирование деятельности АМФ-зависимой протеинкиназы могут предотвратить альбуминурию и прогрессирование почечной болезни. Тем более, что ранее в исследованиях показано увеличение уровня адипонектина, повышение чувствительности к инсулину и снижение альбуминурии у пациентов с СД 2 при лечении розиглитазоном [39–41]. У диабетических крыс при воздействии метформина и ALCAR наблюдалось увеличение фосфорилирования АМПК,

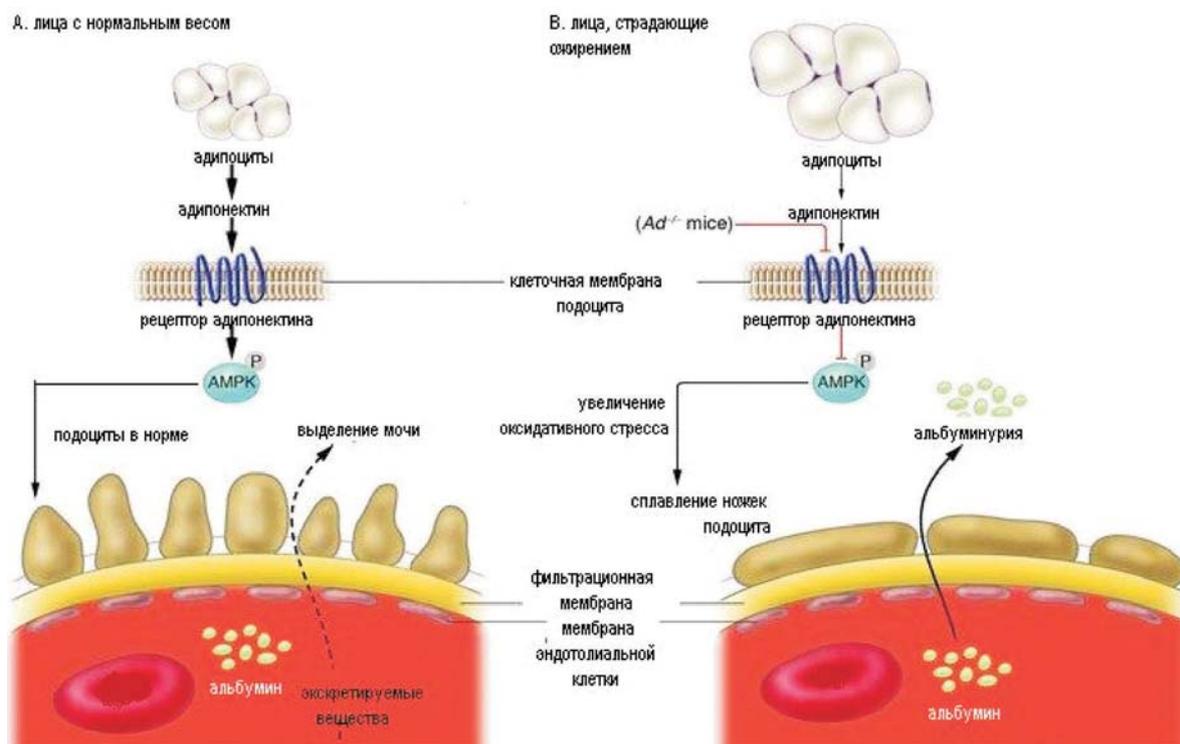


Рис. 2. Схема эффектов адипонектина в подоцитах (по [19], с модификацией).

что позволило ограничить почечную гипертрофию [44].

