

## Ожирение при метаболическом синдроме и дисфункция почек

И.А. САДУЛАЕВА, Ю.А. ВАСЮК, О.С. ТРОФИМЕНКО, Е.Н. ЮШУК, С.В. ИВАНОВА, Е.Ю. ШУПЕНИНА, Е.А. НЕСТЕРОВА

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Наличие у пациента метаболического синдрома (МС) позволяет отнести его к группе высокого риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений, ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, МС негативно влияет не только на сердце и сосуды, но и на функцию почек, что приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП). МС патогенетически связан с ХБП, является независимым прогностическим фактором ее развития, и именно вовлечение почек нередко определяет прогноз и качество жизни таких больных. В статье представлен современный взгляд на концепцию МС и ХБП, рассмотрены его основные диагностические критерии, вопросы этиологии и патогенеза. Изучение взаимосвязей МС и ХБП позволяет утверждать, что высокая распространенность дисфункции почек в общей популяции определяется во многом нефропатиями метаболической природы, в том числе ассоциированной с ожирением. Выявление факторов риска, маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов данной категории представляется чрезвычайно важным в отношении возможности повышения ранней диагностики заболевания, а своевременное их устранение представляется одним из основных подходов к комплексной профилактике ХБП у этих больных.

*Ключевые слова:* артериальная гипертония, ожирение, почечная дисфункция, метаболический синдром, дисфункция эндотелия, гиперинсулинемия, микроальбуминурия.

### Obesity in metabolic syndrome, as well as kidney dysfunction

I.A. SADULAEVA, Yu.A. VASYUK, O.S. TROFIMENKO, E.N. YUSHCHUK, S.V. IVANOVA, E.Yu. SHUPENINA, E.A. NESTEROVA

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The presence of metabolic syndrome (MS) in a patient allows him to be assigned to a group at high risk for atherosclerosis, cardiovascular events, coronary heart disease, and type 2 diabetes mellitus. In addition, MS negatively affects not only the heart and vessels, but also kidney function, which leads to chronic kidney disease (CKD). MS is pathogenetically associated with CKD and is an independent prognostic factor of the development of the latter, namely, the involvement of the kidney frequently determines prognosis and quality of life in these patients. The paper gives a modern view on the concept of MS and CKD and considers its main diagnostic criteria, etiology, and pathogenesis. The study of the relationships between MS and CKD may suggest that the high prevalence of kidney dysfunction in the general population is largely determined by metabolic nephropathies, including obesity-related nephropathy. The identification of risk factors and poor prognostic markers in this category of patients seems to be extremely important for the early diagnosis of the disease and their timely elimination is one of the main approaches to the comprehensive prevention of CKD in these patients.

*Keywords:* hypertension, obesity, kidney dysfunction, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, hyperinsulinemia, microalbuminuria.

АГ — артериальная гипертония  
АД — артериальное давление  
АО — абдоминальное ожирение  
АП II — ангиотензин II  
ГИ — гиперинсулинемия  
ДЭ — дисфункция эндотелия  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИЛ — интерлейкин  
ИМТ — индекс массы тела  
ИР — инсулинорезистентность  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности  
МАУ — микроальбуминурия  
МК — мочевая кислота  
МС — метаболический синдром  
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

ОБ — окружность бедер  
ОТ — окружность талии  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
С-ВНС — симпатическая часть вегетативной нервной системы  
СД — сахарный диабет  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
ССВ — субклиническое системное воспаление  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ССС — сердечно-сосудистая смертность  
ФР — факторы риска  
ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХС — холестерин  
ЭЖ — эпикардиальный жир  
ЭТ — эндотелины  
 $\alpha$ -ФНО —  $\alpha$ -фактор некроза опухоли

Последнее десятилетие характеризуется значительным ростом числа больных ожирением, сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Среди всех причин смерти ССЗ удерживают лидирующие позиции. По данным круп-

ного проспективного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study), распространенность метаболического синдрома (МС) достигает 24% у женщин и 23% у мужчин. Более 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела (16,8% жен-

щин и 14,9% мужчин). При этом число лиц, страдающих ожирением, каждые 10 лет увеличивается на 10% [1]. Сочетание ожирения с нарушением углеводного, липидного или пуринового обмена и артериальной гипертензией (АГ) представляет собой МС.

Распространенность МС в популяции составляет 20–40%, а среди больных ожирением — 49%; среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе распространенность МС составляет 50%, а при СД — 80% [2]. В настоящее время число больных МС в 2 раза превышает число пациентов с СД 2-го типа, а в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности МС на 50% [3].

Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как «пандемию XXI века», а ожирение рассматривают как неинфекционную эпидемию. Наличие у пациента МС позволяет отнести его к группе высокого риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений (ССО), ишемической болезни сердца (ИБС), СД 2-го типа: риск развития ССО, ИБС, СД 2-го типа составляет соответственно 34, 29 и 62% у мужчин и 16, 8 и 47% у женщин [4].

В опубликованном в 2013 г. метаанализе 97 проспективных исследований, выполненных с 1948 по 2005 г., показано, что риск развития ИБС, СД 2-го типа при повышенном индексе массы тела (ИМТ) увеличивается на 50%, при ожирении — на 44%. Риск развития острого нарушения мозгового кровообращения с учетом таких факторов риска (ФР), как АГ, гиперхолестеринемия и гипергликемия у пациентов с повышенным ИМТ увеличивается на 98%, с ожирением — на 69% [5].

По данным некоторых исследований, риск смерти от ССЗ и от всех причин у пациентов с МС выше в 2 и 3 раза соответственно по сравнению с лицами без него, а сердечно-сосудистая смертность (ССС) среди пациентов с МС достигала 12,2% по сравнению с 2,2% у лиц без него [6].

Выделение МС в отдельную нозологическую форму имеет большое клиническое значение, так как при соответствующей терапии можно добиться уменьшения или даже исчезновения основных его проявлений, поскольку МС может предшествовать развитию СД 2-го типа и атеросклероза — основным причинам заболеваемости и смертности населения. В рекомендациях ААС и АСС 2013 г. (совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской коллегии кардиологов) ожирение и избыточная масса тела впервые названы заболеваниями, требующими лечения, а борьба с ними включена в комплекс мер по профилактике ССЗ [7].

МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов, что проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии (МАУ) [8], повышении жесткости артерий [9], гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличении размеров его полости и нарушении диастолической функции [10], утолщении стенки сонных артерий [11].

В соответствии с рекомендациями экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению МС он характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину — инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Основным признаком МС — центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин. Дополнительными критериями

МС служат АГ (артериальное давление — АД >140/90 мм рт.ст.); повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л); снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности — ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л; гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах от 7,8 до 11,1 ммоль/л). Наличие у пациента абдоминального ожирения (АО) и двух дополнительных критериев служит основанием для диагностирования у него МС.

Известно, что ОТ служит более достоверным ФР развития ИР, дислипидемии, системного воспаления, СД 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ССЗ, чем ИМТ. Именно измерение ОТ стало ключевым моментом для диагностики МС. В ряде исследований продемонстрировано, что ОТ отражает высокодостоверную взаимосвязь АО и снижения чувствительности периферических тканей к инсулину, ГИ и АГ, а отношение ОТ к окружности бедер (ОТ/ОБ) коррелирует с уровнем мочевой кислоты (МК) и многими показателями суточного ритма АД [12].

Ожирение влияет на метаболизм липопротеидов посредством увеличения уровня триглицеридов, ХС ЛПНП и снижения уровня ХС ЛПВП, что способствует атерогенезу [13].

В настоящее время висцеральный жир привлекает особый интерес как маркер и индуктор многих метаболических расстройств. Важен и новый маркер висцерального ожирения и ССЗ — эпикардальный жир (ЭЖ; субэпикардальный жир) — жировая ткань, расположенная между миокардом и эпикардом. По данным А. Silaghi [14], количество ЭЖ прямо коррелирует с количеством висцерального жира и ОТ, но не с ИМТ. В настоящее время опубликовано множество работ, в которых показана связь между ЭЖ и ССЗ, МС и НАЖБП [15, 16]. При висцеральном ожирении липиды откладываются в сальник и брыжейку, в перикард, а также в печеночные клетки. Показано, что избыточная жировая ткань, обладающая ауто-, пара- и эндокринной функцией, служит основой для развития и прогрессирования ИР и сама секретирует большое количество провоспалительных цитокинов и вазоактивных веществ [17, 18]. Наиболее изученными являются лептин и адипонектин. К медиаторам хронического подострого воспаления также относятся С-реактивный белок, интерлейкины (ИЛ) 1, 6 и 8,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО). Последний участвует в патогенезе целого комплекса взаимосвязанных нарушений липидного обмена, ИР, ожирения при МС. Уже на начальных стадиях метаболических изменений повышается секреция  $\alpha$ -ФНО. Установлена связь уровня  $\alpha$ -ФНО с изменениями показателей липидного метаболизма, ИР, что позволяет рассматривать  $\alpha$ -ФНО не только в качестве медиатора ИР, но и как ФР развития МС [19, 20]. Для выявления ЭЖ и определения его количества с успехом применяется эхокардиография. Для более точного определения массы абдоминального жира используется компьютерная или магнитно-резонансная томография.

