



УДК: 616.615-056.52: 577.175.85-079.3

ЛЕПТИН КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХБП У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ
(обзор литературы)

М.С. Исламова, М.А. Сабиров, К.М. Даминова

Ташкентская медицинская академия,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
нефрологии и трансплантации почки

✓ **Резюме**

Статья посвящена обзору литературы по актуальности исследования заболевания почек у больных с ожирением и избыточным весом, а также влиянию лептина в качестве провоцирующего фактора развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, почки, лептин, хроническая болезнь почек.

**LEPTIN, SEMIZLIK BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA, SBK RIVOJI UCHUN XAVF
OMILI SIFATIDA**
(Adabiyot sharhi)

M.S. Islomova, M.A. Sabirov, K.M. Daminova

Toshkent tibbiyot akademiyasi,
Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot
markazi

✓ **Rezyume**

Maqola semiz va ortiqcha vaznli bemorlarda buyrak kasalliklarini o'rganishning dolzarbligi, shuningdek, semiz bemorlarda surunkali buyrak kasalligi rivojlanishi va rivojlanishida qo'zg'atuvchi omil sifatida leptinning ta'siri bo'yicha adabiyotlarni ko'rib chiqishga bag'ishlangan.

Kalit so'zlar: semizlik, ortiqcha vazn, buyrak, leptin, surunkali buyrak kasalligi.

LEPTIN AS A RISK FACTOR FOR CKD DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH OBESITY
(literature review)

M.S. Islamova, M.A. Sabirov, K.M. Daminova

Tashkent Medical Academy,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Nephrology and Kidney
Transplantation

✓ **Resume**

The article is devoted to a review of the literature on the relevance of the study of kidney disease in obese and overweight patients, as well as the influence of leptin as a provoking factor in the development and progression of chronic kidney disease in obese patients.

Key words: obesity, overweight, kidney, leptin, chronic kidney disease.

Актуальность

На сегодняшний день ожирение или избыточная масса тела всемирно отнесены к категории неинфекционных заболеваний XXI века. По данным ВОЗ (2016), 39 % людей в возрасте старше 18 лет имеют избыточный вес (38 % мужчин и 40 % женщин), а 13 %

населения (11 % мужчин и 13 % женщин) – ожирение [7]. По результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), включающих 11 регионов Российской Федерации, в том числе г. Кемерово, с участием 25224 человек в возрасте 25-64 года, распространенность ожирения в популяции составила 29,7 % [7].

Одними из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении являются почки и сердечно-сосудистая система, так как одни из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме [1-3]. Поэтому пациентов, имеющих избыточное жиротложение, необходимо рассматривать как группу с очень высоким риском развития хронической болезни почек (ХБП), независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета, артериальной гипертензии и других сопутствующих заболеваний. Механизмы развития и прогрессирования патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела изучены недостаточно, известны лишь единичные, в основном экспериментальные, работы по исследованиям в этой области [4-5].

В начале XX века (1923 г.) W. Preble [8-9], наблюдая 1000 больных с ожирением, выявил у 410 альбуминурию, не связанную с нефритом. J. Weisinger соавт. [9] в 1974 г. впервые описали у 4 больных нефротический синдром (НС), ассоциированный с ожирением. [10]. По данным Current Opinion in Nephrology & Hypertension, в нескольких эпидемиологических исследованиях подтверждено, что ожирение - значимый фактор риска развития протеинурии и терминальных стадий почечной патологии в здоровой популяции. С ростом ИМТ на 10% вероятность снижения СКФ до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза.

Поражение почек при ожирении — сложный многофакторный процесс. Структурно-функциональные изменения в почках при ожирении связывают, в первую очередь, с высокой метаболической активностью висцеральной жировой ткани. Висцеральная жировая ткань синтезирует большое количество гормонов и биологически активных веществ – адипоцитокинов, обладающих эндокринным, паракринным, аутокринным и провоспалительным действием [5-6]. В результате воздействия адипоцитокинов запускается ряд патологических процессов: воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение продукции инсулина и формирование инсулинорезистентности [6]. Одним из главных механизмов поражения почек, индуцируемого адипокинами, является общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков [5]. Среди адипоцитокинов, являющихся связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек, важнейшая роль отводится лептину, адипонектину, резистину, висфатину [3,7]. Лептин – гормон жировой ткани, регулирующий пищевое поведение и участвующий в формировании чувства насыщения, синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани и играет ключевую роль в гомеостазе энергии. Основная функция лептина в норме – стимуляция соответствующих зон гипоталамуса, угнетающих пищевое поведение [3-5]. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Установлено, что у больных с хронической болезнью почек 3-5 стадии уровень лептина прямо сопряжен с индексом массы тела [4]. Предполагают, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функцию почек.

