

**ОБУСЛОВЛЕННАЯ ОЖИРЕНИЕМ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: СОВРЕМЕННЫЕ
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

В.В. Салухов, Ю.В. Рудаков, В.А. Шелухин, Е.А. Кан

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6

E-mail:rudakov_yura@mail.ru. тел. 89522280496

Резюме. Представлен обзор мировой литературы, посвящённый обобщению современных аспектов эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения обусловленной ожирением болезни почек. Обсуждены проблемы терминологии и диагностики поражения почек при ожирении. Представлены генетические, гемодинамические и метаболические факторы риска и молекулярно - клеточные механизмы повреждения основных компартментов почки, ассоциированных с ожирением. Продемонстрированы результаты экспериментальных данных полученных на лабораторной модели животных и в клеточной культуре, гистологических исследований аутопсийного материала и нефробиоптатов пациентов с обусловленной ожирением болезнью почек. Определены основные терапевтические стратегии с учетом современных представлений о патофизиологических механизмах формирования хронической болезни почек ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, обусловленная ожирением болезнь почек, гломерулопатия, гиперфилтрация, хроническая болезнь почек.

**OBESITY-RELATED KIDNEY DISEASE: MODERN ASPECTS OF
PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT (REVIEW OF THE
LITERATURE)**

V.V. Salukhov, Yu.V. Rudakov, V.A. Shelukhin, E.A. Kan
S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The review of the world literature devoted to the synthesis of modern aspects of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of obesity-related kidney disease is presented. The problems of terminology and diagnosis of kidney damage in obesity are discussed. Genetic, hemodynamic and metabolic risk factors and molecular - cell mechanisms of damage to the major kidney compartments associated with obesity are presented. The results of experimental data obtained in a laboratory animal model and in cell culture, histological studies of autopsy material and nephrobiopaths of patients with obesity-related kidney disease are demonstrated. The main therapeutic strategies have been determined, taking into account current ideas about the pathophysiological mechanisms of the formation of chronic kidney disease associated with obesity.

Key words: obesity, obesity-related kidney disease, glomerulopathy, hyperfiltration, chronic kidney disease.

Введение. Первое сообщение о поражении почек при ожирении сделал Preble W. [1] в 1923 г., который наблюдая 1000 больных с ожирением, выявил у 410 из них альбуминурию, не связанную с нефритом. Затем в 1974 г. Weisinger J. и соавт. [2] впервые описали у 4 больных нефротический синдром (НС) ассоциированный с ожирением. Однако до настоящего времени общепризнанного термина, обозначающего поражение почек при ожирении нет. Наиболее часто в литературе встречается термин: «обусловленная ожирением гломерулопатия» (ООГ) (obesity-related glomerulopathy) [3] или «обусловленная ожирением болезнь почек (ООБП) (ORKD - obesity-related kidney disease) [4]. По нашему мнению более удачным является второй термин, так как отражает развитие патологического процесса не только в клубочке, но и в других компартментах почки - канальцах, сосудах и интерстициальной ткани.

Истинная распространенность ООБП неизвестна вследствие разной частоты встречаемости ожирения в этнических группах. Частота встречаемости ООБП неуклонно увеличивается вследствие роста количества тучных людей в популяции и составляет по разным данным от 2,7% [3] до 3,94% [5], причем, выявлена тенденция к повышению этого показателя с возрастом. В многих исследованиях установлена обратная корреляция

индексов ожирения, таких как: индекс массы тела - BMI (Body Mass Index), окружность талии - WC (waist circumference), отношение окружности талии к росту - WHtR (waist-height ratio), процентное количество жировой ткани в организме – PBF (percent body fat), индекс висцеральной жировой ткани - VFI (visceral fat index), с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ). Однако только WHtR, PBF и VFI демонстрируют статистически значимую взаимосвязь с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от пола. Причем ИМТ является наименее диагностически ценным, а PBF — наоборот, показывает наилучшую взаимосвязь ХБП с ожирением [5,6,7,8].

Мета-анализ исследований, посвященных ожирению и смертности в разных популяциях пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе находящихся на диализе или перенесших трансплантацию почки, демонстрирует наличие более низкой смертности у тучных пациентов с преддиализной стадией ХБП (4-5) и у диализных больных. В то же время, более высокий ИМТ у пациентов перед трансплантацией был ассоциирован с повышением смертности. Данный феномен получил название «парадокс ожирения» или «обратная эпидемиология» при заболеваниях почек [9]. Тем не менее, проведенные к настоящему времени исследования, в которых изучалась ассоциация между ожирением и исходами в популяции пациентов с ХБП, в том числе находящихся на диализе или перенесших трансплантацию почки, сложны и часто неоднозначны [9].

Таким образом, в настоящее время остается непонятным, почему имеется большая разница между долей населения, страдающих ожирением, у которых не развивается ренальная дисфункция, и частью популяции тучных людей, имеющих признаки ХБП. Кроме того, степень тяжести почечной недостаточности, связанной с ожирением, не имеет линейной корреляции с тяжестью ожирения. Сам факт, что у большинства лиц с ожирением не развивается ХБП и около 25% лиц с ожирением считаются «метаболически здоровыми», демонстрирует, что только увеличения массы тела недостаточно для индукции повреждения почек [10].

Диагностика ООБП. Клиническая диагностика ООБП основана на тех же принципах диагностики ХБП, что и у пациентов в общей популяции. Выявление маркеров повреждения почек (персистенция функциональных изменений почек в течение 3-х и более месяцев и/или однократная визуализация необратимых структурных изменений почек) у пациентов с ожирением, при условии исключения других возможных причин развития ХБП (АГ, СД, воспалительные, иммуноопосредованные заболевания и т.д.), является основным принципом клинической диагностики ООБП. Первые клинические проявления поражения почек у тучных пациентов, как правило, выявляются в виде изолированного мочевого синдрома с разной степенью выраженности протеинурии и иногда микрогематурией. В

целом, изолированная протеинурия субнефротического уровня является наиболее частым клиническим проявлением ООБП [11]. При этом нефротический уровень протеинурии ($>3,5$ гр.) встречается по данным разных авторов от 10 до 48%, а развернутый нефротический синдром — с частотой 0–6% [10,11]. У части пациентов единственным клиническим признаком наличия ООБП может быть стойкое снижение рСКФ менее 60 мл/мин.

