

УДК: 616-07:616-091.8

Голубовський І.А.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НИРОК ПРИ ОЖИРІННІ, СУЧАСНІ НАПРЯМКИ ЛІКУВАННЯ

Резюме. За сучасними даними ВООЗ поширеність ожиріння складає 56% у чоловіків і 62% – у жінок. Наявність зайвих кілограмів примушує організм працювати у стресовому режимі, що призводить до ризику розвитку багатьох серйозних захворювань. Зокрема виникають захворювання нирок та сечовидільної системи, що обумовлені порушенням водно-сольового обміну. В статті проведено аналіз патогенетичних механізмів та морфологічних змін в нирках при ожирінні та основних методів лікування та профілактики надлишкової ваги.

Ключові слова: ожиріння, надлишкова вага, захворювання нирок, хронічна ниркова недостатність, методи лікування.

Вступ

В останні роки стає очевидним те, що в загальній популяції ожиріння є одним із найсуттєвіших факторів ризику погіршення функції внутрішніх органів, у тому числі нирок, а ймовірність зниження швидкості клубочкової фільтрації до рівня, що дозволяє діагностувати хронічну ниркову недостатність, збільшується в 1,3 рази.

Механізми розвитку і прогресування патологічного процесу в нирках під впливом надлишку маси тіла мало вивчені і відомі лише поодинокі

експериментальні роботи по дослідженнях в цій області [Бутрова и др, 2004]. Однак, зібрані в теперішній час данні дозволяють скласти уявлення про значення ожиріння і супроводжуючих його метаболічних, гормональних і гемодинамічних порушень у формуванні патологічних змін функцій і структури нирок.

Перші уявлення про асоційовану з ожирінням нефропатію почали формуватися на основі результатів спостережень за групами пацієнтів без цукрового діабету з протеїнурією [Дедов и др.,2003]. Морфологічне дослідження тканини нирки, отриманої при біопсії, виявило ознаки фокально-сегментарного гломерулосклерозу (ФСГС). Характерною морфологічною ознакою вважають значне збільшення петель гломерулярних капілярів і як наслідок - ураження самого клубочка, - так звану гломеруломегалію [Дедов и др., 2000]. Клінічними особливостями ФСГС при ожирінні є відсутність ознак нефротичного синдрому (набряки, гіпоальбумінемія) навіть при дуже великій екскреції білка, а також сприятливий довгостроковий клінічний прогноз. При асоціації з ожирінням ФСГС артеріальний тиск часто залишається нормальним чи незначно підвищується.

Формування і прогресування асоційованої з ожирінням нефропатії визначається в першу чергу пошкоджуючою дією на структури ниркової тканини адипокінів — медіаторів, які активно продукуються і декретуються адипоцитами. Особливе значення в ураженні органів-мішеней при ожирінні надають лептинам. Лептин — це гормон пептидної природи, який виконує головну роль в гомеостазі енергії, сигналізує головному мозку про запаси жирової тканини, що знижують апетит [Бутрова и др., 2004].

У хворих з ожирінням розвивається резистентність до лептину, що супроводжується його гіперпродукцією. Надлишок лептину в свою чергу починає чинити пошкоджуючу дію на міокард, судинну стінку, а також ниркову тканину. Лептин індукує нирковий фіброгенез перш за все шляхом активації експресії трансформуючого фактора росту- β (ТФР- β) і рецепторів до нього на мембранах мезангіоцитів і ендотеліоцитах. Отримання останніми

властивостей експресувати ТФР- β є однією із складових індукуючої лептином ендотеліальної дисфункції, яка носить у хворих з ожирінням генералізований характер і яка має важливе значення в патогенезі ниркового ураження [Дедов, 1999]. Важливим компонентом дисфункції ендотеліоцитів при гіперлептинемії вважають також збільшення продукції цими клітинами ендотеліну-1, ангіотензину-II, в поєднанні з депресією ендотеліозалежних каскадів вазодилатації. В якості маркера порушення ендотеліальної функції розглядають мікроальбумінурію, яка є ранньою ознакою потенційно зворотної стадії нефропатії, що асоційована з ожирінням. Наслідком дисфункції ендотеліоцитів ниркового клубочка також є порушення внутрішньо- ниркової гемодинаміки, що проявляється виснаженням функціонального ниркового резерву [Диденко, 1999]. Таким чином, зниження ниркового функціонального резерву і мікроальбумінурія можуть розглядатися як ознака ранньої, попередньої ФСГС, стадії асоційованої з ожирінням нефропатії.

