

© Н.Н.Смирнова, Н.Б.Куприенко, 2013
УДК [616.39-06:616.6]-053.32

Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко

НЕФРОПАТИЯ ОЖИРЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

N.N. Smirnova, N.B. Kuprienko

DIABETIC NEPHROPATHY IN PEDIATRICS

Кафедра педиатрии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения о морфологии и функции почек у детей при ожирении. Обсуждается влияние и взаимосвязь многочисленных патогенетических факторов, действующих на работу почки. Отмечено своеобразие нефропатии ожирения у детей по сравнению с взрослым организмом.

Ключевые слова: ожирение, дети, нефропатия.

ABSTRACT

The review provides information on morphology and function of kidneys in children in obesity. Participation and interrelationship of numerous pathogens, affecting kidney function are discussed. Originality of diabetic nephropathy in children in contrast with adults is mentioned.

Key words: obesity, children, nephropathy.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение – это избыточное накопление в организме жировой ткани, нарушающее обмен веществ [1]. Ожирение выявляется у 1/4 населения Западной Европы и у 1/3 населения Северной Америки. Термин «эпидемия ожирения» прочно вошел в специальную литературу. Наблюдательный совет по национальному здоровью и питанию [The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)] указывает, что распространенность ожирения увеличивается во всех возрастных группах, касается обоих полов, прослеживается в разных этнических и расовых группах. В развитии ожирения принимают участие много факторов, включая генетические и экологические изменения, нарушения обмена веществ, особенности стиля жизни и пищевые привычки. Тем не менее, более 90% случаев ожирения относятся к идиопатическим; менее 10% связаны с гормональными или генетическими нарушениями [2].

Почки одними из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме. Почки, наряду с сердечно-сосудистой системой, – один из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении. По данным Фрамингемского исследования,

с 1988 по 2004 годы прирост пациентов с поражением почек вследствие ожирения увеличился в среднем на 50% в каждой стадии хронической болезни почек (ХБП) параллельно с ростом ожирения [3]. Ожирение – один из основных симптомов метаболического синдрома, однако характерные изменения в ткани почек при ожирении выявляются и при отсутствии сопутствующей артериальной гипертензии и сахарного диабета типа 2 или при компенсации этих состояний. Гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [obesity-related nephropathy], – нозологическая единица, признанная не только в терапевтической, но и в педиатрической нефрологии [4].

В настоящее время нет общепризнанного определения ожирения у детей. Диагностика ожирения у детей, как патологического состояния, вызывает определенные трудности. Для оценки трофического статуса ребенка педиатры сопоставляют массу тела пациента с его ростом. Оценка проводится по центильным таблицам, составленным с учетом возраста и пола. Степень отклонения массы тела от средней величины при данной длине тела в сторону уменьшения (дефицит массы тела) или увеличения (избыток массы тела) выражают в процентах. При этом за 100% принимают величину массы тела, соответствующую медиане 4-го коридора (средней между величинами левого и правого интервального края 4-го коридора) [5].

Смирнова Н.Н. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8. ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, кафедра педиатрии. E-mail:nephro-uro-kids@mail.ru

Некоторые педиатры используют термины «избыточный вес» («overweight»), «ожирение» («obesity») и «патологическое ожирение» («morbidly obesity») для характеристики состояния детей и подростков, чья масса тела превосходит идеальный для данного роста, возраста и пола на 20, 50 и 80–100% соответственно [2]. Широко распространенный в терапии индекс массы тела (ИМТ), или индекс Quetelet, слабо коррелирует с ростом, но имеет сильную положительную связь с количеством жировой ткани у взрослых [6]. ИМТ не применим для оценки состояния детей до двух лет и слабо соответствует количеству жировой ткани у более старших детей. Тем не менее, ИМТ используется в педиатрии как наиболее простой и доступный метод оценки трофики ребенка. Предложены целый ряд других индексов, требующих большого количества измерений и довольно сложных вычислений; однако общепризнано, что идеального метода диагностики ожирения у детей не существует. Кроме того, осложнения, вызываемые ожирением, у детей и подростков менее часты и не столь выражены, как у взрослых; долгосрочную связь между массой тела в детстве и патологией и смертностью у взрослого трудно проследить [2].

К настоящему времени накоплено большое число данных о фетальном программировании патологии, проявляющейся во взрослом и пожилом возрасте. Около 20 лет назад Баркер с коллегами (университет в Саутгемптон) обнаружили, что географические ареалы с высокой натальной, постнатальной и младенческой смертностью те же самые, что ареалы со сравнительно высоким уровнем смертности от коронарной болезни сердца у лиц среднего возраста. С тех пор проведено много исследований, доказывающих обратную зависимость между массой тела при рождении и такими патологическими состояниями взрослого, как инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, включая инсульт, ожирение и, возможно, рак молочной железы и атопию [7]. Предложена так называемая «пренатальная программа» – совокупность факторов, отрицательно действующих на плод. Изучение последствий нарушения питания на ранних этапах развития позволило сформулировать концепцию «программирование питанием».