Рецепторы к лептину обнаруживаются в клетках канальцевого эпителия. Следствием их стимуляции являются увеличение диуреза и натрийуреза, при этом уровень АД и экскреции калия с мочой не изменяются. [8]. Избыток лептина способен непосредственно активировать пролиферацию мезангиоцитов и продукцию ими медиаторов фиброгенеза. Под действием лептина эндотелий начинает продуцировать медиаторы вазоконстрикции, тканевой гипоксии и антинатрийуреза (ангиотензин-II, эндотелин-1), а также факторы роста и фиброгенеза (ТФР-β, основной фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста), компоненты эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа1) [14]. Все эти факторы, а также наблюдающееся при стойкой гиперлептинемии расстройство эндотелий-зависимой вазодилатации, связанное с угнетением эндотелиальной NO-синтазы и резким уменьшением

средства эндотелиоцитов к образовавшемуся NO, приводят к выраженным нарушениям внутривисцеральной гемодинамики, наблюдающимся уже тогда, когда показатели, характеризующие фильтрационную функцию почек, остаются в пределах нормальных значений [11-12].

Лептин экскретируется почками. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности уровень лептина повышается, особенно этому способствуют такие факторы, как тучность и воспаление. Роль почек в выделении лептина у человека оценивают при измерении концентрации лептина в плазме артериальной и венозной крови. Так, было показано, что при однократном прохождении через почки концентрация лептина в плазме крови снижается примерно на 17% [13]. Sharma и соавторы [14] сообщили об уменьшении концентрации лептина на 12% при прохождении через почки у здоровых лиц, напротив, у пациентов с умеренно выраженным снижением функции почек выделение лептина было значительно снижено. В ходе экспериментальных исследований показано, что у крыс, подвергшихся двусторонней нефрэктомии, снижается уровень выделения лептина [9,14]. Вероятно, что и у человека, и у грызунов почки являются основным органом выведения лептина из организма.

По данным Фрамингемского исследования, с 1988 по 2004 годы прирост пациентов с поражением почек вследствие ожирения увеличился в среднем на 50 % в каждой стадии ХБП параллельно с ростом ожирения [12]. В настоящее время введена новая нозологическая единица – гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [obesity-related nephropathy], которая признана и в терапевтической, и в педиатрической нефрологии [13]. Ряд популяционных исследований доказывают значение ожирения в качестве фактора риска стойкого ухудшения почечной функции у лиц, исходно не страдающих хроническими болезнями почек. Скрининговое исследование 100000 человек из общей популяции, проводимое в Японии (остров Окинава), установило возрастание частоты терминальной почечной недостаточности на 30 % по мере увеличения индекса массы тела [14]. В других исследованиях также удалось доказать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин значимо возрастает при наличии ожирения [15]. Согласно данным популяционного регистра NHANES II, морбидное ожирение (ИМТ > 35,5 кг/м²) сопряжено с увеличением относительного риска терминальной почечной недостаточности в 2,3 раза по отношению к лицам с нормальной массой тела [16].

По данным Национального исследования здоровья и питания (Third National Health and Nutrition Examination Survey), у американцев с метаболическим синдромом риск развития ХБП был выше в 2,6 раза [17], а в китайской популяции среди лиц 35-74 лет с метаболическим синдромом этот риск был выше в 1,6 раза [18]. Кроме того, по результатам проспективного популяционного исследования, проведенного в Иране, окружность талии является независимым и доминирующим по отношению к индексу массы тела фактором риска развития ХБП [19], что доказывает более высокую значимость именно висцеро-абдоминального ожирения в развитии ХБП. По данным Kang S.H. et al. (2015), увеличение площади висцерального жира (по данным оценки методом биоимпеданса) в популяции 22480 пациентов старше 18 лет сопровождается увеличением частоты встречаемости ХБП с 6,9 % до 13,9 % и 25,2 % (p < 0,001) по мере увеличения содержания жировой ткани (низкое, среднее, высокое, соответственно) [20]. Таким образом, очевидно, что не только ожирение, но и другие сопряженные с ним клинико-метаболические нарушения (артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность), предрасполагают к формированию ХБП. Данных о распространенности поражения почек у детей и подростков с избыточным висцероабдоминальным жиротложением и метаболическим синдромом в доступной литературе не найдено.

Необходимо также отметить отрицательное воздействие ожирения на формирование нефролитиаза и злокачественных образований почки. В популяционном исследовании, проведенном среди жителей Великобритании, увеличение индекса массы тела на 5 кг/м² было ассоциировано с повышением риска рака почки на 25 % [16].

При ожирении не идентифицирован строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек, но, согласно результатам исследования, наиболее частыми