В литературе представлено множество исследований, свидетельствующих о негативном влиянии МС не только на сердце и сосуды, но и на функцию почек, что приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП). Результаты исследований ACCOMPLISH, ALTITUDE, SHARP, ADVANCE, ROADMAP, CARRESS-HF [21] и некоторых других позволили признать ХБП независимым ФР развития ССЗ и эквивалентом ИБС по риску развития осложнений. Увеличение заболеваемости ХБП во многом обусловлено высокой распространенностью АГ, ожирения, ростом заболеваемости СД 2-го типа, а также распространенностью МС, наличие которого повышает вероятность развития ХБП, причем эта вероятность возрастает по мере увеличения числа компонентов МС. У пациентов с 2, 3, 4 и 5 критериями МС

#### Сведения об авторах:

*Васюк Юрий Александрович* — д.м.н., проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики

*Ющук Елена Николаевна* — д.м.н., проф. каф. клинической функциональной диагностики

*Иванова Светлана Владимировна* — к.м.н., доцент каф. клинической функциональной диагностики

*Нестерова Елена Александровна* — к.м.н., доцент каф. клинической функциональной диагностики

*Трофименко Ольга Сергеевна* — к.м.н., ассистент каф. клинической функциональной диагностики

*Шупенина Елена Юрьевна* — к.м.н., ассистент каф. клинической функциональной диагностики

#### Контактная информация:

*Садулаева Ирина Ахмедхановна* — к.м.н., доцент каф. клинической функциональной диагностики; 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; тел.: +7(499)269-2498; e-mail: sadvas@mail.ru

по сравнению с пациентами без таковых либо с 1 критерием МС вероятность развития ХБП увеличивается в 2,25, 3,38, 4,23 и 5,85 раза соответственно [22]. Кроме того, МС является ФР развития ХБП для пациентов моложе 60 лет, и данное соотношение носит линейный характер [23]. Среди ФР, обуславливающих развитие и прогрессирование кардиоренального синдрома, под которым понимается дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, сочетающееся с ХБП, особое место занимает инициальный компонент МС — АО [24], которое является самостоятельным ФР необратимого ухудшения функции почек: увеличение ИМТ на 10% обуславливает увеличение вероятности стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза, что связано с развитием относительной олигонефронии (относительный дефицит массы нефронов, т.е. снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела) при ожирении [25].

В настоящее время ХБП диагностируется при выявлении анатомического или структурного повреждения почек и/или снижении СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые прослеживаются в течение 3 мес и более независимо от их характера и этиологии. СКФ является одним из ключевых маркеров, используемых для разграничения стадии ХБП. Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом СКФ и уровня альбуминурии, поскольку эти два показателя имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Новые рекомендации предполагают разделение III стадии ХБП по уровню СКФ на стадии IIIa и IIIb, поскольку прогноз заболевания почек и прогноз ССО различаются в группах лиц с ХБП III стадии с СКФ от 59 до 45 и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> весьма высок риск развития ССО при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск развития терминальной стадии почечной недостаточности оказывается выше, чем риск развития летальных ССО [21, 26].

Значительная роль в развитии АГ, ожирения и МС принадлежит повышению активности симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) [27]. В свою очередь гиперсимпатикотония, ассоциированная с ИР, приводит к целому ряду осложнений, включая ремоделирование сердца и сосудов, нарушение липидного и углеводного обменов, ГИ [28]. Уже с появлением первых признаков поражения почек в виде повышенной фильтрационной нагрузки (гиперфильтрации) также наблюдается гиперсимпатикотония, способствующая прогрессированию поражения органов-мишеней, в том числе почек [29]. В ряде исследований описываются различные гормональные нарушения: активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышение уровня тестостерона и андростендиона и снижение продукции прогестерона у женщин, снижение выработки тестостерона, дигидротестостерона и гормона роста у мужчин, повышение продукции норадреналина, способствующее активации С-ВНС и развитию АО [30].