Нарушение внутриутробного питания снижает пролиферацию клеток и их количество практически во всех органах, в том числе – число нефронов в почках. Малое число нефронов ассоциировано с феноменом гиперфилтрации и гломеруломегалии. Считается, что основной механизм, приводящий к изменениям в нефроне, – гиперфилтрация из-за

несоответствия увеличивающейся массы тела и относительного дефицита действующих нефронов. Это универсальный механизм, не зависящий от его происхождения. Врожденное малое число нефронов – одна из его причин. У атлетов высокого роста с увеличенным индексом массы тела, связанным с большой мышечной массой, также выявлялось поражение почек с гломеруломегалией и вторичным фокально-сегментарным гломеруло-склерозом (ФСГС) [8]. В другой серии наблюдений через определенный промежуток времени после односторонней нефрэктомии у лиц с ожирением развивались протеинурия и прогрессирующее снижение функции почек. Это состояние обозначено авторами как «нефропатия гиперфилтрации»; термин считается синонимом «гломерулопатии ожирения» [9].

Морфологические изменения в нефроне при ожирении аналогичны таковым при олигомеганефронии. В далеко зашедших случаях возможно развитие вторичного ФСГС [10]. Эта форма отличается тем, что для неё не характерна массивная протеинурия, соответствующая нефротическому синдрому, и практически не бывает отеков. У лиц с выраженным ожирением при сохранной функции почек в биоптатах обнаруживают морфологические изменения, включающие гломеруломегалию, гипертрофию и слияние подоцитов, расширение мезангиального матрикса и пролиферацию мезангиальных клеток [11]. Гломеруломегалия – первичный гистопатологический признак, отличающий ГПО от первичного ФСГС [12]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), которое прежде считалось ранним проявлением гипергликемии и диабетической нефропатии, может быть дополнительной патологической находкой и при ожирении. Утолщение ГБМ находят при биопсии у пациентов с нефросклерозом, связанным с эссенциальной артериальной гипертензией, и у пациентов с ГПО при нормальной гликемии. Толщина ГБМ прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов [13]. По данным американских патоморфологов, изучивших 6818 биоптатов почек в течение 15 лет, частота ГНО выросла в 10 раз: с 0,2% от всех изученных биоптатов в 1986 году до 2% – в 2000 году [14].

Хорошо известно, что жировая ткань является источником большого числа биологически активных веществ, существенно влияющих на работу почки. Она в основном состоит из адипоцитов, включает в себя преадипоциты (клетки, еще не нагруженные липидами), эндотелиальные клетки, фибробласты и лейкоциты. В белой жировой ткани

преимущественно абдоминальной локализации вырабатываются адипоцитокينات (адипокины) – фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор-1 активатора плазминогена, адипсин и адипонектин, относящиеся к системе комплемента. Существенное влияние на почечную гемодинамику оказывают гормоны системы регуляции артериального давления – ангиотензиноген, ангиотензин I и II [15]. Среди адипоцитокитов, являющихся связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек, важнейшая роль отводится лептину, резистину, висфатину и адипонектину.

Лептин – адипокин, принадлежащий к 1-му классу цитокинов. Он вырабатывается преимущественно висцеральной жировой тканью, а также подкожным жиром, жировыми отложениями в перикарде, плаценте и желудке [16]. Рецепторы лептина обнаружены на эндотелиальных [17] и гладкомышечных клетках [18]. Лептин индуцирует оксидативный стресс в эндотелиальных клетках [19]. Доказано, что хроническая гиперлептинемия приводит к артериальной гипертензии. Предполагается, что это связано со стимуляцией симпатической нервной системы, подавлением натрийуреза и ингибированием выработки оксида азота (NO) клетками эндотелия [20]. Лептин индуцирует рост гломерулярных эндотелиальных клеток и увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста (TGF- α_1). 72-часовая инфузия рекомбинантного лептина стимулировала экспрессию TGF- α_1 и увеличивала общее число пролиферирующих клеток; длительная трёхнедельная инфузия вызвала увеличение содержания коллагена IV типа в клубочках [21]. В мезангиальных клетках лептин стимулирует выработку коллагена I типа, способствуя развитию гломерулосклероза и протеинурии [22]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа гиперлептинемия положительно коррелировала со степенью протеинурии и отрицательно – со скоростью клубочковой фильтрации [23].

Резистин вызывает инсулинорезистентность и интолерантность к глюкозе, однако молекулярные механизмы этого явления нуждаются в уточнении. Доказано, что резистин способствует активации клеток к ангиогенезу, что делает этот адипокин важным звеном в патогенезе вазопатий. Резистин ингибирует основные функции полиморфноядерных лейкоцитов, тем самым влияя на иммунный ответ [24].

