

Механизмы развития нефропатии у больных артериальной гипертензией с ожирением

М.Н. Кочуева, В.А. Гаврилюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В статье представлен обзор литературы, посвященный механизмам развития нефропатии у больных артериальной гипертензией с ожирением. Описано значение гемодинамических и негемодинамических факторов, негативно влияющих на структурно-функциональное состояние почек. Подробно освещена роль нейроэндокринных факторов в механизмах развития нефропатии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, нефропатия, нейроэндокринные факторы.

Важной проблемой современной медицины является ожирение, ассоциированное с множеством факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня в мире ожирение приняло характер эпидемии – им страдает около 30% населения земного шара, и в эту категорию не включены лица с избыточной массой тела. Ожирение – это сложный комплекс различных метаболических нарушений, прежде всего способствующих повышению уровня артериального давления (АД) и развитию артериальной гипертензии (АГ) [1]. Среди лиц с избыточной массой тела АГ диагностируется в 5–6 раз чаще, чем у лиц с нормальным весом. Это связано с тем, что метаболические расстройства, ассоциированные с ожирением, являются ключевыми звеньями в механизмах развития АГ. В диагностике ожирения основным критерием общепринято считать избыток общей массы тела по отношению к установленной норме. Не масса тела сама по себе, а избыток жировой ткани во многом определяет тяжесть течения заболевания. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике ожирения является определение индекса массы тела (ИМТ), или индекса Кетле, – отношения массы тела, выраженной в килограммах, к росту в метрах в квадрате. С учетом данного показателя довольно точно можно судить о содержании жировой ткани в организме у лиц в возрасте от 20 до 55 лет, имеющих рост, близкий к средним значениям (мужчины – 168–188 см и женщины 154–174 см) [2]. Показатель ИМТ не используют у детей, лиц старше 65 лет, спортсменов и беременных. ИМТ как диагностический критерий ожирения и висцеральный тип распределения жировой ткани в организме является фактором относительного риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний – АГ, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа (табл. 1).

Одной из важнейших мишеней, поражаемых при ожирении, являются почки [3]. Специфичного клинко-морфологического варианта нефропатии при ожирении не установлено, однако, по результатам многоцентровых исследований последних лет, можно с уверенностью говорить о том, что секретируемые адипоцитами биологически активные вещества способны непосредственно влиять на патогенез поражения органов-мишеней, независимо от наличия нарушений других видов обмена, в том числе углеводного. Поражение почек при ожирении происходит при участии некоторых гормонов, факторов роста и провоспалитель-

ных цитокинов, включая компоненты ренин-ангиотензиновой системы, лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, вырабатываемых висцеральной (бурой) жировой тканью. Висцеральный тип ожирения, характеризующийся избытком накопления бурой жировой ткани, принято считать прогностически наиболее неблагоприятным. Во многих научных трудах продемонстрировано наличие взаимосвязей между локализацией жировой ткани и активностью продукции адипокинов. В ряде научных работ доказана роль дисбаланса адипокинов, а именно: в повышении уровня лептина и снижении уровня адипонектина, формировании и прогрессировании инсулинорезистентности у больных ожирением. Лептин – гормон пептидной природы, открытый в 1994 г., продуцируемый адипоцитами белой и бурой жировой ткани, регулирующий гомеостаз жирных кислот, тем самым препятствующий накоплению липидов. Лептин является высокомолекулярным белком, в состав которого входят 167 аминокислотных остатков. В крови лептин циркулирует в связанном с белком-носителем состоянии (макроглобулин – $\alpha 2$ -М). Рецепторы лептина выявлены в головном мозге, сердце, почках, легких, поджелудочной железе, печени, вилочковой железе, селезенке, предстательной железе, яичниках, кишечнике. Лептин посредством воздействия на клетки гипоталамуса, ствола мозга и лимбической системы регулирует пищевое поведение – снижает потребность в пище, подавляет аппетит и увеличивает расход энергии. Отмечено, что при приеме пищи происходит повышение продукции лептина, а при увеличении концентрации лептина в плазме крови наблюдается уменьшение потребления пищи [4]. У лиц женского пола концентрация лептина может быть выше, чем у мужчин. Некоторые авторы отмечают важную роль дефицита лептина в патогенезе ожирения. Так, в одной из работ показано, что при введении лептина в структуры головного мозга экспериментальным животным у последних отмечалось снижение потребности в пище, увеличение расхода энергии и уменьшение массы тела пропорционально вводимой концентрации указанного гормона. Существует тесная прямая пропорциональная связь между лептином и ИМТ, уровнем АД и частотой сердечных сокращений. Доказана роль лептина в оказании тормозящего эффекта в гепатоцитах на способность инсулина участвовать в глюконеогенезе, в фосфорилировании тирозина – субстрата инсулинового рецептора в мышечной ткани. Описана способность лептина подавлять транспорт глюкозы, стимулированный инсулином, усиливать захват глюкозы жировыми и мышечными клетками [5]. Повышение уровня лептина в крови наблюдается при развитии инсулинорезистентности. В литературе последних лет описана роль лептина в уменьшении массы тела посредством его способности увеличивать обратный захват серотонина. Одновременно имеются данные о том, что при проведении исследований на лабораторных мышах, лишенных серотонинергических рецепторов 5-ГТ2С, лептин может приводить к анорексии,