проявлениями нефропатии при ожирении у взрослых являются микроальбуминурия, протеинурия, гиперфльтрация и реже – снижение фильтрационной функции почек [15]. Протеинурия при ожирении обычно умеренная, редко может достигать нефротического уровня [12]. Характерной особенностью начального поражения почек в условиях избыточного жиротложения является клубочковая гиперфльтрация [11]. Оценка фильтрационной функции почек у лиц с избыточной массой тела осложняется тем, что их площадь поверхности тела не соответствует стандартным показателям, в результате при определении расчетными методами значения СКФ занижаются или завышаются. Ряд авторов у данной категории пациентов при определении СКФ рекомендуют использовать расчетную «тощую» массу тела (т.е. массу тела с вычетом жировой ткани) [14]. Характерными морфологическими изменениями при нефропатии, связанной с ожирением, являются увеличение объема клубочков (гломеруломегалия) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [20, 14]. Гломеруломегалия – первичный гистопатологический признак, отличающий гломерулопатию ожирения от первичного ФСГС [5]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое ранее считалось начальным и ранним проявлением гипергликемии, диабетической нефропатии и нефросклероза, связанного с эссенциальной артериальной гипертензией, выявляют при биопсии и у пациентов с гломерулопатией ожирения при нормальном уровне гликемии. При этом толщина гломерулярной базальной мембраны прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов [6]. Клинические особенности ФСГС при ожирении были детально изучены М. Прага и соавт. (2001) и включали отсутствие признаков нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия) даже при очень высокой экскреции белка с мочой, а также медленное прогрессирование почечной недостаточности [1].

Быстрый рост числа лиц, страдающих избыточной массой тела, неуклонное «омолаживание» популяции полных людей определяет актуальность этой проблемы, а также необходимость глубокого изучения возможных ее осложнений.

Заключение

Таким образом, при ожирении и избыточном весе уже на ранних стадиях развития в организме начинаются значимые изменения в органах-мишенях, в особенности почках, которые одни из первых берут на себя компенсаторную функцию при нарастающей массе тела. Следовательно, поиск биомаркеров или факторов риска раннего ренального поражения при ожирении, таких как лептин, даст возможность выявить группы риска по нефропатии или ее ранней диагностике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Зорин И.В., Кулагина Е.П., Николаева С.Н. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) // Нефрология. 2014. №3.
2. Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике. // Нефрология 2013; 17 (4): 9-16
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. // Ожирение и метаболизм 2004; (1):
4. Исламова М.С., Сабиров М.А., Даминова К.М. Лептин-перспектива для диагностики ренального поражения при ожирении // Научно-практический журнал «Бюллетень ассоциации врачей узбекистана» – Ташкент, Узбекистан - 2021г. - №2(103) - С. 55-59
5. Ковесди К.П., Фурс С., Зоккали К. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии // Клиническая нефрология. 2017. № 1. С. 3-11.
6. Попова И.Р., Торчинский Н.В., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Клинист. 2012;6(2):36-40. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2012-6-2-36-40>.
7. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы

- скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению 2019 http://nonr.ru/wp-content/uploads/2020/01/Clin_guidelines_CKD_24.11_final-3-3.pdf
8. Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Рындина Ю.А. Поражение почек у больных хронической сердечной недостаточностью и ожирением: роль лептина и адипонектина. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(3):54-62. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2020-1-3-54-62>
 9. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефро-профилактики и нефропротективной терапии // Consilium Medicum. 2014. Т. 16, № 7. С. 51-64.
 10. Шишкова Юлия Николаевна, Миняйлова Наталья Николаевна, Ровда Юрий Иванович, Казакова Любовь Михайловна Механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме (обзор литературы) // Мид. 2018. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-porazheniya-pochek-pri-ozhirenii-i-metabolicheskom-sindrome-obzor-literatury> (дата обращения: 06.05.2022).
 11. Шляхто Е.В., Недогада С.В., Конради А.О. Национальные клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний». СПб., 2017;1-164.
 12. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века //Клинич. медицина. 2014. Т. 92, № 5. С. 5-10.
 13. Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., dos-Santos-Silva I., Leon D.A., Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. Lancet. 2014; 384(9945): 755-765. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)6 0 892-8
 14. Foster M.C., Hwang S.J., Larson M.G., Lichtman J.H., Parikh N.I., Vasan R.S. et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. Am J Kidney Dis. 2008;52(1): 39-48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003>
 15. Ruster C, Wolf G. The role of the renin-angiotensinaldosterone system in obesity-related renal diseases. Semin Nephrol. 2013 Jan; 33(1):44-53
 16. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. Kidney Blood Press Res. 2015; 40(3): 223-230. DOI: 10.1159/000368498
 17. Kuo IC, Wu PH, Lin HY, Niu SW, Huang JC, Hung CC, et al. The association of adiponectin with metabolic syndrome and clinical outcome in patients with non-diabetic chronic kidney disease. PLoS One. 2019;14(7):e0220158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220158>
 18. Tsujimoto T., Sairenchi T., Iso H., Irie F., Yamagishi K., Watanabe H., et al. The dose-response relationship between body mass index and the risk of incident stage >3 chronic kidney disease in a general Japanese population: the Ibaraki prefectural health study (IPHS). //J Epidemiol. 2014; 24:444-451. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140028>
 19. Thoenes M., Reil J.C., Khan B.V., Bramlage P., Volpe M., Kirch W., et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2009;5:577-585. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5207>
 20. Yu J.Z., Kalantar-Zadeh K., Rhee C.M. Adiponectin and Leptin in Kidney Disease Patients: Diagnosis and Treatment Endocrine Disorders in Kidney Disease, 2019:277-290. https://doi.org/10.1007/978-3-319-97765-2_20

Поступила 09.04.2022