Висфатин – один из самых «молодых» по времени открытия гормон жировой ткани. К настоя-

щему времени доказано его участие в стимуляции клеточной пролиферации; висфатин оказывает провоспалительный эффект. Наиболее значимая роль отводится висфатину как участнику углеводного обмена. В исследованиях *in vitro* показано, что введение висфатина увеличивает потребление глюкозы адипоцитами и остеобластами, напоминая действие инсулина и подменяя инсулин в процессе фосфорилирования инсулиновых рецепторов. Клинические наблюдения подтверждают связь между висфатином и функцией β -клеток. Концентрация висфатина в крови увеличивается при гипергликемии. Многочисленные исследования не дают однозначного ответа о физиологических эффектах этого адипокина, но все исследователи придают ему одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности [24]. Адипонектин – белок с массой 30 кДа, секретируется в основном адипоцитами. Ожирение ассоциируется с гипoadипонектинемией. Уровень адипонектина плазмы значительно ниже у пациентов с эссенциальной гипертензией, чем у лиц с нормальным артериальным давлением [25]. Признано, что эндотелиальная дисфункция – один из главных факторов, предрасполагающих к вазопатиям, к инсулинорезистентности и артериальной гипертензии. Нормальный уровень адипонектина обеспечивает физиологическое функционирование эндотелия; плазменная концентрация адипонектина тесно коррелирует со способностью к вазодилатации [26]. Предполагаемый механизм этого феномена – стимуляция адипонектином каскада ферментов, ответственных за выработку оксида азота (NO). Клинические наблюдения доказывают связь между гипoadипонектинемией и микроальбуминемией у пациентов с артериальной гипертензией [27] и ускоренное прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне низкого уровня адипонектина [28]. Новейшие исследования доказали совместную роль инсулина и адипонектина в переносе глюкозы через мембрану клетки подоцита. Адипонектин кооперируется с инсулином, активируя аденозин-монофосфат-киназу – ключевой фермент для получения энергии от окисления глюкозы и жирных кислот. В этом процессе важная роль отводится нефрину – одному из «барьерных» белков в составе подоцитов [29].

Жировая ткань вырабатывает ряд пептидов системы регуляции артериального давления: ангиотензиноген, ангиотензин I и II, ренин. Эти пептиды непосредственно влияют на почечный кровоток и функцию нефрона. Патогенетическая связь артериальной гипертензии (АГ) и ожирения

до конца не ясна. АГ, связанная с ожирением, очевидно, результат комбинации многих факторов. Ожирение увеличивает риск развития АГ на 65–75% [30]. Выдвинута гипотеза о том, что повышенная концентрация инсулина и лептина может активировать АГ, связанную с ожирением, путем стимуляции центров симпатической нервной системы (гипоталамуса или *nucleus tractus solitarius* в среднем мозге). Связующее звено между лептином и симпатическими центрами среднего мозга включает два трансмиттера, известные как нейропептид Y и меланокортин. Мутация рецептора меланокортина обнаружена в семьях с рано возникавшим ожирением [31].

Ключевым звеном, связывающим ожирение и АГ, называют увеличение тубулярной реабсорбции натрия. Важной детерминантой тубулярной реабсорбции является гломерулярная гиперфилтрация. Очевидно, пациенты с ожирением не однородны по характеру изменений внутривисцеральной гемодинамики. Так, при обследовании взрослых мужчин с ожирением (ИМТ > 36) израильскими нефрологами (Медицинский центр Рабин) выявлено две группы пациентов, отличавшихся по уровню фильтрационной фракции натрия (ФФNa). В обеих группах СКФ достоверно превышала таковую в группе лиц с нормальной массой тела. В группе пациентов с высоким показателем ФФNa постгломерулярное онкотическое давление было на 13% выше, а фракционная экскреция лития (маркера проксимальной реабсорбции натрия) – на 33% ниже, чем в контрольной группе. Во второй группе с нормальным уровнем ФФNa постгломерулярное онкотическое давление и фракционная экскреция лития оставались нормальными. Авторы полагают, что механизм гиперфилтрации при выраженном ожирении гетерогенен [32]. Предыдущие наблюдения этих авторов за пациентами с выраженным ожирением показали, что ренальный плазматок (РПТ) изменяется в меньшей степени по сравнению с СКФ. Значения РПТ у разных индивидуумов колеблются от нормальных до увеличенных в той же степени, что и СКФ.

Это приводит к двум вариантам значений ФФNa – от отсутствия изменений ФФNa, когда РПТ возрастает параллельно СКФ, до максимальных значений ФФNa, когда СКФ увеличивается, а РПТ – нет [33, 34]. Для объяснения этого феномена авторы анализируют известные факторы, определяющие гломерулярную фильтрацию (ГФ) и проксимальную реабсорбцию натрия при ожирении. Высокая ГФ увеличивает концентрацию белка в постгломерулярных сосудах, что влечет повышение