Методика расчета скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ожирением имеет свои особенности и вызывает множество дискуссий [12]. Наиболее адекватным для оценки рСКФ у пациентов с ожирением при сравнении 12 различных формул является метод D.E. Salazar и G.B. Corcoran [13], в котором использовано расчетное определение безжировой массы тела [14]. Эксперты KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) для расчета СКФ и оценки стадии ХБП рекомендуют использовать формулу СКD-EPI - Chronic Kidney Disease and Epidemiology. Результаты исследований, проведенных в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте нефрологии [12], показали, что стратификация стадий ХБП на основе СКD-EPI-метода расчета СКФ близко совпадает с данными, полученными с использованием референтного метода — плазматического клиренса $^{99m}\text{TcDTPA}$. Полученные результаты позволяют использовать СКD-EPI-метод расчета СКФ как наиболее оптимальный для амбулаторной клинической практики в настоящее время. У пациентов с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) необходимо проведение пробы Реберга-Тареева или применение расчетного метода D.E. Salazar и G.B. Corcoran [12,13,14].

Патогенез ООБП. В настоящее время ООБП определяют как мультифакторную патологию, для развития которой необходимо сочетание множества приобретенных и генетических факторов риска. В современных публикациях описано более 430 генов, маркеров и хромосомных участков, ассоциированных с ожирением [4,15], однако непосредственные молекулярно-клеточные механизмы повреждения почек остаются малоизученными. При ожирении не идентифицирован строго специфичный клинικο-морфологический вариант повреждения почек [16].

Выделяют генетические, гемодинамические и метаболические факторы [4,15,16] способствующие поражению почек при ожирении, т. е. сочетание этих факторов у определенной части восприимчивых пациентов может приводить к развитию ООБП (Рис. 1.).

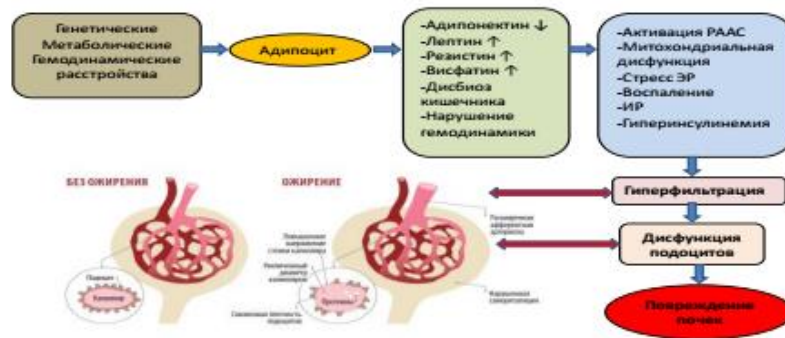


Рис. 1. Схема повреждения почек при ожирении [4].

Результаты выполненных генетических исследований выявили предрасположенность к развитию ожирения и формированию метаболического синдрома. Однако ассоциации полиморфных маркеров изучаемых генов (PPARG2, KCNJ11, TCF7L2) с маркерами поражения почек не обнаружено [15,16].

Ведущим патофизиологическим процессом повреждения почек на ранних сроках развития ООБП является гиперфильтрация [4,10,17], возникающая из-за относительной олиgoneфронии [4,17]. У тучных лиц общая площадь поверхности фильтрации обычного количества нефронов не может длительно инактивировать избыток гормонов, синтезируемых жировой тканью. Поэтому у них даже при нормальном количестве нефронов в почках при рождении развивается состояние относительной олиgoneфронии - относительного дефицита массы нефронов по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов приводит к компенсаторной гиперфильтрации и развитию в дальнейшем гипертрофии и гиперплазии мезангио- и эндотелиоцитов клубочков. Коэффициент ультрафильтрации при этом нормализуется, однако, при продолжающемся увеличении объема жировой ткани функциональный почечный резерв постепенно истощается. Воздействие внутриклубочковой гипертензии в каждом отдельном нефроне приводит к суммарной гиперфильтрации в почках в целом [4,10,17]. Повышенное внутриклубочковое давление воздействует на базальные мембраны капилляров и мезангиума в области шейки клубочка, что проявляется потерей отрицательного заряда клеток клубочкового фильтра, а это в свою очередь приводит к повышенной фильтрации сначала низкомолекулярных белков, а затем к возникновению протеинурии [18].

Длительное воздействие повышенного гидростатического давления на область мезангиального матрикса приводит к отложению в нем низкомолекулярных белков и альбуминов, что индуцирует его расширение и пролиферацию, что в конечном итоге

завершается формированием фокального и сегментарного гиалиноза и склероза [19]. Эти структурные ренальные изменения рассматриваются в настоящее время как морфологические признаки гиперперфузионного поражения почек. Однако такая концепция единственного патогенетического фактора для развития гиперфилтрации не объясняет причину последующего снижения азотвыделительной функции почек. Скорее всего, гиперфилтрация вызывается множеством факторов, поэтому была сформулирована так называемая, многоударная гипотеза (multiHIT) гиперфилтрации [10,17]. Экспериментальные данные показывают, что при увеличении ИМТ, почечный плазмоток (ППТ) и СКФ увеличиваются пропорционально [10]. При этом фракция филтрации (ФФ), представляет собой СКФ, выраженную в виде доли почечного плазматок (ППТ), т.е. расчет ФФ производится по формуле: $ФФ = СКФ/ППТ$. При ожирении происходит увеличение ФФ, что стимулирует повышение реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах. При этом через механизм тубулогломерулярной обратной связи (ТГОС) возникает снижение пред- клубочкового сосудистого сопротивления [10,17]. Дилатация клубочковых афферентных артериол (АА) приводит к дальнейшему увеличению СКФ (гломерулярной гиперфилтрации). Хотя происхождение такого «порочного круга» между увеличением реабсорбции соли и воды в канальцах и клубочковой гиперфилтрацией остается неясным, данные изменения почечной гемодинамики могут представлять собой наиболее важные патофизиологические основы поражением почек, ассоциированных с ожирением (рис. 2).