Таким образом, МС патогенетически связан с ХБП и является независимым прогностическим фактором ее развития, именно вовлечение почек нередко определяет прогноз и качество жизни таких больных [31].

Основными механизмами повреждения почек при ожирении являются дисфункция эндотелия (ДЭ), олигонефрония и ГИ.

**ДЭ.** Почки являются одним из главных органов-мишеней системы эндотелина (ЭТ): многие виды почечных клеток имеют на поверхности рецепторы к ЭТ. Кроме того, внутрипочечные артерии характеризуются наибольшей по сравнению с другими органами чувствительностью к ЭТ-1. В условиях метаболических и гемодинамических нарушений эпителиоциты клубочков и почечных канальцев, а также мезангиоциты клубочков вырабатывают ЭТ-1, по силе вазоконстрикции превосходящий ангиотензин II (АПII). ЭТ-1, как и АПII, вызывает спазм артериол клубочков, при этом спазм эфферентной (выносящей) артериолы более выражен, чем сужение афферентной (вносящей). Наряду со способностью модулировать тонус сосудистой стенки ЭТ-1 также обладает свойствами фактора роста, стимулируя пролиферацию мезангиальных клеток, гладких мышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток и усиливая выработку фибронектина и

коллагена IV типа мезангиальными клетками, а также синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкими мышечными клетками сосудов. В эксперименте показано, что пролиферативное действие ЭТ-1 не связано с непосредственным влиянием на уровень АД: увеличение скорости развития гломерулосклероза, интерстициального фиброза и прогрессирующее снижение функции почек наблюдаются и при нормальных уровнях системного АД [32]. При МС патогенетической основой сочетанного повреждения сердечно-сосудистой системы и почек служат ИР и ГИ, активация С-ВНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперурикемия и развитие ДЭ, что приводит к стойкой вазоконстрикции и активации тромбогенеза [33]. Кроме того, механизмы поражения органов-мишеней при ожирении реализуются через воздействие адипокинов, прежде всего лептина, на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань с развитием генерализованной ДЭ. Гиперлептинемия в сочетании с лептинорезистентностью играет, по-видимому, решающую роль в развитии и прогрессировании ХБП и ССЗ у пациентов с МС [34, 35].

Так, в работе М.М. Северовой и соавт. [36] изучалась взаимосвязь концентрации в плазме крови лептина и адипонектина с поражением почек у больных МС и НАЖБП. Результаты исследования продемонстрировали, что при МС имеется ассоциация между НАЖБП и ХБП, прогрессирование которых определяется дисбалансом адипокинов и нарастанием ИР. Лептинемия прямо коррелировала с ИМТ, систолическим АД, маркерами ИР и альбуминурией, а адипонектинемия — с уровнем ХС ЛПВП в сыворотке крови и лептинемией, а также коэффициентом ДеРитиса (соотношением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз в сыворотке крови). В настоящее время особое внимание уделяется изучению вклада факторов гипоксии и ДЭ в поражение почек при ожирении. Так, синдром обструктивного апноэ во время сна повышает в 2,1 раза риск формирования ХБП I—IIIa стадии при ожирении [37]. Ассоциация АО с синдромом обструктивного апноэ во время сна является одной из моделей быстро прогрессирующего кардиоренального синдрома, включающего диастолическую дисфункцию ЛЖ, легочную гипертензию и ухудшение фильтрационной функции почек [38].

**Олигонефрония.** В норме в каждой почке содержится около 1,0—1,2 млн клубочков. Врожденное уменьшение общего числа нефронов даже на 20—25% приводит к выраженной гипертрофии функционирующих нефронов, гиперфильтрации, последующему развитию гломерулосклероза и ХБП [39]. При ожирении общая площадь поверхности фильтрации обычного количества нефронов не способна длительно инактивировать избыток гормонов, вырабатываемых жировой тканью. В результате даже при нормальном числе нефронов в почках при рождении развивается состояние относительной олигонефронии — относительного дефицита массы нефронов, происходит снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нефронов приводит к гиперфильтрации и развитию в дальнейшем гипертрофии и гиперплазии мезангио- и эндотелиоцитов клубочков. Коэффициент ультрафильтрации при этом нормализуется, но при продолжающемся увеличении объема жировой ткани функционального почечного резерва постепенно истощается [40].

**ГИ.** Существенный вклад в формирование стойкой гиперфильтрации у больных ожирением вносит также ГИ. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления. Кроме того, участие инсулина в развитии гипертрофии клубочков и гломерулосклероза при ожирении реализуется и через активацию синтеза некоторых факторов роста и фиброгенеза. Таким образом, развитие поражения почек реализуется при участии нескольких механизмов, обособанность устранения каждого из которых нуждается в дальнейшем уточнении [41].