онкотического давления плазмы в перитубулярных капиллярах по сравнению с онкотическим давлением в системной циркуляции. Поскольку гидравлическое давление падает в отводящих артериолах, высокое онкотическое давление в перитубулярных капиллярах в нормальной почке создает транскапиллярный градиент давления, способствуя захвату реабсорбированного вещества из межклеточного пространства в перитубулярные капилляры. Это обеспечивает поступление жидкости через люминальную мембрану канальцевого эпителия в межклеточное пространство, предотвращая её обратный ток в клетку. В почке индивидуумов с ожирением с высокой ФФNa увеличение онкотического давления в постгломерулярных капиллярах более выражено, чем у лиц с нормальной массой тела. Это предполагает более интенсивную реабсорбцию воды в проксимальных канальцах по сравнению с нормой. Влияние гломерулярной ультрафилтрации на постгломерулярное онкотическое давление и проксимальную реабсорбцию натрия продемонстрировано ранее на экспериментальных животных [35]. Предполагается, что при сахарном диабете [36] и при ожирении [32] в почках проксимальная реабсорбция натрия увеличивается под действием неизвестного фактора, активирующего тубулогломерулярную обратную связь, и таким образом вызывает гломерулярную гиперфилтрацию. Авторы полагают, что создается порочный круг: увеличение реабсорбции натрия увеличивает СКФ, что, в свою очередь, ведет к увеличению ФФ, возрастанию постгломерулярного онкотического давления, стимуляции проксимальной реабсорбции натрия и вновь – к увеличению СКФ. Это действие гиперфилтрации на реабсорбцию натрия уменьшает его экскрецию, связанную с высоким уровнем СКФ, и поддерживает оба феномена – задержку соли и гиперфилтрацию. Существуют и иные механизмы, увеличивающие проксимальную реабсорбцию натрия у лиц с ожирением. Ожирение связано с активацией РААС, вызываемой многочисленными факторами, включая секрецию ангиотензина II адипоцитами. Повышение концентрации ангиотензина II увеличивает проксимальную реабсорбцию натрия без влияния этого гормона на уровень ФФ [36].

Еще одна детерминанта экскреции натрия – давление в интерстициальной ткани почек. Предполагается, что увеличение давления в интерстиции может быть вызвано субкапсулярной жировой инфильтрацией и абдоминальными жировыми отложениями. При этом сдавливаются канальцы, замедляется ток мочи и увеличивается реабсорбция натрия в петле Генле [37] и проксимальном отделе

нефрона [36]. Стоит отметить, что потребление поваренной соли субъектами с ожирением обычно значительно выше по сравнению с лицами с нормальной массой тела. Увеличение потребления поваренной соли у здоровых людей сопровождается снижением проксимальной реабсорбции натрия [38]. В исследовании израильских нефрологов [32] проксимальная реабсорбция натрия была выше у лиц с ожирением по сравнению с людьми с нормальной массой тела. Увеличенное потребление поваренной соли при ожирении не влияло на реабсорбцию натрия. Авторы не исключают, что высокое потребление соли субъектами с ожирением способствует гиперфильтрации. Предполагается, что диета с высоким содержанием соли способствует увеличению ФФНа и таким образом замыкается еще один порочный круг: гиперфильтрация – задержка натрия – артериальная гипертензия. Увеличенная реабсорбция натрия в проксимальном сегменте нефрона при ожирении суммируется с такой же реакцией дистального нефрона [37]. Сочетанная аномалия обработки натрия в проксимальном и дистальном нефроне препятствует развитию компенсаторных механизмов, направленных на восстановление баланса натрия. Возрастающая задержка натрия объясняет увеличение объема плазмы, повышение АД и нарушение натрийуреза, что характерно для ожирения [32].

Использование новых биомаркеров, идентифицирующих повреждение отдельных участков нефрона, позволило доказать вовлеченность канальцев в ГПО. Авторы использовали биомаркер поражения проксимальных канальцев – α GST, дистальных канальцев – Pi GST и маркер гломерулярного фиброза – коллаген IV типа. У лиц с ожирением и нормальным уровнем креатинина сыворотки в большей степени отмечалось повышение α GST [39].

Отношение между РААС и жировой тканью – дорога с двусторонним движением. В 1998 году С. Karlsson и соавт. показали, что ангиотензин II стимулирует дифференцировку преадипоцитов и, следовательно, стимулирует адипогенез [40]. Таким образом, РААС может быть вовлечена в регуляцию массы тела и развитие ожирения. РААС играет важную роль в развитии кардиомиопатии, характерной для ожирения. Открытие этих механизмов имеет огромное практическое значение. Препараты, блокирующие РААС, сейчас являются основой коррекции гиперфильтрации и протеинурии, используются для лечения эндотелиальной дисфункции, нефропатии ожирения, диабетической нефропатии, кардиомиопатии. Применение блокаторов РААС

значительно снижает уровень маркеров воспаления, включая интерлейкин-6, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли-альфа [41].

Надо признать, что высокие значения СКФ нельзя считать универсальным признаком ожирения. Индийские педиатры, сравнив этот показатель у детей школьного возраста (средний возраст – 9 лет, т.е. до пубертатного периода) с избыточной массой тела с контрольной группой детей, не отличавшихся по возрасту и полу, но с нормальной массой тела, не нашли достоверных различий ни по значениям СКФ, ни по величине АД, ни по экскреции альбумина [42].