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ (ВООЗ, 1997 г.)

Масса тела	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	>40	Чрезвычайно высокий

то есть уменьшать аппетит без участия данных рецепторов. Большой интерес вызывает феномен лептинорезистентности. Доказано, что у больных с ожирением, как правило, уровень лептина в крови повышен, при этом у них не происходит снижения потребления пищи и увеличения затрат энергии, что, по-видимому, связано с развитием у них резистентности к данному гормону. Известно несколько теорий потери чувствительности к лептину: вследствие нарушения проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, вследствие аномалии структуры транспортного белка или аномалии рецепторов гипоталамуса. При лептинорезистентности имеет место активация перекисного окисления свободных жирных кислот, что может приводить к развитию липотоксических нарушений, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, оксидативному стрессу. Кроме того, лептин в условиях лептинорезистентности способствует кальцификации сосудов, повышению тонуса симпатической нервной системы. Гиперлептинемия способна стимулировать внутрипочечную выработку трансформирующего фактора роста β_1 , оказывающего гиперпластический эффект и способствующего пролиферации клеток почечной паренхимы. Доказано, что у пациентов с морбидным ожирением и сохранной функцией почек имеются явные аномалии клубочкового аппарата (гломерулопатия – у 38% больных ожирением и только у 2,5% в группе контроля), чаще отмечается гломерулосклероз, мезангиальный склероз, повышенное содержание клеток мезангия и гипертрофия подоцитов. При воздействии на рецепторы к лептину, находящимся в клетках канальцевого эпителия, происходит увеличение диуреза и натрийуреза. По результатам исследований В.В. Фомина с соавторами (2006), при ожирении под влиянием избыточного содержания в крови лептина развивается дисфункция эндотелия сосудов почек, которая проявляется увеличением сывороточной концентрации эндотелина-1 (ЭТ-1), нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, микроальбуминурией. Лептин способен индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками, процессы фиброгенеза в почках, пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, тем самым вызывая гипертрофию клубочков.

В 1985 г. был открыт еще один гормон жировой ткани – адипонектин. У больных ожирением наблюдается снижение активности и концентрации адипонектина в плазме крови. Установлено, что адипонектин способен препятствовать дифференцировке преадипоцитов, участвовать в