Рис. 2. Патофизиологические основы поражением почек при ожирении (адаптировано по Nobuo Tsuboi и соавторы, 2017 [10]).

ФФ - фракция филтрации ($ФФ = СКФ/ППТ$); ТГОС - тубулогломерулярная обратная связь. АА - афферентная артериола; СКФ – скорость клубочковой филтрации;

ППТ – почечный плазматок; РААС – ренин–ангиотензин–альдостероновая система; САС – симпатoadреналовая система.

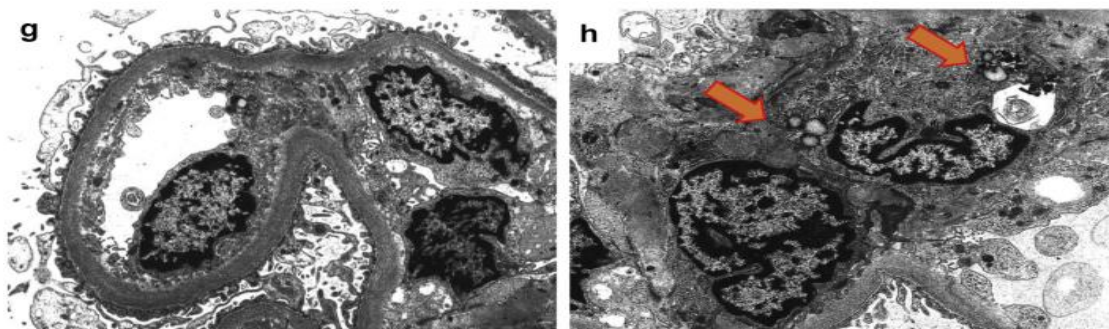
Тубулогломерулярная обратная связь является основным механизмом ауторегуляции почечного кровотока. При повышении СКФ поступление NaCl в дистальные каналы усиливается, на что клетки плотного пятна (macula densa) реагируют стимуляцией высвобождения ренина клетками юкстагломерулярного аппарата. Последующее усиление выработки ангиотензина и сужение артериол снижает СКФ. Сенсором концентрации NaCl в macula densa является особый белковый комплекс Na-K-2Cl ко-транспортер. При изменении баланса ионного состава, клетки macula densa стимулируют синтез ренина клетками юкстагломерулярного аппарата. Соответственно регуляция секреции ренина зависит от концентрации NaCl в дистальном канальце. Чем больше NaCl в моче, идущей из дистального канальца, тем выше секреция ренина [10,17]. При изменении артериального давления и нарушении перфузии почек происходит компенсаторное сокращение или расширение афферентной и эфферентной артериол клубочка.

Таким образом, macula densa регулирует СКФ путем активации РААС, которая, в свою очередь, влияет на интенсивность системного и почечного кровотока, на водно-солевой обмен и на объем циркулирующей в почках крови [10,17].

В настоящее время известно более 100 гормонов, медиаторов и факторов роста, секретируемых жировой тканью, называемых адипокинами, которые регулируют широкий спектр метаболических и иммунных процессов [15,21]. Жировая ткань сегодня рассматривается уже не как энергетическое депо, а как эндо- и паракринный орган, оказывающий гуморальное, протромбогенное и провоспалительное влияние на другие органы и системы организма, включая почки. Главная роль в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и состояний отводится лептину, адипонектину, резистину, грелину, висфатину, апелину, фактору некроза опухолей α (ФНО - α), интерлейкину-6 (ИЛ-6), трансформирующему фактору роста- β (TGF- β), ингибитору-1 активатора плазминогена PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor), фактору хемотаксиса моноцитов MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1 или CCL2), инсулиноподобному фактору роста ИФР (Insulin-like growth factor 1, IGF-1), ангиотензиногену, эстрогенам, андрогенам, кортикостероидам, факторам системы комплемента, простагландинам и др. [3,4,5,10,15,16,17].

Специфические патологические изменения в почках включают эктопическое накопление липидов [20] и увеличение количества жировых отложений в почечном синусе, развитие адаптивной внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации с увеличением

объема клубочков, ведущие к повышению механической нагрузки на подоциты и усилению проницаемости клубочкового фильтра [18]. Все эти процессы, в конечном счете, приводят к формированию гломеруломегалии и вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) [19,20,21], ассоциированного с ожирением (Рис. 3).



«

Рис. 3. Электронная микроскопия нефробиоптата при ООГ [20].

Электронная микроскопия нефробиоптата, демонстрирующая: (g) незначительное утолщение ГБМ, фокусное «слияние ножек отростков подоцитов» и расширение субэндотелиального пространства гломерул при ООГ (Оригинальное увеличение $\times 5000$). Стрелки показывают: (h) внутрицитоплазматические липидные вакуоли в мезангиальных клетках клубочка, найденных при ООГ (Оригинальное увеличение $\times 5000$).