У некоторых взрослых пациентов с клинически значимым ожирением отмечается снижение СКФ, увеличение сопротивления почечных сосудов и уменьшение эффективного почечного кровотока [43]. Увеличенное внутрибрюшное давление – обычное явление у лиц с высокими значениями индекса «талия–бедро». Оно может вызвать сдавление ренальной вены и таким образом поднять венозное давление и уменьшить ренальную перфузию. Помимо этого, подъем внутрибрюшного давления может повысить давление в нижней полой вене, что еще больше ухудшит отток из ренальных вен. В подтверждение этой гипотезы при измерении илеофemorального венозного давления были выявлены высокие его значения при выраженных степенях ожирения и обнаружена положительная корреляция этого показателя с внутрибрюшным давлением [44]. Повышенное внутрибрюшное давление может иметь и другие гемодинамические последствия: повышение внутригрудного давления, увеличение нагрузки на правые отделы сердца, легочную гипертензию и снижение сердечного выброса. Все эти состояния также могут снижать ренальную перфузию [45].

В последние годы установлена непосредственная связь между витамином D и ренином, независимая от уровня кальция в сыворотке крови и инкреции паратиреоидного гормона [46]. В эксперименте на мышцах показано ингибирование секреции ренина юкстагломерулярными клетками при воздействии на них 1,25-дигидроксихолекальциферолом [47]. Авторы предполагают, что дефицит витамина D в организме может играть определенную роль в поддержании АД и ожирения.

Перегрузка клеток липидами, или «липотоксичность», – хорошо доказанный феномен, относящийся к атеросклерозу. Липотоксичность связана с ожирением и метаболическим синдромом и вносит свой вклад в дисфункцию разных органов, включая почки. В клетках накапливаются неэсте-

рифицированные жирные кислоты и триглицериды [43]. Абдоминальная жировая ткань продуцирует большое количество циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Низкий уровень адипонектина, резистентность тканей к лептину, цитокины, секретируемые адипоцитами и клетками воспаления (макрофагами), инфильтрирующими жировую ткань, препятствуют захвату СЖК митохондриями, ингибируют их окисление и способствуют накоплению СЖК в клетках. Доказана токсичность избытка внутриклеточных СЖК и их метаболитов для β -клеток поджелудочной железы, печени, сердца, эндотелия. Биохимические механизмы, вовлеченные в этот процесс, включают активацию протеинкиназы С, оксидативный стресс, активацию ядерного фактора каппа-В (NF- κ B). Все эти реакции вызывают воспаление, апоптоз и некроз клеток [44, 45]. Избыток циркулирующих СЖК стимулирует синтез в печени триглицеридов (ТГ) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), превращающиеся в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и окисленные ЛПНП. Эти липопротеиды могут быть токсичны [44, 46].

Взаимосвязь между липидами и патологией почек впервые заметил R. Virchow в 1858 году; он описал жировую дегенерацию почечного эпителия при болезни Брайта [цит. по 48]. Липотоксическое действие на почки подтверждено многочисленными исследованиями. Доказано, что липиды могут вызывать повреждение мезангия и эпителиальных клеток и способствуют прогрессированию почечной недостаточности [48]. Эксперименты на животных выявили важную роль особой группы белков-регуляторов липидного обмена в повреждении почек избытком СЖК. К таким белкам относятся белки, связывающие стеролы – sterol regulatory element-binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) и активированные рецепторы пероксисом-пролифераторов (Peroxisome proliferator-activated receptors – PPAR), регулирующие обмен жирных кислот и холестерина и играющие важную роль в адипогенезе, регуляции чувствительности к инсулину и метаболизме липидов [49]. Еще одно следствие перегрузки свободными жирными кислотами – эндотелиальная дисфункция из-за форсированного образования активных форм кислорода [50]. СЖК могут увеличивать тонус сосудов через стимуляцию симпатической нервной системы или через другие – неизвестные – механизмы [51].

«Сосудистая липотоксичность» может быть еще одним механизмом, провоцирующим артериальную гипертензию, микроальбуминурию и гломерулосклероз у пациентов с висцеральным

ожирением [47]. При патологии почек, сопровождающейся протеинурией и нефротическим синдромом, СЖК, связанные с альбумином (albumin-saturated fatty acids), фильтруются в клубочках и реабсорбируются в проксимальных канальцах путем эндоцитоза. Многочисленные эксперименты показали, что это вызывает воспаление и фиброз тубулоинтерстициальной ткани [52]. Значимость СЖК для возникновения воспаления в канальцах подтверждается тем, что альбумин, свободный от липидов, менее токсичен для изолированных клеток канальца, чем альбумин, нагруженный свободными жирными кислотами. Предполагается, что подоциты могут быть мишенью токсического действия СЖК *per se* либо СЖК, насыщенных альбумином. Таким образом, протеинурия может вызывать воспаление в тубулоинтерстициальной ткани, в клубочках и фиброз почечной ткани [46, 52]. Полиненасыщенные жирные кислоты способствуют уменьшению экскреции альбумина с мочой за счет подавления медиатора воспаления моноцит-хемоаттрактантного протеина [54].