Действие факторов риска, составляющих метаболический синдром (МС): артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, на почечную ткань во многом стереотипно: первым этапом поражения почек всегда является дисфункция гломерулярных эндотелиоцитов. В дальнейшем, в зависимости от преобладающего фактора, картина почечного поражения может стать более специфичной (гипертоническая, диабетическая нефропатия). Тем не менее на определенной стадии изменения ткани почек при МС развивается фокально-сегментарный гломерулосклероз. При фокально-сегментарном гломерулосклерозе, ассоциированном с ожирением, возможна «большая» (>3 г/сут) протеинурия, не приводящая, тем не менее, к снижению сывороточной концентрации альбумина и другим признакам нефротического синдрома. Ассоциированный с ожирением фокально-сегментарный гломерулосклероз развивается медленно и встречается сравнительно редко (часть случаев его, очевидно, остаются нераспознанными в связи с тем, что биопсию почки этим пациентам, как правило, не выполняют); о его формировании, по-видимому, с наибольшей достоверностью свидетельствует нарастание экскреции альбумина с мочой [43, 44, 49].

Даже тогда, когда изменения мочи у пациента с МС не демонстративны и не позволяют обсуждать биопсию почки, а показатели, характеризующие почечную функцию, еще остаются в пределах нормальных значений, при морфологическом исследовании почти всегда можно выявить определенные патологические изменения. Так, анализ морфологической картины почечной ткани у пациентов, у которых была выполнена нефрэктомия по поводу почечно-клеточного рака, выявил, что при наличии МС достоверно более выраженными оказались атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолярный склероз, а также гломерулосклероз. Спустя 1 год наблюдения за этими пациентами оказалось, что скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже именно у пациентов, имевших МС [57].

Ориентируясь на результаты эпидемиологических исследований, можно утверждать, что МС и его составляющие в настоящее время представляют собой одну из основных детерминант хронической болезни почек, в том числе одного из основных ее признаков – стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации в общей популяции [58]. Так, установлено, что по мере увеличения индекса массы тела риск терминальной почечной недостаточности возрастает более чем в 7 раз. В исследовании Strong Heart Study, включавшем 2380 американских индейцев от 45 до 74 лет, было показано, что на-

личие МС сопряжено с увеличением вероятности стойкой микроальбуминурии на 40% и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м², что соответствует III стадии хронической болезни почек, на 30%. Обследование 994 жителей Финляндии, страдавших артериальной гипертензией, выявило, что при МС вероятность развития хронической почечной недостаточности у них возрастает в 2,79 раза. Показано также, что риск хронической болезни почек возрастает по мере увеличения числа компонентов МС: присутствие одной составляющей его увеличивает относительный риск почечного поражения в 1,49 раза, двух – в 1,86, трех – в 2,65 раза. В целом, МС сохраняет свое значение в качестве фактора, предрасполагающего к хронической болезни почек даже при наличии других факторов риска. У пациентов, имеющих МС, вероятность возникновения признаков хронической болезни почек (альбуминурия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации) увеличивается более чем на 80% [59].

При обследовании молодых мужчин, имеющих абдоминальное ожирение, были выделены группы со сниженным и истощенным почечным функциональным резервом: в последней исходный почечный плазмоток был ниже должного, рассчитанного по номограмме, и при приеме каптоприла, ориентируясь на результаты радиоизотопной нефросцинтиграфии, наблюдалось дальнейшее снижение этого показателя. Именно в группе с истощенным почечным функциональным резервом были отмечены максимально выраженные расстройства эндотелий-зависимой вазодилатации; плазменная концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции, в частности эндотелина-1, у них также оказалась наибольшей. Постепенное истощение почечного функционального резерва у больных с абдоминальным ожирением всегда дополняется появлением другого локально-почечного маркера эндотелиальной дисфункции эндотелиоцитов – микроальбуминурии. Нарушение функции эндотелиоцитов у больных с абдоминальным ожирением не ограничивается только почечными клубочками, но всегда имеет генерализованный характер, в связи с чем у больных с абдоминальным ожирением с микроальбуминурией и сниженным почечным функциональным резервом очень велик риск потенциально фатальных сердечно-сосудистых осложнений [8–11, 52, 55–57].

Диагностика поражения почек у пациентов с ожирением в целом несложна. Изменения мочи у них, как правило, мало информативны: лейкоцитурия, эритроцитурия не характерны (необходимо,

тем не менее, иметь в виду, что эта категория пациентов подвержена большому риску нефролитиаза, в первую очередь, уратного), протеинурия не превышает уровень «следовой».