Фокальный» означает, что часть клубочков преобразуются в рубцовую ткань, в то время как другие остаются интактными, а «сегментарный» отражает повреждение только части (сегмента) отдельного клубочка [19]. У лиц с ожирением, как правило, развивается перихилярный вариант ФСГС, характеризующийся расположением склероза и гиалиноза в области ворот клубочка, часто выявляется гломеруломегалия. Признаком ФСГС при электронной микроскопии нефробиоптата является «слияние ножек отростков подоцитов», т.е. ножки подоцитов сливаются с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) и образуют монослой с покрывающей её цитоплазмой. Для первичного (идиопатического) ФСГС характерно диффузное слияние, для вторичного ФСГС, связанного с ожирением – прерывистое (фокальное) слияние [21,22]. Современные представления о клинико-

морфологических различиях между ООГ, идиопатическим ФСГС и диабетической нефропатией отражены в таблице 1.

Табл. 1. Клинико-морфологические различия между ООГ, идиопатическим ФСГС и диабетической нефропатией (ДН) [22].

Признаки	ООГ	ФСГС	ДН
Протеинурия > 3,5 гр./сут	±	+	+
Нефротический синдром	±	+	+
Тубулоинтерстициальные изменения	+	±	±
Стертость ножек подоцита	+	+	+
Нодулярный гломерулосклероз	±	-	+
Гломеруломегалия	+	-	±
Артериолосклероз	+	-	±
Результаты иммунофлюоресценции	-	-	-
Электронно-плотные депозиты	-	-	-

Наиболее специфичным гистологическим признаком ООГ является гломеруломегалия (100% при ожирении), что сопровождается формированием вторичного ФСГС в 80% случаев. На сегодняшний день нет единого мнения о количественном определении гломеруломегалии при ООБП, считается, что характерно значимое (>1,34 раза) увеличение объема клубочка. Морфометрическое исследование показало, что средний гломерулярный объем у пациентов с ООГ и сохраненной функцией почек был примерно в 3 раза выше, чем в группе контроля [23]. Изолированное увеличение толщины ГБМ не является критерием для исключения ООГ [21,23].

В настоящее время установлено, что феномен «слияния ножковых отростков подоцитов» обусловлен нарушениями их актинового цитоскелета и представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора. При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряют связь с ГБМ, слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах её участки. При ООБП допускают повреждение подоцитов через освобождение клетками жировой ткани адипокинов, цитокинов, хемокинов, ангиопоэтинов (VEGF и катепсин) [3], HIF-1, взаимодействующих с подоцитарными рецепторами. В частности ИЛ-6 увеличивает синтез TGF-β, что приводит к фибротическим изменениям почечной ткани. ФНО - α ингибирует активность промотора гена нефрона в подоцитах, что вызывает дисфункцию подоцитов у лиц с ожирением.

Гиперпродукция ангиотензина II (через AT 1 - и AT 2 -рецепторы) и усиление синтеза TGF- β вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов [3,24]. Роль адипокинов в развитии ООГ отражена на рисунке 4.

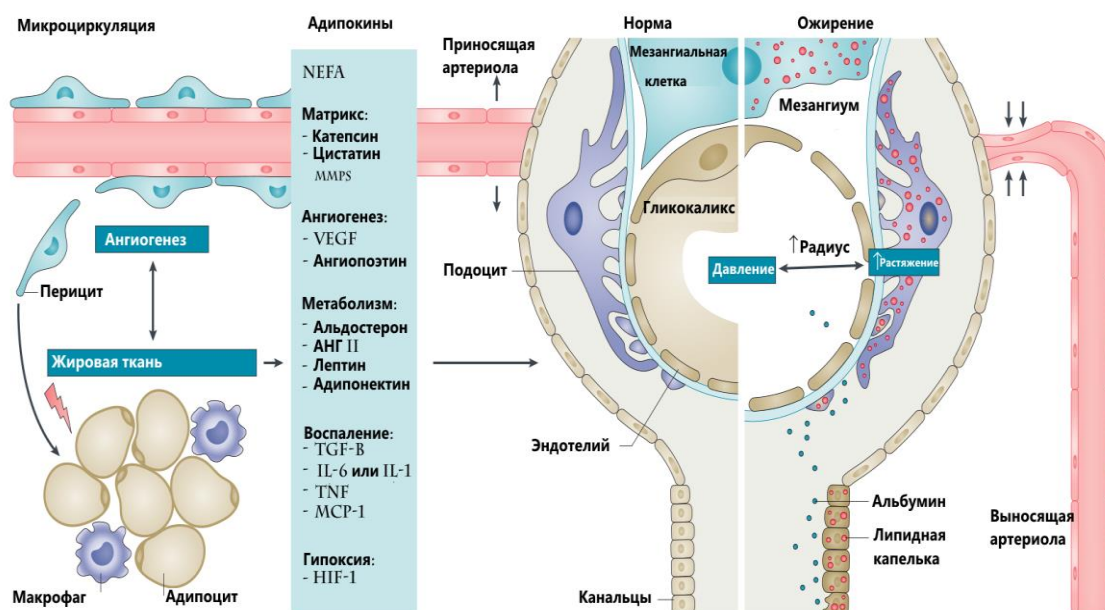


Рис. 4. Роль адипокинов в развитии ООГ [3].

Ang II - ангиотензин II; HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) – фактор индуцируемый гипоксией; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1, так же известный как C-C motif chemokine 2) – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; MMP (matrix metalloproteinase) – матриксная металлопротеаза; NEFA (non-esterified fatty acid) – неэтерифицированные (свободные) жирные кислоты; TGF- β (transforming growth factor β) - трансформирующий ростовой фактор бета.