Воспаление – один из важнейших компонентов патогенеза нефропатии ожирения, однако роль адипоцитов как иммуномодуляторов изучена значительно хуже, чем их влияние на метаболические процессы. В плазме индивидуумов с ожирением выявлена высокая концентрация провоспалительных адипокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ), резистин. Доказано, что адипоциты обладают способностью активировать систему комплемента и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов. Предшественники адипоцитов (преадипоциты) обладают потенциальной способностью к фагоцитозу [55]. Помимо секреции большого количества провоспалительных цитокинов висцеральной жировой тканью, уже на ранних стадиях ожирения в неё поступают макрофаги из костного мозга [56]. Уровень противовоспалительных цитокинов, таких как адипокин, снижен. Такая диспропорция тесно связана с развитием инсулинорезистентности. Доказано, в частности, что ФНО- α способствует инсулинорезистентности [57, 58]. С другой стороны – сама инсулинорезистентность провоцирует хроническое воспаление, образует порочный круг, в котором невозможно выделить первичное и вторичное звено [47].

Доказана повышенная экспрессия кластера генов, регулирующих липидный обмен (рецептор ЛПНП, группа белков-регуляторов, связывающие жирные кислоты – SREBP-1), интенсивность секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- α

и его рецептор, ИЛ-6) и инсулинорезистентность (транспортер глюкозы-1, сосудистый эндотелиальный фактор роста) в клубочках пациентов с нефропатией ожирения по сравнению с состоянием клубочков в контрольной группе здоровых доноров соответствующего пола и возраста [59]. Предполагается, что источником провоспалительных клеток при ожирении могут быть не только преадипоциты, но и ретикулоэндотелиальные клетки [60]. Эти данные подтверждают, что провоспалительные цитокины и продукты метаболизма липидов вызывают повреждение почек при ожирении [47].

Гиперурикемия (ГУЕ) – общепризнанный компонент метаболических нарушений, характерных для артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, ожирения. По результатам популяционных исследований, во многих высокоразвитых странах мира прослеживаются тенденции к увеличению частоты ГУЕ и рост числа заболеваний, связанных с патологией пуринового обмена. Если в 80-е годы в литературе приводились данные об 1–5% случаев ГУЕ в детской популяции, то в последующие десятилетия её частота возросла до 18–28%. Так, среди обследованных 569 школьников Архангельска в возрасте 7–17 лет бессимптомная ГУЕ выявлена в 28%. Хроническая бессимптомная ГУЕ в детском возрасте может рассматриваться как индикатор атерогенного риска, поскольку повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с разнообразными отклонениями – атерогенным фенотипом липидограммы, гипергликемией натощак, тенденцией к АГ [61]. Американские педиатры, обследовав большую когорту, включавшую 6036 подростков 12–17 лет, в 34% выявили ГУЕ [62]. Среди подростков с высокой концентрацией мочевой кислоты (МК) в крови в 2,03 раза чаще встречались индивидуумы с повышенным АД. МК в крови в высокой концентрации ведет себя как нейромедиатор, сдвигая соотношение между активностью симпатической и парасимпатической НС в сторону симпатикотонии. Предполагается, что ГУЕ снижает почечную перфузию; мочевая кислота стимулирует пролиферацию клеток гладкомышечного слоя афферентных артериол [63].

Уровень МК в сыворотке положительно коррелирует с индикаторами ожирения – индексом массы тела (ИМТ) и процентом избытка массы (ПИМ) у подростков обоего пола. По данным японских педиатров, уровень МК у подростков с ПИМ 20% и более был значимо выше, чем у лиц с ПИМ менее 20%. Это дает право считать МК сыворотки одним из индикаторов ожирения даже у подростков в начале пубертатного периода [64].

Гиперурикемия – результат повышенного образования МК, пониженной её экскреции либо комбинации обоих этих механизмов. Гиперпродукция имеет место у небольшого числа пациентов с ГУЕ. Она может быть экзогенной (диета, богатая пуринами) или эндогенной (усиленный распад пуриновых нуклеотидов). Небольшой процент случаев гиперпродукции МК связан с дефектом ферментов. Это относится к таким орфанным заболеваниям, как синдром Lesch-Nyhan и синдром Kelley-Seegmiller, которые связаны с полным или частичным отсутствием фермента гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы. 90% случаев ГУЕ связано со снижением её экскреции почками. Обработка уратов в нефроне включает 4 компонента. МК фильтруется в клубочке, реабсорбируется в проксимальном канальце, секретуруется и затем подвергается постсекреторной реабсорбции. Несмотря на то, что какая-то её доля может реабсорбироваться и в восходящем колоне петли Генле, и в собирательном протоке, эти два участка с количественной точки зрения считаются менее важными. Попытки точнее выяснить локализацию и природу этих последних участков и количественно оценить их роль в транспорте МК у здорового или больного человека пока безуспешны [65]. ГУЕ, связанная со сниженной фильтрацией, характерна только для тяжелых стадий хронической почечной недостаточности (ХПН). Снижение тубулярной секреции уратов происходит в условиях метаболического ацидоза (диабетический кетоацидоз, интоксикация этанолом или салицилатами, кетоз при голодании). Органические кислоты, накапливающиеся при этих состояниях, конкурируют с МК за секрецию в канальцах. Наконец, постсекреторная реабсорбция МК, происходящая дистальнее сайта секреции, может быть подавлена диуретиками и диагностируется при несахарном диабете [65].