Поряд з лептином функцію ендотелію здатний порушувати гормон резистин, що продукується при ожирінні в надлишковій кількості. Стимуляція резистином ендотеліоцитів супроводжується значним зниженням експресії ними ендотеліальної NO-синтази. При хронічній хворобі нирок ріст концентрації резистину в плазмі чітко залежний зі зниженням СКФ [Гинзбург и др., 1996]. Як гіперлептинемія так і підвищення рівня резистину в плазмі у хворих з ожирінням поєднується з підвищенням вмісту в сироватці крові розчинних рецепторів до α -фактору некрозу пухлини і інтерлейкіну-6. Названі маркери запальної відповіді також продукуються бурими адипоцитами. Експресія генів α -ФНО і рецепторів до нього, а також трансдуктора інтерлейкіну-6 і рецепторів до лептину при нефропатії, асоційованої з ожирінням, на стадії протеїнурії підтверджена результатами аналізу зразків тканини нирок, отриманих при біопсії [Дедов и др., 2000]. Згідно сучасним уявленням, процес пошкодження мезенгіальних клітин ниркових клубочків в умовах гіперліпідемії аналогічний механізму формування атеросклеротичної бляшки в судинах [Дедов и др., 2004]. Мезенгіальні клітини ниркових

клубочків мають структурну подібність із гладком'язовими клітинами судин. Крім того, на своїй поверхні клітини мезангія мають рецептори до ЛПНЩ, які в умовах гіперліпідемії здатні захоплювати і накопичувати ЛПНЩ, в тому числі і окислену, більш токсичну їх форму. Окиснені ЛПНЩ здатні індукувати розвиток структурних змін білків клітинних мембран, що веде до пошкодження клітин за рахунок активації внутрішньоклітинних протеолітичних систем. В результаті виділяється цілий ряд хемотоксичних факторів, що тягнуть за собою інфільтрацію мезангія мононуклеарами і макрофагами. Синтезовані ними фактори росту і цитокіни викликають збільшення синтезу компонентів мезангіального матриксу і речовини базальної мембрани клубочків (БМК), прискорюючи склерозування клубочків [Бутрова и др., 2004].

Більше того, інфільтровані в нирковій тканині ліпопротеїни можуть зв'язувати негативно заряджені глікозаміноглікани в БМК, тим самим нейтралізуючи її заряд і підвищуючи її проникність. В умовах підвищеного гемодинамічного навантаження і пошкодження БМК ліпиди, профільтровані в первинну сечу, інтенсивно реабсорбуються і метаболізуються нефроцитами. Перенавантаження і дисфункція останніх веде до викиду лізосомальних ферментів і посиленню цитотоксичного ефекту в інтерстиції нирок [Оганов и др., 2001].

Крім того, підвищується рівень Na^+ і Ca^{2+} в гладком'язових клітинних стінках судин за рахунок зниження активності Na^+ - K^+ -залежної АТФ-ази і Ca^{2+} - Mg^{2+} -залежної АТФ-ази, що підвищує чутливість цих клітин до дії судинних агентів (катехоламінів, АТ II та ін.) і веде до посилення гемодинамічних порушень [Оконова, 2001].

Основу роль в формуванні АГ при ожирінні відводять гіперволемії, яка розвивається в результаті підвищеної ретенції натрія і води в умовах гіперінсулінемії. Вищевказані механізми сприяють все більшій стимуляції ренін-ангіотензин-альдостероновій системі і замиканню всього ланцюга, беруть участь у підвищенні АТ в порочному колі. В результаті розвиваються зміни центральної гемодинаміки: збільшення об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, загального периферичного опору судин.

Серед механізмів, під впливом яких АГ вносить свій внесок в прогресування пошкодження нирок, розглядають як враження прегломерулярних артерій з наступним звуженням просвіту судин та ішемії тканини нирок, так і безперешкодну передачу (трансмісію) високого системного АТ на судини клубочків в умовах порушеної ауторегуляції тонуусу артеріол, що робить внесок в підтриманні і посиленні внутрішньоклубочкової гіпертензії.

Роль АГ в пошкодженні ниркової тканини при ожирінні побічно підтверджується тим, що лікувальні заходи, спрямовані на нормалізацію АТ та зменшення маси тіла, значно покращують функцію нирок і зменшують вираженість склеротичних змін [Оганов и др.,2001].