Значительно более точным методом диагностики ранней стадии поражения почек является количественное определение альбумина в моче, позволяющее своевременно выявить микроальбуминурию [56]. На этапе скринингового обследования возможно использование тест-полосок (микраль-тест). Обязательно также определение сывороточной концентрации креатинина и расчет скорости клубочковой фильтрации по формулам Cockcroft–Gault или MDRD, хотя, как считают, именно у больных с ожирением диагностическая точность этих тестов снижается. Необходима оценка показателей, характеризующих обмен липопротеидов (сывороточная концентрация общего холестерина, липопротеидов низкой, очень низкой и высокой плотности, триглицеридов), тощаковой гликемии и урикемии, а также проведение диагностических тестов, используемых для диагностики инсулинорезистентности [2, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До открытия лептина общее представление о жировой ткани было как о пассивном депо хранения для триглицеридов. В настоящее время доказано, что адипоциты секретируют белки, которые активно управляют энергетическим гомеостазом, участвуют в регуляции углеводного и липидного обмена, а также нейроэндокринной и сердечно-сосудистой и других систем. Формирование нефропатии, относительно специфичным морфологическим вариантом которой считают ФСГС и тубулоинтерстициальный фиброз, а клиническим признаком – нарастающую альбуминурию в отсутствие нефротического синдрома, при ожирении связывают с действием гормонов и медиаторов воспаления. Таким образом, поражение почек при ожирении возможно и при отсутствии сопутствующих метаболических нарушений (гиперурикемии, гипергликемии) или минимальной их выраженности.

Адипонектин – адипокин – наиболее вероятный критерий для исследований связи между жировой тканью и почечной функцией. Использование адипонектина как биомаркера альбуминурии при ожирении – важный шаг в профилактике и лечении почечных заболеваний [60–64].

Использование ранних биомаркеров патологии почек при ожирении с оценкой уровня показателей липидного, углеводного обмена, сывороточного