регуляции жирового обмена [6]. Существует обратная связь между уровнем адипонектина и массой жировой ткани, показателем «объем талии/объем бедер». При развитии ожирения происходит не только значительное уменьшение уровня адипонектина в крови, а и снижение экспрессии рецепторов к адипонектину, в результате чего утрачиваются присущие адипонектину защитные механизмы в отношении развития атеросклероза. Снижение уровня адипонектина коррелирует с ростом значений С-реактивного белка у больных с острым коронарным синдромом и ожирением. По данным многочисленных исследований, при уменьшении массы тела больных с ИМТ выше 30 кг/м² более чем на 12% (около 14 кг) от исходного значения на протяжении 8 нед, отмечается увеличение уровня адипонектина на 22% от исходного, а снижение веса лишь на 5–7 кг не сопровождается значительным повышением уровня адипонектина [7]. Известно, что этот гормон оказывает тормозящее действие на процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенистые клетки, пролиферации и миграции миоцитов, захвату липопротеидов низкой плотности при формировании атеросклеротической бляшки, что указывает на его антиатерогенное и противовоспалительное действия. Некоторые авторы считают снижение уровня адипонектина независимым фактором риска развития инфаркта миокарда. Адипонектин снижает активность миеломоноцитов, фагоцитов, уменьшает синтез фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) макрофагами, тормозит обусловленную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами благодаря способности увеличивать уровни интерлейкина-10, интерлейкина-1 и снижать концентрацию в крови интерлейкина-6. Несомненным признается тот факт, что адипонектин оказывает положительный эффект на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину миоцитов и гепатоцитов. ФНО- α , синтезируемый адипоцитами висцеральной жировой ткани, является одним из ведущих индукторов инсулинорезистентности. Он способствует синтезу ЭТ-1 в мезангиальных клетках почек, активации процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [8]. У больных ожирением наблюдается повышение экспрессии гена ингибитора активатора плазминогена 1 в жировой ткани сальника, которая при этом становится одним из основных источников избытка этого фактора эндотелийзависимого звена гомеостаза, приводящего к тромбообразованию и нарушениям микроциркуляции.

Бурой жировой тканью также продуцируется ангиотензиноген, который под влиянием ренина и ангиотензинпревращающего фермента превращается в ангиотензин II (АТ II), регулирующий дифференцировку клеток жировой ткани, способствующий повышению концентрации лептина в плазме крови и усугубляющий инсулинорезистентность. АТ II, включая его локально-почечный пул, вызывает пролиферацию мезангиальных клеток и выработку ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста. Последние способствуют увеличению макрофагальной инфильтрации, активации тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, что в конечном итоге приводит к прогрессированию гломерулосклероза. АТ II также способствует нарастанию протеинурии путем непосредственного влияния на увеличение проницаемости базальной мембраны клубочков. Вызывая сужение преимущественно выносящей артериолы, он индуцирует повышение внутрисклубочкового давления и увеличение градиента почечного транскапиллярного давления [9].

При ожирении нейроэндокринные факторы, образующие «дисфункциональную жировую ткань», способствуют развитию инсулинорезистентности и феномена гиперфилтрации (ГФ) с исходом в гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [10]. Имеются данные о взаимосвязи при ожирении ГФ с увеличением реабсорбции натрия, в результате чего снижается поступление натрия к macula densa и нарушается тубулогломерулярный механизм регуляции почечного кровотока. Данные литературы свидетельствуют о связи механизмов развития ожирения с таковыми при хронических заболеваниях почек. Имеются сведения о корреляции индекса массы тела с увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности, об ассоциации высокого метаболического риска с 6–9-кратным увеличением частоты развития ГФ и о наибольшем значении среди факторов риска ГФ избыточной массы тела, АГ и низкого уровня липопротеидов высокой плотности. Увеличение связи ожирения с феноменом ГФ было подтверждено результатами исследования A. Chagnac с соавторами (2003), продемонстрировавшим прямую зависимость снижения степени ГФ от снижения массы тела [11]. Ряд ученых высказывают предположение о том, что ведущим фактором развития ГФ является именно жировая ткань как источник воспалительных адипокинов и лептина, которые способствуют увеличению клубочковой гипертензии и ремодулированию сосудов почек [12].