В эксперименте на животных моделях и в культуре эпителиальных клеток показано, что под воздействием цитокинов, например, ФНО - α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ и ИЛ-13, и киназы, включая семейство протеинкиназ C, а также молекулы оксидативного стресса, цАМФ и кальция происходит повреждение защитного барьера эпителиальных клеток (zonula occludens), состоящего из белков плотных контактов ZO-1 (Zonula Occludens-1), который в этих условиях перераспределяется, и его концентрация уменьшается. ZO-1 экспрессируется в щелевой диафрагме почечных клубочков в норме и сконцентрирован в подоцитах вдоль цитоплазматической мембраны щелевой диафрагмы. Разрушение плотных контактов и снижение количества белка ZO-1 увеличивает проницаемость подоцита [3,24]. Кроме того, снижение клубочкового ZO-1 коррелирует с тяжестью ООБП [3,24]. Известно, что перераспределение ZO-1 нарушает проницаемость клубочкового фильтра, и

сигнальные события, в которые вовлечен ZO-1, включают в себя перестройку трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через активацию ADAM17 (CD156b; a disintegrin and metalloproteinase domain 17; tumor necrosis factor, alpha, converting enzyme, TACE) — фермент металлопротеаза, относящийся к семейству металлопротеаз. Основная роль фермента ADAM17 — отщепление мембранного фрагмента синтезированного фактора некроза опухоли и перевод этого цитокина в растворимое состояние (отсюда старое название фермента — фактор некроза опухоли-конвертирующий фермент) [25] и шеддинг EGFR. Таким образом, ADAM17 и EGFR могут быть потенциальными новыми терапевтическими мишенями при нефропатии, ассоциированной с ожирением.

В настоящее время в литературе обсуждается роль, так называемого «NLRP3 inflammasome» или «NLRP3-воспаления», как возможной причины ООБП [4,26]. Воспаление — защитно-приспособительная реакция организма на действие различных повреждающих факторов. В последние годы выделяют понятие аутовоспаления (AB) [27], которое реализуется через систему врожденного иммунитета. Инициальные механизмы воспалительных реакций опосредуются путем активации сложных сигнальных молекулярных каскадов, включающие транскрипционные факторы HIF (Hypoxia-Inducible Factor, фактор индуцируемый гипоксией) и NF-κB (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, ядерный фактор «каппа-би»), что в свою очередь приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов и резистентности к инсулину [27,28]. На мембранах адипоцитов и макрофагов есть NOD-подобные (nucleotide-binding oligomerization domain; NOD-like receptors; NLRs) и толл-подобные TLRs (Toll-Like Receptors) рецепторы, которые относятся к системе врожденного иммунитета [28]. TLR - трансмембранные гликопротеиды, которые распознают образы патогенности PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) и эндогенные сигналы опасности DAMP (Danger-Associated Molecular Pattern) – алармины. В адипоцитах обнаружены почти все известные TLR от TLR-1 до TLR -9 , кроме TLR -5. В дебюте воспалительной реакции в ответ на воздействие патологического фактора происходит миграция нейтрофилов в ткани из сосудов и их активация, к которой могут приводить как внешние стимулы (PAMPs) — бактериальные липополисахариды — ЛПС, пептидогликаны, ДНК, вирусные РНК), так и внутренние (ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны — DAMPs, высвобождающиеся при некрозе клеток внутриклеточные белки, митохондриальные пептиды и ДНК). Эти молекулы взаимодействуют с рецепторами, узнающими паттерн (PRRs) нейтрофилов, в первую очередь с TLRs, активация которых усиливает реакции нейтрофилов на другие стимулы, повышает их фагоцитарную активность, секрецию

цитокинов и замедляет апоптоз, а также с цитозольными PRRs, в частности с NOD-подобными рецепторами. Стимуляция NOD-подобных рецепторов вызывает синтез интерлейкина (IL)-1. По современным представлениям, основным механизмом ответа клеток врожденного иммунитета, в первую очередь нейтрофилов и макрофагов, на стимуляцию PRRs является активация инфламмасомы — внутриклеточной белковой платформы, ведущей к образованию IL-1 (рис. 5).

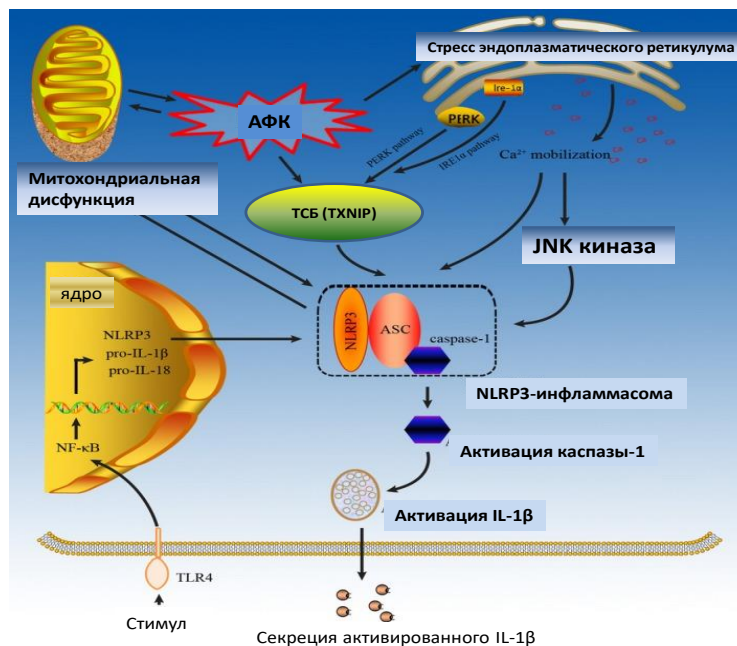


Рис 5. Роль NLRP3-воспаления в развитии ООБП [27].

NLRP3-inflammasome (inflammasome от англ. inflammation, воспаление)— внутриклеточная белковая платформа, ведущая к синтезу IL-1; IL-1 β - интерлейкин; ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) — цитозольный адаптерный белок; АФК — активные формы кислорода; ТСБ (TXNIP) - тиоредоксин — взаимодействующий белок; JNK киназа (Jun N-terminal kinases, Jun N-концевые киназы) - стресс-активируемая протеинкиназа; Caspase (cysteine-dependent aspartate specific protease) — семейство цистеиновых протеаз, расщепляющих белки исключительно после аспартата; TLR4 - толл-подобный рецептор на мембране клетки; NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) - ядерный фактор «каппа-би».