лептина и инсулинорезистентности является перспективным для диагностики ренального поражения при ожирении у детей (А.А. Вялкова, Е.Н. Лебедева, С.И. Красиков, И.В. Зорин, Е.П. Кулагина, С.Н. Николаева, 2010).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бутрова СА, Дзгоева ФХ. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм 2004; (1): 10–16 [Butrova SA, Dzgoeva FH. Visceral'noe ozhirenie – kljuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma. Ozhirenie i metabolizm 2004; (1): 10–16]
2. Вялкова АА, Николаева СН, Лебедева ЕН и др. Характеристика липидного обмена при ожирении у детей с нефропатиями. Материалы III научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». Казань, 2006; 107-108 [Vjal'kova AA, Nikolaeva SN, Lebedeva EN i dr. Harakteristika lipidnogo obmena pri ozhirenii u detej s nefropatijami. Materialy III nauchno-prakticheskaja konferencija «Pediatrija i detskaja hirurgija v Privolzhskom federal'nom okruge». Kazan', 2006; 107-108]
3. Гинзбург ММ, Козупица ГС. Значение распределения жира при ожирении. Пробл эндокр 1996; 42(3): 42–46 [Ginzburg MM, Kozupica GS. Znachenie raspredelenija zhira pri ozhirenii. Probl jendokr 1996; 42(3): 42–46]
4. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм 2004; (1): 3–9 [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romancova TI. Patogeneticheskie aspekty ozhirenija. Ozhirenie i metabolizm 2004; (1): 3–9]
5. Кутырина И., Краснова Е., Федорова Е., Фомин В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. Врач 2005; (6):6-9 [Kutyryna I., Krasnova E., Fedorova E., Fomin V. Porazhenie почек pri ozhirenii: klinicheskie, patogeneticheskie i terapevticheskie aspekty. Vrach 2005; (6):6-9]
6. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM The epidemiology of obesity. Gastroenterology 2007; 132: 2087-2102
7. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев СВ и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер арх 2004; (9): 5-11 [Muhin NA, Balkarov IM, Moiseev SV i dr. Hronicheskie progressirujushhie nefropatii i obraz zhizni sovremennogo cheloveka. Ter arh 2004; (9): 5-11]
8. Мухин НА, Шоничев ДГ, Балкаров ИМ и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер. арх 1999; (6): 12-24 [Muhin NA, Shonichev DG, Balkarov IM i dr. Formirovanie arterial'noj gipertonii pri uratnom tubulointersticijal'nom porazhenii почек. Ter. arh 1999; (6): 12-24]
9. Kambham N, Markowitz G, Valeri A et al. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. Kidney Int 2001;59: 1498-1509
10. Николаева СН, Лебедева ЕН, Вялкова АА и др. Клиническая оценка уровня лептина и инсулина в крови у детей с ожирением. Совр вопросы педиатрии 2007; (5):485-486 [Nikolaeva SN, Lebedeva EN, Vyalkova AA i dr. Klinicheskaja ocenka urovnja leptina i insulina v krvi u detej s ozhireniem. Sovr voprosy pediatrii 2007; (5):485-486]
11. Мухин НА, Арутюнов ГП, Фомин ВВ. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. Клини нефр 2009;(1): 5-10 [Muhin NA, Arutjunov GP, Fomin VV. Al'buminurija – marker porazhenija почек i riska serdechno-sosudistyh oslozhnenij. Klin nefr 2009;(1): 5-10]
12. Сигитова ОН, Бикмухамметова ЭИ, Надеева РА. Микроальбуминемия – диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертонии. Арт гипертенз 2009;15(6):627-632 [Sigitova ON, Bikmuhammetova Jel, Nadeeva RA. Mikroal'buminemija – diagnosticheskoe i prognosticheskoe zhanenie pri arterial'noj gipertonii. Art gipertenz 2009;15(6):627-632]
13. Papafragkaki DK, Tolis G. Obesity and renal disease: A possible role of leptin. Hormones 2005; 4(2):90-95
14. Сагинова ЕА, Фомин ВВ, Моисеев СВ, Лебедева МВ. Поражения почек при ожирении. Тер арх 2007;(5):88-94 [Saginova EA, Fomin VV, Moiseev SV, Lebedeva MV. Porazhenija почек pri ozhirenii. Ter arh 2007;(5):88-94]
15. Федорова ЕЮ, Кутырина ИМ. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении. Нефрология и диализ 2006;(2):3-12 [Fedorova EJu, Kutyryna IM. Mehanizmy progressirovanija porazhenija почек pri ozhirenii. Nefrologija i dializ 2006;(2):3-12]
16. Wickman C, Kramer H. Obesity and kidney disease: potential mechanisms. Semin Nephrol. 2013 Jan; 33(1):14-22.
17. Praga M, Hernandez E, Morales E. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2001;15: 1790-1798
18. Meier-Krieshce HU, Vaghela M, Thambuganipalle R. The effect of body index on long-term renal allograft survival. Transplantation 1999;68: 1294-1297
19. Ahima RS. Linking adiponectin to proteinuria. JCI 2008; 118(2): 1619-1622
20. Coresh J. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007; 298:2038-2047
21. Kramer H. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. Am. J. Kidney Dis. 2005; (46):587-594
22. Villarreal D, Reams G, Freeman RH, Taraben A. Renal effects of leptin in normotensive, hypertensive and obese rats. Am J Physiol 1998; 275: 2056-2060
23. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. Am. J Kidney Dis 1996; 1: 2-26
24. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. Semin Nephrol. 2013 Jan; 33(1):2-13.
25. Saxena AK, Chopra R. Renal risk of an emerging epidemic of obesity: the role of adipocyte-derived factors. Nephrol Dial Transplant 2004; 33: 11-20
26. van Stijn CM, Kim J, Barish GD. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. PLoS One. 2014 Jan 22; 9(1):e86404.
27. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. Am J Kidney Dis 2002;39: 1-11
28. Wolf G. Obesity and Renal Disease: Introduction. Semin Nephrol. 2013 Jan; 33(1):1.
29. Han DC, Isono M, Chen S. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. Kidney Int 2001; 59: 1315-1323
30. Hong SW, Isono M, Chen S et al. Increased glomerular and tubular expression of transforming growth factor-beta 1, its type II receptor, and activation of the Smad signaling pathway in the db/db mouse. Am J Pathol 2001; 158: 1653-1663
31. Alessi MC, Peiretti F, Morange P. et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. Diabetes 1997; 46: 860-867
32. Engeli S, Negel R, Sharma AM. Pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. Hypertension 2000; 35: 1270-1276
33. Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in obesity-related renal diseases. Semin Nephrol. 2013 Jan; 33(1):44-53
34. Baud L, Fouqueray B, Amrani PC. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. Kidney Int 1992; 41: 600-603
35. Stenvinkel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. Miner Electrolyte Metab 1999;25: 298-302
36. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. J. Am. Soc. Nephrol. 2006;17(4, 2):S81-S85
37. Sharma K, Considine RV, Beckie M. et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. Kidney Intern 1997; 51:1980-1985
38. Nasrallah MP, Ziyadeh FN. Overview of the physiology and pathophysiology of leptin with special emphasis on its role in the