Високий рівень ліпідів крові, особливо при наявності дисліпідемії являється фактором ризику атеросклеротичного ураження судин [Диденко, 2001]. Також в розвитку цього процесу певне значення мають фактори росту, цитокіни, що утворюються клітинами жирової тканини (ФНО- α , АТ II, ИАП 1 та ін.). Вони, стимулюють проліферацію гладком'язових клітин, фібробластів і підвищуючи синтез колагену і ендогенного холестерину в клітинах судинної стінки, сприяють формуванню атеросклеротичного ураження судин [Дедов, 2003] і ішемії тканини нирок. Більше того, порушення кровопостачання клубочків розвивається внаслідок спазму прегломерулярних артерій як механізм ауторегуляції в умовах АГ. Показано, що зниження перфузії нирок сприяє розвитку запального процесу і фіброзу в інтерстеціальній тканині нирок, атрофії каналців нирок. Є дані, що в умовах погіршення кровопостачання нирок відбувається порушення процесу апоптозу клітин каналцевого епітелію і клубочків. При гіпоксії активуються фактори росту, вазоактивні фактори, в тому числі ендотелін 1, цитокіни, які сприяють посиленню інтерстеціального фіброзу [Тареева, 1996]. Показано, що ішемія являється фактором прогресування ураження нирок і сприяє розвитку дифузного гломерулосклерозу. Так, в експерименті на тваринах з цукровим діабетом першого типу достатнім було навіть короткочасного періоду ішемії для запуску необоротного запального і фіброзного процесу в тканині нирок, в той час як у

тварин без діабету постішемічні зміни в тканині нирок були повністю оборотні [Мухин, 2004].

Ауто- и паракринна дія гормонів і цитокінів жирової тканини.

В дослідженнях останніх років показано, що клітини жирової тканини виділяють більшу кількість БАР (лептин, фактор некрозу пухлин- α , ангіотензиноген, інгібітор активатора плазміногену 1, які можуть сприяти розвитку супутніх ожирінню ускладнень [Дедов, 2004]. Вісцеральна жирова тканина добре іннервована, має велику сітку капілярів і безпосередньо з'єднується з системою ворітної вени. Звідси продуковані клітинами жирової тканини – адипоцити – БАР здатні надати не тільки локальну, але і системну дію на організм, в тому числі на тканину нирок.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що при ожирінні лептин може індукувати продукцію колагену I типу мезангіальними клітинами і фіброгенез в нирковій тканині, стимулює проліферацію ендотеліоцитів і гладком'язових клітин судин, опосередковано викликає гіпертрофію клубочків [Мухин и др., 2004].

Вісцеральна жирова тканина синтезує і секретує ангіотензиноген (АТ I) [Медведева, 2001], перетворюється під впливом місцевосинтезуючого реніну і АПФ в ангіотензин II (АТ II). Останній приймає участь у диференціюванні жирової тканини. АТ II сприяє збільшенню вмісту тригліцеридів, збільшенню швидкості транскрипції синтетази жирних кислот і лептину. Ряд авторів вважають, що викликаючи вазоконстрикцію, АТ II сприяє зниженню перфузії жирової тканини, що в свою чергу веде до порушення обміну глюкози і вільних жирних кислот в адипоцитах, тим самим ще більше посилюючи ІР при ожирінні [Медведева, 2001]. АТ II, маючи властивості фактора росту, стимулює проліферацію мезангіальних клітин і продукцію ними колагенів, факторів хемотаксису і трансформуючого фактора росту- β_1 , які провокують макрофагальну інфільтрацію, тубулоінтерстиціальне запалення і сприяють прогресуванню нефросклерозу [Кобалава и др., 2003]. Показано, що АТ II стимулює секрецію ендотеліну-1, який регулює перетворення АТ I в АТ II.

Цей гормон є головним фактором регуляції ниркової гемодинаміки, викликаючи спазм переважно виносної артеріоли, АТ II сприяє підвищенню внутрішньоклубочкового тиску і збільшення градієнта ниркового транс капілярного тиску. Деякі автори вважають, що АТ II спроможний збільшити проникність БМК, з чим пов'язують його протеїнуретичний ефект [Оконова, 2001]. Локальна продукція в нирках АТ II і наступний спазм клубочкових артерій як прояв ауторегуляції ниркових судин в умовах АГ можуть призвести до перерозподілу крові в нирці, відбувається порушення її циркуляції в сторону юкстагломерулярного шляху, по якому кров скидається в піраміди, що збільшує ішемію кори.