NLRP3 – наиболее полно охарактеризованные белки NLR семейства, участвующие в сборке и активации NLRP3 инфламмасом, в состав которых входят NLRP3, ASC (ASC - apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) адаптерный белок и каспаза-1. NLRP3 детектируют молекулы метаболического стресса – повышенный внеклеточный уровень глюкозы и кристаллы моноводной соли мочевой кислоты, а также

многочисленные факторы окружающей среды, включая частицы кремния, асбест, ультрафиолетовое излучение и кожные раздражители. При активации NLRP3 формируют инфламмасомный комплекс с адаптерной молекулой ASC, который контролирует активацию каспазы-1. Для сборки и активации инфламмасом необходимы два сигнала – первый, премирующий сигнал, определяющий индукцию экспрессии NLRP3 на уровне транскрипции (NF-κB-активирующий стимул, необходимый для синтеза про-IL-1β) внеклеточными или эндосомальными PAMPs, такими как ЛПС (агонист TLR4), и второй, посттранскрипционный сигнал, обеспечиваемый различными DAMPs, необходимый для сборки и активации NLRP3 инфламмасом и для каталитического расщепления прокаспазы-1 в ее энзиматически активную форму. Требование двойной стимуляции – важное условие, препятствующее случайной, неконтролируемой NLRP3 активации, которая может иметь нежелательные опасные последствия для хозяина [29]. Регуляция процессов активации инфламмасом находится под контролем комплекса регуляторных механизмов, обеспечивающих сбалансированный, но эффективный инфламмасомоопосредуемый иммунный ответ.

РААС может способствовать развитию ООБП путем активации воспаления NLRP3. В последнее время обнаружено, что активатором NLRP3, является низкий уровень внутриклеточного калия. Таким образом, при гиперальдостеронизме, в том числе вследствие ожирения, может возникать NLRP3- воспаление. Так, Wang и соавт. установлено, что блокада РААС с помощью ингибитора ренина алискирена блокировало формирование комплекса NLRP3 inflammasome с ASC- компонентом и каспаза-1, что препятствовало секреции ИЛ-1β [29]. Кроме того, было показано, что удаление NLRP3 защищает эпителиальные клетки канальцев (TECs) от митохондриальной дисфункции, вызванной Ангиотензин (Анг) II, и активации NLRP3-воспаления. Таким образом, Анг II стимулирует активацию NLRP3 воспаления, которое индуцируется митохондриальной дисфункцией [30]. Кроме того, митохондриальная дисфункция способствует выработке активных форм кислорода (АФК), которые опосредуют альдостерон-индуцированное повреждение почечных канальцев через активацию NLRP3- воспаления [31].

Недавнее исследование показало, что Анг II может вызывать NLRP3 воспаление через активацию стресса эндоплазматического ретикулума (СЭР), который представляет собой физиологическое или патологическое состояние, вызванное гипогликемией, гипоксией, вирусной инфекцией [32,33].

Таким образом, при избытке жировых клеток запускается целый ряд патологических процессов, в том числе воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация РААС и САС [17,34,35,36,37,38], увеличение продукции

инсулина и формирование инсулинорезистентности (ИР), нарушение микрофлоры кишечника [39], митохондриальная дисфункция [40] и стресс эндоплазматического ретикулума (СЭР) [41]. Вышеуказанные воздействия жировой ткани индуцируют специфические патологические изменения в почках, и увеличивают риск возникновения и прогрессирования ООБП.

Терапия ООБП. Многие клинические исследования показали, что снижение массы тела у пациентов с ожирением имеет значимый нефропротективный эффект [42]. Однако вопрос, какой метод является наиболее эффективным для поддержания потери веса в течение длительного периода времени остается дискуссионным. Использование таких препаратов как, орлистат и сибутрамин показало скромный результат, тем более данные лекарственные средства могут вызвать побочные эффекты, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [43].

Что касается морбидного ожирения, как медикаментозное лечение, так и изменение образа жизни, имеют ограниченный эффект [44]. У этих пациентов, только бариатрическая хирургия (БХ) демонстрировала эффективность в поддержании долгосрочной потери веса. В недавнем исследовании с медианой наблюдения по времени 4,4 года за 985 пациентами, перенесшими бариатрические операции, авторы отметили, что БХ предотвращало снижение функции почек у пациентов с морбидным ожирением [45]. Кроме того, резкая потеря веса после БХ у пациентов с морбидным ожирением и ООБП с нормальной предоперационной функцией почек и умеренной протеинурией, приводила к отличным результатам, как по сохранению нормальной функции почек, так и снижению альбуминурии в течение 10 лет наблюдения [46]. Хотя хирургический подход может уменьшить заболеваемость и улучшить почечные параметры у пациентов с патологическим ожирением, БХ связана с повышенным риском острой почечной недостаточности после операции. Данное осложнение возникает редко и обусловлено оксалатной нефропатией [44,45,46].

Препараты, которые ингибируют РААС оказались полезными для снижения клубочковой гиперfiltrации и кардиоваскулярного риска при ожирении. Антагонисты альдостерона обладают выраженным антифибротическим действием, тем самым, замедляют темпы формирования гломерулосклероза при ООБП [29,30,31,32,46]. Следует отметить, что исследования на пациентах с ООБП не проводились. Более того, комбинация ИАПФ и АРА с антагонистами альдостерона способствует увеличению антипротеинурического эффекта, однако, ухудшает функцию почек, поэтому не рекомендована для совместного применения. Ингибиторы альдостерона, должны применяться, как препараты второй линии.