Выделяют несколько механизмов повреждения почек при ожирении: эндотелиальную дисфункцию (внутрипочечные артерии имеют наибольшую чувствительность к ЭТ-1), олигонефронию (снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела, относительный дефицит нефронов приводит к гиперфилтрации), гиперинсулинемию (инсулин индуцирует дилатацию афферентных артериол клубочков и способствует повышению внутриклубочкового давления). При развитии метаболических и гемодинамических нарушений эпителиоциты и мезангиоциты клубочков, эпителиоциты почечных канальцев продуцируют ЭТ-1, обладающий более выраженными вазоконстрикторными свойствами, чем АТ II [13]. Почки, имеющие на поверхности многих своих клеток рецепторы к эндотелинам, являются одной из главных органов-мишеней для системы эндотелинов. Как и АТ II, ЭТ-1 вызывает спазм артериол клубочков, причем спазм афферентной артериолы более выражен, чем степень сужения афферентной. ЭТ-1, обладающий свойствами фактора роста, способен стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток, усиливать выработку фибронектина и коллагена IV типа мезангиальными клетками, увеличивать синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкомышечными клетками сосудов. Известно, что рост развития гломерулосклероза, интерстициального фиброза и прогрессирующее снижение функции почек наблюдаются как у лиц с нормальными цифрами системного АД, так и у больных, страдающих АГ. Данный факт свидетельствует о том, что пролиферативное действие ЭТ-1 не связано с уровнем системного АД. Согласно литературным данным, у лиц с врожденным снижением общего числа нефронов даже на 20–25% наблюдается выраженная гипертрофия функционирующих нефронов, ГФ, а впоследствии и развитие гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности [14]. Подобные нарушения функционального состояния почек происходят при развитии ожирения и избытке гормонов, продуцируемых жировой тканью. В почках даже при нормальном при рождении числе нефронов развива-

ется состояние относительной олигонефронии – снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нормально функционирующих нефронов способствует развитию ГФ, гипертрофии и гиперплазии клеток клубочков, мезангиоцитов и эндотелиоцитов, постепенному истощению функционального почечного резерва. Существенный вклад в формирование стойкой ГФ у больных ожирением вносит гиперинсулинемия [15]. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка (тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления), развитие гипертрофии клубочков и гломерулосклероза, в том числе через активацию синтеза некоторых факторов роста и фиброгенеза [16].

Итак, нейроэндокринные факторы, продуцируемые непосредственно жировой тканью или в результате ее нейрогуморальных влияний, принимают активное участие в развитии феномена ГФ как раннего проявления развивающейся нефропатии [17]. В условиях сочетания ожирения с АГ важное значение имеют и гемодинамические факторы. Так, известно, что в норме при повышении системного АД сужается афферентная артериола и расширяется эфферентная, что происходит благодаря действию механизмов ауторегуляции интраартериального кровотока и обеспечивает необходимое для поддержания клубочковой фильтрации постоянство почечного кровотока [18]. При длительном же повышении системного АД и при нарушении ауторегуляции тонуса клубочковых сосудов развивается гиперфункция нефронов (гиперперфузия) и клубочковая гипертензия, имеющие своим следствием структурные изменения клубочков и сосудов с исходом в нефроангиосклероз. Последний сопровождается снижением клубочкового кровотока, ишемией и гибелью части нефронов. Оставшиеся нефроны, испытывая повышенную нагрузку, увеличиваются в размерах, их наиболее подверженные влияниям повышенного АД афферентные артериолы расширяются, в результате увеличивается плазмоток и развивается феномен ГФ [19]. Длительное существование ГФ приводит к гибели клубочков, развитию фокального гломерулосклероза и снижению функционального почечного резерва [20].

Таким образом, жировая ткань у больных АГ с ожирением обладает высокой нейроэндокринной активностью, участвует в регуляции структурно-функционального состояния почек, а продуцируемые ею нейроэндокринные факторы являются орудием поражения нефронов, развития феномена ГФ и прогрессирования нефропатии [21]. Механизмы развития нефропатии у больных АГ с ожирением остаются еще недостаточно изученными. Изучение у данного контингента больных взаимосвязей показателей функционального состояния почек с активностью синтезируемых в жировой ткани медиаторов имеет важное значение для уточнения нейроэндокринных механизмов развития нефропатии и разработки патогенетически обоснованных методов их коррекции.

Механізми розвитку нефропатії у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням М.М. Кочуєва, В.А. Гаврилюк

У статті представлений огляд літератури, присвячений механізмам розвитку нефропатії у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням. Описано значення гемодинамічних і негемодинамічних факторів, що негативно впливають на структурно-функціональний стан нирок. Детально висвітлено роль нейроендокринних факторів у механізмах розвитку нефропатії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, нефропатія, нейроендокринні фактори.