kidney. *Semin Nephrol.* 2013 Jan; 33(1):54-65.

39. Pistrosch F. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54:2206-2211

40. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007;72:1367-1373

41. Pajvani UB. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J. Biol. Chem.* 2004;279:12152-12162

42. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-727

43. Siddiqi FS, Advani A. Endothelial-Podocyte Crosstalk: The Missing Link Between Endothelial Dysfunction and Albuminuria in Diabetes. *Diabetes* 2013; 62 (11): 3647-3655

44. Lee MJ. A role for AMP-activated protein kinase in diabetes-induced renal hypertrophy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F617-F627

45. Henegar J, Bigler S, Henegar L. et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *Am J Soc Nephrol* 2001;12: 1211-1217

46. Sharma K, McCue P, Dunn S. Diabetic kidney disease in the db/db mouse. *Am J Renal Physiol* 2003; 284: 1138-1144

47. Verani RR, Grone EF. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 107: 1-13

48. Sharma K. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J. Clin. Invest.* 2008; 118:1645-1656

49. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int* 2009;76:145-148

50. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2006;116:1784-1792

51. Nawrocki AR. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.* 2006; 281:2654-2660

52. Yamauchi T, Nio Y, Maki T. et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat. Med.* 2007;13:332-339

53. Ohashi K. Exacerbation of albuminuria and renal fibrosis in subtotal renal ablation model of adiponectin-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:1910-1917

54. Ouedraogo R, Gong Y, Bercins B. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. *J Clin Invest* 2007;117:1718-1726

55. Yano Y. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9:775-782

56. Looker HC. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4010-4017

57. Dengel DR, Glodberg AP, Mayuga RS. et al. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction and renal injury. *Hypertension* 1996; 28:127-132

58. Наточин ЮВ. Нефрология и фундаментальная наука. *Нефрология* 2012; 16: 9-21 [Natochin Yu V. Nephrologija i fundamental'naja nauka. *Nephrologija* 2012; 16: 9-21]

59. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16: 89-115 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA. National'nye Rekomendacii. Chronicheskaja bolez'n' pochek: osnovnye principy screninga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniju. *Nephrologija* 2012; 16: 89-115]

60. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191–195

61. Risheng Y, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab* 2013; 2(3): 133–141

62. Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease: a complex and context sensitive clinical situation. *Journal of Renal Nutrition*. 2011; 21(1):82-86

63. Park SH, Carrero JJ, Lindholm B, Stenvinkel P. Adiponectin in chronic kidney disease has an opposite impact on protein-energy wasting and cardiovascular risk: two sides of the same coin. *Clin Nephrol.* 2009 Aug; 72(2):87-96.

64. Jeon WS, Park JW, Lee N et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macrovascular complications. *Cardiovasc Diabet* 2013; 12:137

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2014 г.

Принята в печать: 04.04.2014 г.