Типичными клиническими признаками поражения почек при МС являются МАУ, протеинурия, фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС).

МАУ является локально-почечным интегральным маркером генерализованной ДЭ и признаком стойкой гиперфильтрации. МАУ отражает местную (почечную) ДЭ, которая характерна для ранних стадий ХБП и является ключевым фактором риска раз-

вития ССО. Это объясняет то, что МАУ сочетается с другими ее проявлениями, например с ухудшением зависимой от эндотелия вазодилатации. В исследовании R. Bigazzi и соавт. [42] отмечено развитие ССО у 21,3% пациентов с МАУ и только у 2,3% пациентов без МАУ ( $n=141$ , длительность наблюдения 7 лет;  $p<0,0002$ ). Взаимосвязь МАУ и ожирения показана в исследовании GUBBIO: при увеличении ИМТ на 4 кг/м<sup>2</sup> вероятность повышения экскреции альбумина с мочой увеличивалась в 1,83 раза у мужчин и в 1,33 раза у женщин [43]. Как и в отношении других вариантов поражения органов-мишеней и осложнений АГ, наиболее неблагоприятным в прогностическом плане считается абдоминальный тип ожирения. Значение увеличения ОТ как одного из ключевых детерминант МАУ подтверждено результатами крупного исследования DESIR [44]. При наличии МАУ у жителей Южной Кореи без СД показатели ИМТ и ОТ оказались максимальными [45].

В последнее время широко обсуждается роль субклинического системного воспаления (ССВ) при АГ, МС, атеросклерозе. Доказана роль ССВ в патогенезе ХСН, которая является одной из классических моделей системной ишемии и гипоксии у человека. Накоплено достаточно данных о том, что АГ — воспалительное заболевание, а различные воспалительные и проатерогенные механизмы могут быть вовлечены как в патогенез АГ, так и поражение органов-мишеней. Патофизиологические основы выявленной экскреции альбумина с мочой и воспалением при АГ точно не определены. Предполагается несколько возможных механизмов.

Во-первых, существует связь между ССВ и РААС. Через провоспалительные механизмы (стимуляция молекул адгезии и ИЛ-6) РААС может вызывать диффузное поражение почечных клубочков. Провоспалительные цитокины стимулируют секрецию ренина и тубулоинтерстициальное воспаление, оказывая неблагоприятное воздействие на адаптивную гемодинамику почек и вызывая нарушение из функции, что ведет к усиленной воспалительной реакции и развитию МАУ.

Во-вторых, важна роль провоспалительных цитокинов самой жировой ткани. Пациенты с МАУ представляют особую группу, у которой более выражена провоспалительная реакция, связанная с жировой тканью, и имеется более высокий риск развития ССО в связи с усилением атерогенеза. Поскольку циркулирующий адипонектин влияет на функцию эндотелия и воспалительную реакцию, сниженный уровень адипонектина может частично отвечать за воспалительный ответ, выявленный у пациентов с АГ и МАУ. Поэтому гипoadипонектинемия в связи с ее провоспалительным эффектом может являться пусковым фактором в развитии МАУ.

В-третьих, выявленная корреляция между провоспалительными маркерами и МАУ указывает на возможность непосредственного влияния ССВ на почечные клубочки через патологические пути, не связанные с РААС. МАУ и повышенный уровень провоспалительных маркеров могут быть двумя гранями одного и того же биологического механизма, связанного с атеросклерозом [46].

Ж.Д. Кобалава и соавт. [47] показали, что определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, позволяют выявить больных с патогенетически разным поражением почек и отражают протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с СД и без него. Установлено, что МАУ, протеинурия и снижение СКФ являются независимыми предикторами ССЗ и смерти. Активно изучается роль нефропротекции как гаранта улучшения прогноза ССЗ. Однако даже при медикаментозной коррекции пациенты с МАУ характеризуются более высоким по сравнению с общей популяцией риском развития ССО, что доказывает необходимость выделения маркеров более ранней стадии поражения почек. В качестве одного из таких маркеров рассматривается гиперфилтрация [48].

Так, в польском исследовании при обследовании 1,5 тыс. подростков нарушение функции почек в виде гиперфилтрации у больных с МС выявлялось в 7 раз чаще, чем у лиц с низким риском метаболических нарушений. При этом риск развития гиперфилтрации увеличивался при высоком ИМТ, АГ и сниженном уровне ХС ЛПВП [49].