Одночасний вплив гормональних (гіперлептинемія, гіперінсулінемія), метаболічних(гіперліпідемія, гіперурікемія, гіперглікемія) та гемодинамічних (АГ, активація РААС і СНС) факторів, а також пошкоджуюча дія вироблених адипоцитами біологічно активних речовин сприяють порушенню ниркової гемодинаміки у вигляді розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії, яка вважається одним з основних факторів прогресуючого ураження нирок. Довготривала дія підвищеного гідродинамічного тиску викликає механічне подразнення прилеглих структур клубочка і сприяє проліферації клітин клубочка, гіперпродукції ними компонентів міжклітинного матрикса (колаген IV і I типів, ламінін колагену) і накопичення його в області мезангіума, збільшення продукції речовини БМК і її потовщення [Оганов и др., 2001]. Тривала внутрішньоклубочкова гіпертензія сприяє порушенню архітекtonіки і проникності БМК за рахунок втрати негативного заряду, викликаючи проникність через неї білків, ліпідів та інших компонентів плазми, що веде до перенапруження мезангіальних клітин та епітеліальних клітин каналців, розвитку їх дисфункції та в кінцевому результаті – до гломерулосклерозу та тубулоінтерстиціального фіброзу [Мухин и др., 2004]. Підвищена інфільтрація інтерстицію клітин запаленням в поєднанні з протеїнурією погіршує формування тубулоінтерстиціального фіброзу.

Крім цього, в умовах порушення метаболізму, системної і ниркової гемодинаміки епітеліальні клітини клубочків, ниркових каналців і мезангіальні клітини клубочків виробляють ще більш активний, чим АТ II, вазоконстриктор – ендотелін-1 (ЕТ1) [Шилов и др., 2003], який володіє властивостями як вазоактивного фактора, так і фактора росту, стимулюючи проліферацію мезангіальних клітин, гладком'язових клітин судин, фібробластів і ендотеліальних клітин. Крім того, ЕТ1 посилює дію різних цитокінів [Мухин и др., 2004], вироблення фібронектину и колагену IV типу мезангіальними клітинами, стимулює синтез розчинного та нерозчинного фібрину гладком'язовими клітинами судин.

Лікування асоційованої з ожирінням нефропатії часто потребує впливу на інші фактори, що збільшують ниркове пошкодження,— порушення обміну ліпопротеїдів, гіперурикемію. У хворих з артеріальною гіпертензією обов'язково досягнення цільових величин АТ. Обов'язкова компенсація параметрів, що характеризують вуглеводний обмін.

Дуже важливим є раннє призначення інгібіторів АПФ та блокаторів ангіотензинових рецепторів, нормалізація маси тіла, що дозволить попередити подальше погіршення функції нирок.

Зміна способу життя та обмеження калорійності їжі, дозовані фізичні навантаження та оптимізацію режиму праці та відпочинку, сприяють підвищенню ефективності лікарських препаратів, що використовуються для лікування ожиріння.

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, у прогресуванні патології нирок при ожирінні мають значення цілий комплекс метаболічних, судинних і гормональних порушень, а також пошкодження структур нирок під впливом біологічно активних сполук, що виділяються адипоцитами. Ці фактори взаємопов'язані один з одним і запускають цілий каскад запальних, проліферативних і гемодинамічних змін в нирках.

Кінцевим результатом впливу на нирки цього каскаду порушень є розвиток гломерулосклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу тканини нирок. Переривання цього порочного кола і зворотній розвиток змін можливий тільки на ранніх етапах формування патологічного процесу в нирках.

Основною рекомендацією хворим з ожирінням слід вважати зниження маси тіла. На більш пізніх етапах, крім цього, лікування повинно бути спрямоване на зменшення впливу факторів, асоційованих з ожирінням, що приймають участь у прогресуванні пошкодження нирок.

Вплив лікарських засобів, ефективних в лікуванні ожиріння, на клінічні ознаки і перебіг нефропатій асоційованих з ожирінням достатньо не вивчені, і в подальшому це буде предметом нашого наукового дослідження.

Список літератури

Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. / С.А.Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм – 2004.- №1-С.10–16.