Всесторонний анализ роли липидов в поражении почек у тучных пациентов показывает возможность использования таргетной терапии для коррекции пагубного воздействия липидов на почки (ренальное накопление липидов, воспаление, оксидативный стресс и фиброз). В экспериментальных моделях, применение таргетных препаратов, улучшающих клеточный метаболизм липидов, способствовало снижению накопления липидов в почках со стабилизацией их функции [42]. Использование таких препаратов как: антагонисты NMDA рецептора или NMDA-антагонисты (класс анестетиков, ингибирующих действие N-метил-D-аспартатного (NMDA) - кетамин и др.), агонисты PPAR γ (Peroxisomeproliferator-activated receptors - группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции, играют существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, жирового обмена, а также индуцируемого липидами воспаления), агонисты FXR и TGR5 (мембранный рецептор желчных кислот (M-BAR) он же GP-BAR1) и агонисты LXR (печеночные X рецепторы – факторы транскрипции, принадлежащие к суперсемейству активируемых лигандами ядерных гормональных рецепторов, также как и PPAR, активируются оксистеролами, которые образуются пропорционально содержанию холестерина в клетке), имеют перспективу на применение при ООБП [3,42].

Недавние экспериментальные исследования на животных показали, что ожирение подавляет в почках внутриклеточные механизмы, защищающие клетки от повреждения, в частности процесс под названием аутофагия. Аутофагия — деградационная внутриклеточная система, удаляющая из клетки поврежденные белки и другие дефектные клеточные компоненты. Для субъектов с ожирением, как правило, характерна неполноценность процессов аутофагии. Так же установлено, что потенциальным супрессором аутофагии является патологическая активация пищевых сенсорных сигнальных путей (под названием mTOR) [48]. Экспериментальные данные на животных показывают, что применение mTOR-ингибиторов нормализует процессы аутофагии. Полученные результаты демонстрируют возможность улучшения структурно-функционального состояния почек у пациентов с ожирением путем восстановления активности нефропротекторных процессов аутофагии [49].

В заключении важно отметить, что ингибиторы АПФ, АРА и антагонисты альдостероновых рецепторов, применяемые в комплексе со снижением веса, составляют основу лечения ООБП. К потенциально перспективным решениям терапии ХБП, ассоциированной с ожирением ученые относят [3,50] активатор фактора, индуцированного гипоксией (HIF), селективные ингибиторы PAI-1, ингибиторы пролин-гидроксилазы, ингибитор апоптоза макрофагов, рекомбинантные адипокины, моноклональные

антицитокиновые антитела, а также биохимические факторы воздействия на митохондрии и применение нейростимуляционных методик в модуляции пищевого поведения.

Список литературы

1. Preble W. Obesity: Observations on One Thousand Cases / W. Preble // The Boston Medical and Surgical Journal. – 1923. – V. 188, № 17 – P. 617-621.
2. The Nephrotic Syndrome: A Complication of Massive Obesity / J.R. Weisinger [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1974. – V. 81, № 4. – P. 440.
3. Obesity-related glomerulopathy: clinical and pathologic characteristics and pathogenesis / V.D. D'Agati [et al.] // Nat Rev Nephrol. – 2016. – 12. – P. 453–471.
4. The NLPR3 inflammasome and obesity-related kidney disease / Ben Ke [et al.] // J Cell Mol Med. – 2018. – V. 22, № 1 – P. 16–24.
5. Comparison of visceral, body fat indices and anthropometric measures in relation to chronic kidney disease among Chinese adults from a large scale cross-sectional study / Y. Dong [et al.] // BMC Nephrol. – 2018. – V. 19, № 1. – P. 40.
6. Association of age and BMI with kidney function and mortality: a cohort study / J.L. Lu [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2015. – P. 704-714.
7. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD / M. Madero [et al.] // Clin. J Am Soc. Nephrol. – 2017. - №12. – P. 893–903.
8. Body mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England / W.G. Herrington // PLoS One 12. – 2017. - e0173515.
9. Connie M. Rhee. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature / M. Rhee Connie, Seyed-Foad Ahmadi; Kamyar Kalantar-Zadeh // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2016. – V.25, № 3. – P. 208–216.
10. Tsuboi Nobuo. The Renal Pathology of Obesity / Nobuo Tsuboi, Yusuke Okabayashi, Akira Shimizu, Takashi Yokoo // Kidney Int Rep. – 2017. – V. 2, № 2. – P. 251–260.
11. Albuminuria changes are associated with subsequent risk of end-stage renal disease and mortality / J.J. Carrero [et al.] // Kidney Int. – 2017. – № 91. – P. 244–251.
12. Смирнов А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации при ожирении / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.Ш. Румянцев // Нефрология – 2017. – V. 21, № 2. – С. 20-23.
13. Predictive performance of 12 equations for estimating glomerular filtration rate in severely obese patients / Serpa Neto A [et al.] // Einstein (Sao Paulo). – 2011. – V. 9, № 3. – P. 294-301.