В исследовании М.С. Новиковой и соавт. [50], изучавших СКФ у больных МС в зависимости от возраста, показано преобладание гиперфилтрации в молодом возрасте с последующим развитием ХБП в старшем возрасте, что могло отражать динамику поражения почек у пациентов с МС. У 86 мужчин с МС обнаружено четкое снижение СКФ, которое помимо возраста связано с влиянием самого МС и его основным критерием — АО. Высокая частота развития ХБП у больных МС (в среднем по группе у 13 и 40—50% больных старше 60 лет), с учетом высокой распространенности его в популяции, служит фактором выхода МС на одно из первых мест нарастающей эпидемии ХБП.

А. Ogna и соавт. [51], изучавшие связь избыточной массы тела и ожирения с распространенностью гиперфилтрации в большой выборке швейцарского взрослого населения (1339 участников), подтверждают тесную ассоциацию между ИМТ и распространенностью гиперфилтрации, независимую от других ФР развития ХБП (возраст, пол, СД, курение) и диетологических факторов (содержание натрия и белка). Эту связь подтверждают и исследования, показывающие, что снижение массы тела положительно влияет на гемодинамику почек, приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой и снижению гиперфилтрации [52, 53].

Таким образом, МАУ является предиктором ССО, в том числе фатальных, в связи с чем ее определение обосновано при МС, эссенциальной АГ, распространенным атеросклерозе, ИБС (в том числе острым инфарктом миокарда в качестве предиктора смерти в стационаре), хронической сердечной недостаточности и различных обменных нарушениях [54, 55].

Наряду с МАУ клиническим проявлением поражения почек у больных МС является протеинурия, которая иногда достигает нефротического уровня и рассматривается как следствие прямого повреждения базальной мембраны клубочков. Ведущим ее механизмом считают стойкую гиперфилтрацию, при этом гипопротениемия и отеки, как правило, не формируются [56].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз — вариант поражения почек, чаще всего обнаруживаемый при биопсии у больных с выраженным ожирением и протеинурией, превышающей 1 г/сут. М. Прага и соавт. [57] сравнивали течение ассоциированного с ожирением ФСГС с идиопатической формой этого заболевания. У всех больных обнаруживали протеинурию; у большинства она достигала нефротического уровня. В группе пациентов с ожирением, несмотря на значительную экскрецию белков с мочой, отеки и другие клинические признаки нефротического синдрома, в том числе гипоальбуминемия, отсутствовали. У больных ФСГС и ожирением выявлена положительная корреляция между ИМТ и уровнем суточной протеинурии.

МК, уровень которой при МС достоверно коррелирует со степенью выраженности АО и триглицеридемией [58], также влияет на функцию почек. Результаты последних экспериментальных исследований подтвердили, что повышение уровня МК увеличивает активность РААС [59], стимулирует воспалительные процессы в почках [60], усиливает нарушение функции эндотелия [61] и ухудшает ауторегуляцию почечного кровотока, что приводит к клубочковой (и системной) АГ [62]. Повреждающее действие повышенного уровня МК связано, помимо того, с инициацией ДЭ и хронического системного воспаления, замедлением окислительного метаболизма, адгезией тромбоцитов, нарушением реологических свойств крови и агрегации.