У детей с нарушением пуринового обмена можно обнаружить основные маркеры наследственных нефропатий. К ним относятся наличие в родословной лиц с заболеваниями почек, часто повторяющийся абдоминальный синдром, большое количество малых стигм дисэмбриогенеза. Круг заболеваний в родословной пробанда с дисметаболической нефропатией по типу нарушения пуринового обмена широк: патология пищеварительного тракта, суставов, эндокринные нарушения. Клинические проявления неосложненной формы нарушения пуринового обмена неспецифичны. У младших детей (1–8 лет) наиболее часто встречаются боли в животе, запоры, дизурия, миалгии и артралгии, повышенная потливость, ночной энурез,

тики, логоневроз. Наиболее частые проявления у старших детей и подростков – это избыточная масса тела, зуд в мочеиспускательном канале, дискинезия желчевыводящих путей и боли в пояснице. В 90% случаев диагностируется хроническая патология пищеварительного тракта. Признаки нарушения метаболизма в миокарде встречаются почти также часто – в 80–82%. Большинство детей мало пьют и имеют низкий диурез («опсиурия»). Мочевой синдром типичен для тубулоинтерстициальных нарушений: кристаллурия, гематурия, реже – лейкоцитурия (преимущественно лимфоцитурия) и цилиндрурия; возможна непостоянная протеинурия. Очевидно, существует тесная связь пуринового обмена и метаболизма оксалатов. Кристаллурия может быть смешанного состава – уратно-фосфатно-оксалатно-кальциевая. В 80% можно обнаружить нарушения циркадного ритма мочеотделения – преобладание ночного диуреза над дневным [66].

Ожирение – наиболее ранний и заметный признак нарушения обмена веществ у ребенка. Оно появляется значительно раньше, чем артериальная гипертензия, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Предпосылки всех этих состояний закладываются во внутриутробном периоде. Уже на ранних стадиях избыточного накопления жировой ткани в организме происходят значимые изменения в органах-мишенях. Почки – один из первых органов, берущих на себя компенсаторную функцию при нарастающей массе тела и одновременно подвергающийся патологическим изменениям. Основные звенья патогенеза нефропатии ожирения – гемодинамические нарушения, эндотелиальная дисфункция, воздействие биологические активных веществ, секретируемых адипоцитами, липотоксичность, латентное воспаление, гиперурикемия. Патологические факторы, действующие на почку, тесно связаны между собой, дополняют и активируют друг друга, образуя сложное переплетение. В педиатрии практически важно выделять группу риска формирования нефропатии ожирения, метаболического синдрома и кардиоренального синдрома. В группу риска должны быть отнесены дети, рожденные с малой массой тела к сроку гестации, дети с признаками раннего ожирения, дети из семей с ожирением, нарушением углеводного обмена и артериальной гипертензией. Дальнейшие исследования позволят индивидуализировать подход к каждому ребенку с избыточной массой тела, диагностировать и корректировать ведущее звено нарушенного метаболизма.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. World Health Organization. Childhood overweight and obesity. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/> 2013
2. Steven MS, Jatinder B (ed). Obesity in children. *MBBS//emedicine medscape.com/article/985333-overview* 2012
3. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(1): 39-48
4. Freemark M. *Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment*. Humana Press, New York, 2010; 27-30
5. Шабалов НП (ред). *Педиатрия. Учебник для медицинских вузов*. Спец Лит, СПб., 2010; Приложения, 880
6. Lahti-Koski M, Gill T. Defining Childhood Obesity. *Pediatr Adolesc Med Basel Karger* 2004; 9: 1-19
7. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 270-283
8. Schwimmer JA, Markowitz GS, Valeri AM et al. Secondary focal segmental glomerulosclerosis in non-obese patients with increased muscle mass. *Clin Nephrol* 2003; 60(4): 233-241
9. Praga M, Hernandez E, Herrero JC et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118
10. Carolin LA, Rodriguez MM. Obesity-related Nephropathy in Children. *Pediatr Health* 2009; 3(2): 141-153
11. Serra A, Romero R, Lopez D et al. Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 2008; 73: 947-955
12. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006; 70: 1636-1641
13. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2009; 13: 332-340
14. Neeraja KH, Markowitz GS, Anthony MV et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509
15. Nesauro M, Franzese O. Review Article «Chronic Kidney Disease, Obesity, and Hypertension: The Role of Leptin and Adiponectin». *Hindawi Publishing Corporation Int J Hypertension* 2012; Article ID 943606, 7 pages doi: 10.1155/2012/943605
16. Oda A, Taniguchi T, Yokoyama M. Leptin stimulates rat aortic smooth muscle cell proliferation and migration. *Kobe J Medical Sci* 2001; 47(3): 141-159
17. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem* 2001; 276(27): 25096-25100
18. Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2004; 24(1): 7-9
19. Wolf G, Hamann A, Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 860-872
20. Ballerman BJ A role for leptin in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 1154-1155
21. Chagnac A, Weinstein T, Korzerts A, et al. Glomerular hemodynamic in severe obesity. *Am J Physiol* 2000; 278: F817-F822
22. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi J et al. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertension* 2003; 16(1): 72-73
23. Yan KCB, Xu A, Chow WS et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89(2): 765-769
24. Kostis V, Stabouli S, Papakatsika S et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Review. Hypertension Res* 2010; 33: 386-393
25. Yano Y, Hoshida S, Ishikawa J et al. Differential impacts of adiponectin on low-grade albuminuria between obese and nonobese persons without diabetes. *J Clin Hypertension* 2007; 9(10): 775-782

26. Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Investigation* 2012; 72 (4): 333-339
27. Onyango BS. The effects of the adipocyte-secreted proteins resistin and visfatin on the pancreatic beta-cell. *A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements of the University of Wolverhampton for degree of Doctor of Philosophy* 2009
28. Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64
29. Coward RJM, Welsh GI, Kopziell A et al. Nephron is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes* 2007; 56: 1127-1135
30. Naumnik B, Mysliwiec M. Renal consequences of obesity. *Med Sci Monit* 2010; 16(8): RA163-170
31. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *NEJM* 2009; 360: 44-52
32. Chagnac A, Herman M, Zingerman B et al. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3946-3952
33. Bosma RJ, Van Der Heide JJ Oosterop EJ et al. Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney Int* 2004; 65: 259-265
34. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822
35. Ichikawa I, Hoyer JR, Seiler MW et al. mechanism of glomerulotubular balance in the setting of heterogeneous glomerular injury. Preservation of a close functional linkage between individual nephrons and surrounding microvasculature. *J Clin Invest* 1982; 69: 185-198
36. Vallon V, Blantz RC, Thomson S. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early type 1 diabetes mellitus: a tubulocentric view. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:530-537
37. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633
38. Chioloro A, Maillard M, nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36: 631-637
39. Arfvidsson B, Eklof b, Balfour J. Iliofemoral venous pressure correlates with intraabdominal pressure in morbidity obese patients. *Vasc Endovascular Surg* 2005; 39:505-509
40. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):3925-3929
40. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:333-338
41. D'Elia JA, Roshan B, Maski M, Larry A. Manifestation of Renal disease in obesity: pathophysiology of obesity-related dysfunction. *Int J Nephrology and Renovascular Disease Dovepress* 2009; 2:39-49
42. Weinberg JM. Lipotoxicity. *Kidney Int* 2006; 70: 1560-1566
43. Bagby SP. Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: A recipe for Chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2775-2791
44. Weinberg JM «Lipotoxicity.» *Kidney Int* 2006; 70: 1560-1566
45. Avramoglu RK, Qiu W, Adeli K. «Mechanisms of metabolic dyslipidemia in insulin resistant states: Deregulation of hepatic and intestinal lipoprotein secretion. *Front Biosci* 2003; 8: d464-d476
46. Wahba IM, Mak RH. Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:550-562
47. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R. Regulation of inflammatory mediators and transcription factors. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 88-91
48. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2502-2509
49. Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? *Curr Diab Rep* 2005; 5: 30-35
50. Montani JP, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: From the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes relat metab Disord* 2002; 26 (Suppl 20: S28-S38)
51. Thomas ME, Morrison AR, Schreiner GF Metabolic effects of fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overloaded proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F640-F647
52. Arici M, Chana R, Lewington A, Brown J, Brunskill NJ Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 17-27
53. Hajiwara S, Makita Y, Gu I et al. Eicosapentanoic acid ameliorates diabetic nephropathy of type 2 diabetic KKay/TA mice: involvement of MCP1 suppression and decreased ERK1/2 and p38 phosphorylation. *Nephrol Dial transplant* 2006; 21: 605-615
54. Hirosumi J et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336
55. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808
56. Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2792-2800
57. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454
58. Wu Y, Liu Z, Xiang Z, Zeng C, Chen Z, Ma X, Li L. Obesity-related glomerulopathy: Insights from gene expression profiles of the glomeruli derived from renal biopsy samples. *Endocrinology* 2006; 147: 44-50
59. Way JM et al. Comprehensive messenger ribonucleic acid profiling reveals that peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation has coordinate effects on gene expression in multiple insulin-sensitive tissues. *Endocrinology* 2001; 142: 1269-1277
60. Малявская СВ, Лебедев АВ, Терновская ВА. Значение хронической бессимптомной гиперурикемии как маркера атерогенного риска у детей. *Кардиология* 2007; 3: 62-67
61. Lauren F L, Navas-Acien A, Tammy M, Brady et al. Uric Acid Level and Elevated Blood pressure in US Adolescents. *prehyper. ahajournals.org/content/early/2012/02/21/HYPERTENSIO-NAHA.111.183244.abstract*
62. Veeraiash Chauhan et al. The Obesity Epidemic and Kidney disease: a Literature Review. In: Manisha S, ed. *Diseases of Renal parenchyma*. Published on line 16 March, 2012; 5-17
63. Chikako Oyama, Nsutomu Takahashi, Mika Oyamada et al. «Serum Uric Acid as an Obesity-Related Indicator in Early Adolescence. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 257-262
64. Wright AF, I. Rudan ND, Hastie H, Campbell A. 'Complexity' of Urate transporters. *Kidney Int* 2010; 78:446-452
65. Миняйлова НН, Казакова ЛМ. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей. *Педиатрия* 2002; 4: 98-101

Поступила в редакцию 04.11.2013 г.

Принята в печать 28.11.2013 г.