14. Salazar D.E. Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass / D.E. Salazar, G.B. Corcoran // *Am. J. Med.* – 1988. – №84. – P. 1053-1060.
15. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders / S.S. Choe [et al.] // *Frontiers in Endocrinology.* – 2016. – V.7. -№ 30. – Режим доступа: <http://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.
16. Ковесди Ч. Ожирение и заболевания почек: скрытые последствия эпидемии / Ч. Ковесди, С. Фурс, К. Зоккали // *Нефрология.* – 2017. – V. 21, № 2. - С. 9.
17. Li C. Intrarenal renin-angiotensin system mediates fatty acid-induced ER stress in the kidney / C. Li, Y. Lin, R. Luo // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2016. – P. 351–363.
18. The Association Between Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Proteinuria: The Kansai Healthcare Study / S. Uehara [et al.] // *Bmc Nephrol.* – 2018 – № 19.- P. 40.
19. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations / S. Sethi [et al.] // *Clin. Kidney J.* – 2014. – № 7. – P. 531-537.
20. Tsuboi N. Low glomerular density with glomerulomegaly in obesity-related glomerulopathy / N.Tsuboi, Y.Utsunomiya, G.Kanzaki // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* –2012. – №7. – P. 735-741.
21. Ross M.H. Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology (7th Edition) / M.H. Ross, W.Pawlina // Wolters Kluwer Health. Print book. – 2016. – P. 584-625.
22. Amman K. Structural renal changes in obesity and diabetes / K. Amman, K. Benz // *Semin Nephrol.* – 2013. – V. 33, № 1. – P. 23-33.
23. Tsuboi N. Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients / N. Tsuboi, Y. Utsunomiya, K. Koike // *Clin Nephrol.* – 2013. – №79. – P.277-284.
24. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review *Front Biosci (Elite Ed)* Author manuscript / M. Camici [et al.] // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2012. – P.1058–1070.
25. Arribas J. ADAM17 as a therapeutic target in multiple diseases / J.Arribas, C.Esselens // *Curr. Pharm. Des.* – 2009 – V. 15, № 20. – P. 2319–2335.
26. Chikusetsu saponin IVa ameliorates high fat diet-induced inflammation in adipose tissue of mice through inhibition of NLRP3 inflammasome activation and NF kappaB signaling / C Yuan [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – № 8. – P. 31023–31040.
27. The Inflammasomes and Autoinflammatory Syndromes / L. Broderick [et al.] // *Annu Rev. Pathol. Mech. Dis.* – 2015. – V. 10, № 1. – P.395-424. – doi:10.1146/annurev-pathol-012414-040431.

28. Role of innate and adaptive immunity in obesity / T. McLaughlin [et al.] // *J Clin Invest.* – 2017. – V.127, № 1. – P.5-13.
29. Aliskiren restores renal AQP2 expression during unilateral ureteral obstruction by inhibiting the inflammasome / W. Wang [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – P. 10–22.
30. NLRP3 inflammasome activation is involved in Ang II induced kidney damage via mitochondrial dysfunction / Y. Wen [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – №7. – P 54290 – 54302.
31. Mitochondrial reactive oxygen species mediated NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone induced renal tubular cells injury / W. Ding [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – №7. – P. 17479-17491.
32. Involvement of endoplasmic reticulum stress in angiotensin II induced NLRP3 inflammasome activation in human renal proximal tubular cells in vitro / J. Wang [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2015. – № 36. – P. 821-830.
33. NLRP3 inflammasome activation contributes to aldosterone induced podocyte injury / M. Bai [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2017. – № 312. – P. 556-564.
34. Comparison of visceral and body fat indices and anthropometric measures in relation to untreated hypertension by age and gender among Chinese / J. Jiang [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2016. – № 219. – P. 204–211.
35. Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China / L. Hu [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – V. 12, № 9. – e0183934.
36. The association of chronic kidney disease and waist circumference and waist-to-height ratio in Chinese urban adults / Y. He [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. - № 95. - e3769.
37. Won-Kyung Cho. Obesity and chronic kidney disease: A population-based study among South Koreans / Cho Won-Kyung // *PLoS One.* – 2018. – V. 13, № 2. – e0193559.
38. Obesity-related glomerulopathy and podocyte injury: a mini review *Front Biosci (Elite Ed) Author manuscript* / M. Camici [et al.] // Published in final edited form as: *Front Biosci (Elite Ed).* – 2012. – № 4. – P. 1058–1070.
39. Anders H.J. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease / H.J. Anders, K. Andersen, B. Stecher // *Kidney Int.* – 2013. – № 83 - P. 1010–1016.
40. Altshuler Keylin S. Mitochondrial homeostasis in adipose tissue remodeling / S. Altshuler Keylin, S. Kajimura // *Sci Signal.* – 2017. – № 10. – Режим доступа: <http://doi:10.1126/scisignal.aai9248>.
41. Protection of mitochondria prevents high fat diet induced glomerulopathy and proximal tubular injury / H.H. Szeto [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. - № 90. - P. 997–1011.

42. Whaley Connell A. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets / A. Whaley Connell, J.R. Sowers // *Kidney Int.* – 2017. – № 92. – P. 313–323.
43. The effectiveness of pharmaceutical interventions for obesity: weight loss with orlistat and sibutramine in a United Kingdom population-based cohort / I.J. Douglas [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2015. – №79. – P.1020–1027.
44. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении / И. Н. Бобкова [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2018. – № 06. – С. 98-104.
45. Bariatric surgery is associated with improvement in kidney outcomes / A.R. Chang [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – № 90. – P. 164–171.
46. Long-term normal renal function after drastic weight reduction in patients with obesity-related glomerulopathy / A. Serra [et al.] // *Obes. Facts* – 2015. – № 8. – P. 188–199.
47. Zingerman B. Effect of acetazolamide on obesity-induced glomerular hyperfiltration: a randomized controlled trial / B. Zingerman, M. Herman-Edelstein, A. Erman // *PLoS One.* – 2015. – №10 – e0137163.
48. Laplante M. mTOR signaling in growth control and disease / M. Laplante, D. M. Sabatini // *Cell.* – 2012. – № 149. – P. 274–293.
49. Autophagic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Therapeutic Implications / T. J. Islam [et al.] // *Diabetes & Metab.* – 2017. – № 8. – P. 5.
50. Stabler Th.V. Chondroitin Sulfate Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein-1 Release From 3T3-L1 Adipocytes: A New Treatment Opportunity for Obesity-Related Inflammation? / Th.V. Stabler, E. Montell, J. Vergés // *Biomarker Insights.* – 2017. – № 12. – P. 1–4.