Таким образом, изучение ФР, маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов данной категории представляется чрезвычайно важным для ранней диагностики заболевания и его адекватной медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Изучение взаимосвязей МС и ХБП позволяет утверждать, что высокая распространенность дисфункции почек в общей популяции во многом определяется нефропатиями метаболической природы, в том числе ассоциированной с ожирением. Факторы, приводящие к их развитию, во многом связаны с особенностями образа жизни. Своевременное их устранение представляет один из основных подходов к комплексной профилактике ХБП.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Маколкин В.И. *Метаболический синдром*. Медицинское информационное агентство. М.; 2010.
- Бутрова С.А. Современные возможности и перспективы терапии метаболического синдрома. *Трудный пациент*. 2007; 5(6-7):31-34.
- Мамедов М.Н. По материалам I Международного конгресса по предиабету и метаболическому синдрому: акарбоза признана препаратом выбора для профилактики сахарного диабета и инфаркта миокарда. *Артериальная гипертензия*. 2005;14(3):173-177.
- Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов*. Сборник. Под ред. Оганова Р.Г. 4-е издание. М.: Силицей-Полиграф; 2011.
- Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke*. 2015;10(1):99-104. doi:10.1111/ij.s.12016
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension*. 2007;49:40-44. doi:10.1161/01.HYP.0000251933.22091.24
- Ceska R. Новые американские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (мнение эксперта). *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. Издание Фонда содействия развитию кардиологии. *Кардиопрогресс*. 2014;2:12-16. Доступно по: <http://www.cardioprogress.ru/downloads/c13m0i165/RUS2>
- Mulè G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005;257(6):503-513. doi:10.1111/j.1365-2796.2005.01493.x
- Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension*. 2005;5(6):1078-1082. doi:10.1161/01.HYP.0000165313.84007.7d
- Dinh W, Lankisch M, Nickl W, Gies M, Scheyer D, Kramer F, Scheffold T, Krahn T, Sauser A, Füh R. Metabolic syndrome with or without diabetes contributes to left ventricular diastolic dysfunction. *Acta Cardiol*. 2011;66(2):167-174. doi:10.2143/AC.66.2.2071247
- Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Int Med*. 2005;44(12):1232-1238. doi:10.2169/internalmedicine.44.1232
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика; 2008.
- Millán-Núñez J, Mantilla-Morató T, Toro R, Millán-Pérez JJ, Mangas-Rojas A, Members Of The Scientific Committee Of The Hypertriglyceridemia Registry Of The Spanish Society Of Arteriosclerosis Sea. Cardiometabolic Risk Related to the Association of hypertriglyceridemia-Low HDLc. *Curr Pharm Des*. 2015;22(3):365-371. doi:10.2174/1381612822666151112150831
- Silaghi AC, Poanta L, Valea A, Pais R, Silaghi H. Is epicardial adipose tissue assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? *MED Ultrason*. 2011;13(1):15-20. <http://www.medultrason.ro/assets/Magazines/Medultrason-2011-vol13-no1/04silaghi.pdf>
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Чернова Е.М. Эпикардальный жир и неалкогольная жировая болезнь печени. *Сердце*. 2012;11(4):235-243.
- Psychari SN, Rekleiti N, Papaioannou N, Varhalama E, Drakoulis C, Apostolou TS, Iliodromitis EK. Epicardial Fat in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Properties and Relationships With Metabolic Factors, Cardiac Structure, and Cardiac Function. *Angiology*. 2016;67(1):41-48. doi:10.1177/0003319715576672
- Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-145. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.016
- Smitka K, Mareová D. Adipose tissue as an endocrine organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep*. 2015;16(2):87-111. doi:10.14712/23362936.2015.49
- Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В., Ходосова К.К. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома. *Терапевтический архив*. 2009;11:59-63.
- Thomas S, Suresh S, Sudheesh M, Vijayakumar T. Association of insulin resistance with adipocytokine levels in patients with metabolic syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(2):155-160. doi:10.1007/s12291-014-0423-7
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепротекции. Клинические рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2014;8(112):7-37.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Int Med*. 2004;140(3):167-174. doi:10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00007
- Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, Higa A, Iseki K. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int*. 2006;69:369-374.
- Ting SM, Nair H, Ching I, Taheri S, Dasgupta I. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(3):121-127;discussion c127. doi:10.1159/000214206
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-887. doi:10.1038/nature05488
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(Suppl.):1-150. doi:10.1038/ki.2013.243
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Гиперактивность симпатической нервной системы: клиническое значение и перспективы коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;3:94-99.
- Моисеев С.В., Фомин В.В. Симпатическая нервная система и метаболический синдром. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;4:70-74.
- Горностаева Е.Ю., Новикова М.С, Белобородова А.В., Акрачкова Е.С., Шилов Е.М., Шварков С.Б. Вегетативный дисбаланс у больных метаболическим синдромом: роль развития гиперфильтрации — раннего маркера поражения почек. *Терапевтический архив*. 2010;6:49-53.
- Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2013;6(55):52-63. Доступно по: <http://umedp.ru/>
- Краснова Е.А., Моисеев С.В., Фомин В.В., Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клиническая медицина*. 2005;4:9-14.
- Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Гиперфильтрация и метаболический синдром. *Системные гипертензии*. 2009;1:66-70.

33. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;4:4-7.
34. Korolczuk A, Dudka J. Increased risk of cardiovascular complications in chronic kidney disease: a possible role of leptin. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):666-674.  
doi:10.2174/13816128113199990013
35. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:534320.  
doi:10.1155/2015/534320
36. Северова М.М., Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Ермаков Н.В., Родина А.В., Северов М.В., Фомин В.В., Мухин Н.А. Взаимосвязь плазменной концентрации лептина и адипонектина с поражением почек у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая нефрология*. 2011;1:30-34.
37. Nelson R, Antonetti I, Bisognano JD, Sloand J. Obesity-related cardiorenal syndrome. *J Clin Hypertens*. 2010;12(1):59-63.  
doi:10.1111/j.1751-7176.2009.00205.x
38. Северова М.М., Фомин В.В., Лебедева М.В., Сорокин Ю.Д., Сагинова Е.А., Минакова Е.Г., Галлямов М.Г., Мухин Н.А. Взаимосвязь синдрома обструктивного апноэ во время сна с признаками неалкогольной жировой болезни печени и расчетной скоростью клубочковой фильтрации при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2010;6:35-39.
39. Rajan T, Barbour SJ, White CT, Levin A. Low birth weight and nephron mass and their role in the progression of chronic kidney disease: a case report on identical twins with Alport disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(12):4136-4139.  
doi:10.1093/ndt/gfr252
40. Краснова Е.А., Федорова Е.Ю., Кутырина И.М., Фомин В.В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач*. 2005;6:5-7.
41. Шилов Е.М., Леванковская Е.И., Новинова М.С. Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом. *Клиническая нефрология*. 2012;2:72-76.
42. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 1998;16:1325-1333.
43. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M, Alfieri R, Stamler J, Stamler R, Panarelli W, De Santo NG. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: The GUBBIO Population Study. *Arch Intern Med*. 1998;158(17):1933-1939.  
doi:10.1001/archinte.158.17.1933
44. Bonnet F, Marre M, Halimi JM, Stengel B, Lange C, Laville M, Tichet J, Balkau B. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study. *J Hypertens*. 2006;24(6):1157-1163.
45. Kim H, Kim HJ, Shin N, Han M, Park H, Kim M, Kwon H, Choi SY, Heo NJ. Visceral obesity is associated with microalbuminuria in nondiabetic Asians. *Hypertens Res*. 2014;37(7):679-684.  
doi:10.1038/hr.2014.47
46. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Субклиническое воспаление при артериальной гипертензии: влияние на тубулоинтерстициальную ткань и почечную функцию. *Сердце*. 2010;6(56):345-349.
47. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. *Артериальная гипертензия в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы*. (2-е издание, дополненное и переработанное). М.: Бионика Медиа; 2015.
48. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Проблема гиперфильтрации в клинической практике. *Клиническая нефрология*. 2009;1:29-40.
49. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, Grzeszczak W, Sattar N, Zukowska-Szczechowska E, Dominiczak AF. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. *Kidney Int*. 2007;71(8):816-821.
50. Новинова М.С., Шилов Е.М., Борисов В.В. Гиперфильтрация — ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2010;82: 2-55.
51. Ognia A, Forni Ognia V, Bochud M, Guessous I, Paccaud F, Burnier M, Wuerzner G. Association between obesity and glomerular hyperfiltration: the confounding effect of smoking and sodium and protein intakes. *Eur J Nutr*. 2015 May 14. [Epub ahead of print].
52. Chandra A, Biersmith M, Tolouian R. Obesity and kidney protection. *J Nephropathol*. 2014;3(3):91-97.  
doi:10.12860/jnp.2014.18
53. Ezequiel DG, Costa MB, Chaoubah A, de Paula RB. Weight loss improves renal hemodynamics in patients with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol*. 2012;34(1):36-42.  
doi:10.1590/S0101-28002012000100006
54. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1-9.
55. Bendriss L, Lebbaq A, Jallal H, Mrani S, Khatouri A. Usefulness of microalbuminuria in the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease. Prospective study about 78 cases. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61(1):15-19.  
doi:10.1016/j.ancard.2011.04.011
56. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):52-58.
57. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, León M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(9):1790-1798.  
doi:10.1093/ndt/16.9.1790
58. Liou TL, Lin MW, Hsiao LC, Tsai TT, Chan WL, Ho LT, Hwu CM. Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? *J Chin Med Assoc*. 2006;69(3):104-109.  
doi:10.1016/S1726-4901(09)70186-8
59. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269-275.  
doi:10.1097/HJH.0b013e3282f240bf
60. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553-3562.  
doi:10.1681/ASN.2005050572
61. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234-1242.
62. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67(1):237-247.

Поступила 15.02.2016