The mechanisms of nephropathy in hypertensive patients with obesity**M.N. Kochueva, V.A. Gavriliouk**

The article provides literary overview which describes the mechanism of development of nephropathy in patients with arterial hypertension

and obesity. The importance of hemodynamic and nonhemodynamic factors which negative impact on the structural and functional kidney status have been described. Established detail the role of neuroendocrine factors in the mechanisms of development nephropathy.

Key words: *arterial hypertension, obesity, nephropathy, neuroendocrine factors.*

Сведения об авторах

Кочуева Марина Николаевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 303-07-11. E-mail: kochuevamarina@mail.ru

Гаврилюк Виктория Анатольевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (050) 323-26-19. E-mail: vika.gavriliuk@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мищенко Л.А. Метаболический синдром //Л.А. Мищенко // Здоров'я України. – 2007. – № 10. – С. 22–25.
2. Kramer H. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program //H. Kramer, A. Luke, A. Bidani et al. // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 46. – P. 587–594.
3. Сагинова Е.А. Формирование поражения почек у больных ожирением/ Е.А. Сагинова, Е.Ю. Федорова, В.В. Фомин, С.В. Моисеев. и соавт.// Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 36–41.
4. Беляева О.Д. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением / О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина, О.О. Большакова и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 4. – С. 440–444.
5. Wang Y. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men/ Y. Wang, E. Rimm, M. Stampfer et al.// Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 81, № 3. – P. 555–563.
6. Танянский Д.А. Адипонектин в генезе атерогенной дислипидемии при метаболическом синдроме: Дис. ... канд. мед. наук. – 2009. – 156 с.
7. Koerner A.A. Adipocytokines: leptin, the classical, resistin, the controversial, adiponectin, the promising, and more to come/ Koerner, J. Kratzsch, W. Kiess // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 19. – P. 525–546.
8. Iseki K. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. /K. Iseki, Y. Ikemiya, K. Kinjo et al. // Kidney Int. – 2004. – 65. – P. 1870–1876.
9. Медведев И.Н. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертензии / И.Н. Медведев, Т.А. Кумова, О.В. Гамолina // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 82–85.
10. Bastyrk T. Is Insulin Resistance a Risk Factor for the Progression of Chronic Kidney Disease? / T. Bastyrk, A. Unsal // Kidney Blood Press Res. – 2011. – № 34. – P. 111–115.
11. Chagnac A. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity/ A. Chagnac, T. Weinstein, M. Herman et al.// J Am Soc Nephrol. – 2003. – № 14. – P. 1480–1486.
12. Bonnet F. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study/ F. Bonnet, M. Marre, J.M. Halimi et al. // J Hypertension. – 2006. – 24 (6). – P. 1157–1163.
13. Нанчикеева М.Л. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутривисцеральных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии/ М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская, В.В. Фомин, В.В. Рамеев, М.Н. Буланов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – № 5. – С. 84–94.
14. Daugirdas John T. Handbook of Dialysis / T. John. Daugirdas, G. Peter. Blake, S. Todd. Ing // Hypertension / Carmine Zoccali, 4th ed. – 2007. – P. 509–521.
15. Aizadjali M.A. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure /AM. Aizadjali V. Godfrey, F. Khan et al.//J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – № 9. – P. 747–753.
16. Doehner W. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure/ W. Doehner, M. Rauchhaus, P. Ponikowski et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – № 6. – P. 1019–1026.
17. Краснова Е. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты / Е. Краснова, Е. Федорова, И. Кутырина, В. Фомин// Врач. – 2005. – № 6. – С. 5–7.
18. Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация при артериальной гипертензии: распространенность, клиническое значение, пути коррекции /Л.Г. Оганезова// Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – С. 125.
19. Арутюнов Г.П. Гиперфильтрация у больных с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Терапевтический архив. – 2009. – № 8. – С. 34.
20. DiBona G.F. Sympathetic nervous system and the kidney hypertension./ G.F. DiBona // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2002. – V. 11, № 2. – P. 197–200.
21. Арутюнов Г.П. Гиперфильтрация и метаболический синдром /Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Системные гипертензии. – 2009. – № 1. – С. 66–71.

Статья поступила в редакцию 18.05.2013