Гинзбург М.М. Значение распределения жира при ожирении. Проблемы эндокринологии/ М.М Гинзбург., Г.С. Козлупица // Проблемы эндокринологии – 1996. – №3-С.42–46.

Дедов И.И., Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении артериальной гипертонии. / И.И.Дедов, С.А.Бутрова, А.В.Воронцов, А.А. Плохая // Ожирение и метаболизм – 2004.-№1-С.26–29.

Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Эпидемиология сахарного диабета. В кн.: Сахарный диабет: Руководство для врачей. М.: Универсум паблишинг, 2003.-С.75–93.

Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М., 2000.-С.34-43

Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез. / В.А Диденко //Лабораторная медицина-1999.-№2-С.49–56.

Кобалава Ж.Д., Кардиоренальный синдром./ Ж.Д.Кобалава, Т.Б.Дмитрова // Русский медицинский журнал-2003.-№1- С.699–703.

Медведева Т.Ю. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте: Дис. ... канд. мед. наук./ Медведева Т.Ю -М., 2001-С.43-52

Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек./ Н.А.Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава Ж.Д., С.В. Моисеев, В.В. Фомин //Тер. Архив.- 2004.-№6-С.39–47.

Мухин Н.А., Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. / Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев С.В. и соавт //Тер. архив 2004.-№9.-С.5–11.

Оганов Р.Г. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. / Оганов Р.Г., Александров А.А. // Русский медицинский журнал 2001. №7.-С.6–10.

Оконова Е.Б. Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита: Дис. ... канд. мед. наук./ Оконова Е.Б.-М., 2001.-С.54-63

Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ-1). Клиническая фармакология и терапия. 2000.- №9.-С1–24.

Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита./ Тареева И.Е. //Тер. архив 1996.- №6.- С.5–10.

Шестакова М.В. Показания к применению эналаприла при диабетической нефропатии./ Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В., Ивлева А.Я. //Клин. фармакология и терапия 1993.-№3.-С.22–26.

Шилов А.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром / Шилов А.М., Чубаров М.В., Мельник М.В., Рыбкина Т.Е.// Х. Русский медицинский журнал 2003.-№11.-С.1145–1150.

Bonnet F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis/ Bonnet F., Deprele C., Sassolas A. // Am J Kidney Dis 2001.-; 37.-P. 720–727.

Brenner B.M. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. J Clin Invest 2002; 110: 1753–1758.

Голубовський І.А.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ, СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. По современным данным ВОЗ распространенность ожирения составляет 56 % у мужчин и 62 % - у женщин. Избыточный вес уменьшает продолжительность жизни от 3 до 15 лет. Только 60 % людей, страдающих ожирением могут дожить до 60 лет, и только треть - до 70. Проблему избыточного веса сейчас называют настоящей эпидемией. Наличие лишних килограммов заставляет организм работать в стрессовом режиме, что приводит к риску развития многих серьезных заболеваний. В частности, сердечно - сосудистая система страдает при ожирении в 80 % случаев, увеличивается риск развития артериальной гипертензии в 3 раза, ишемической болезни сердца - в 2 раза, возникают заболевания почек и мочевыделительной системы, обусловленные нарушением водно-солевого обмена. В статье проведен анализ патогенетических механизмов и морфологических изменений в почках при ожирении и основных методов лечения и профилактики избыточного веса.

Ключевые слова: ожиріння, надлишкова вага, захворювання нирок, хронічна ниркова недостатність, методи лікування.

Голубовський І.А.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE KIDNEYS IN OBESITY, AREAS OF TREATMENT

Summary. According to current data, WHO prevalence of obesity is 56 % in men and 62 % - women. Being overweight reduces life expectancy of 3 to 15 years. Only 60 % of people who are obese can live up to 60 years, and only one-third - 70. The problem of excess weight is called a real epidemic. Having extra pounds causes the body to work in stress mode, leading to the risk of many serious diseases. In particular, the cardiovascular system suffers from obesity in 80 % of cases, increasing the risk of hypertension in 3 times, coronary heart disease - a factor of 2, there are diseases of the kidneys and urinary tract due to violation of water- salt metabolism. This paper analyzes the pathogenic mechanisms and morphological changes in the kidney in obesity and the main methods of treatment and prevention of excess weight.

Key words: obesity, obesity, kidney disease, chronic renal failure, treatment.

Голубовський Ігор Анатолійович - к.м.н., доцент каф. оперативної хірургії та топографічної анатомії ВНМУ.