

Проблема ожиріння в загальнолікарській практиці

Проф. Л.М. Пасієшвілі, ас. Т.М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет

Надана робота присвячена проблемі ожиріння в сучасній медичній практиці. В роботі розглядаються питання патогенезу захворювання, визначається роль жирової тканини в метаболічних процесах в організмі. Наведені сучасні дані щодо структури жирової тканини, її складових — цитокінової ланки імунітету та адіпокінів.

Ключові слова: ожиріння, жирова тканина, адіпокіни.

Problem of obesity in general medical practice

Prof. L.M. Pasiyeshvili, ass. T.M. Pasiyeshvili

This work devoted to the problem of obesity in modern medical practice. The paper considers the question of the pathogenesis of the disease, determined the role of adipose tissue in the metabolic processes in the body. It is shown the modern data about the structure of adipose tissue and its components — cytokine part of immunity and adipokines.

Key Words: obesity, fatty fabric, adipocine.

Контактна інформація: Пасієшвілі Людмила Михайлівна — зав. кафедрою загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, доктор медичних наук, професор, м. Харків, вул. Текстильна, 4, р. т. (057) 733-81-49, e-mail: fammed@rambler.ru.

Стаття надійшла до редакції 15.10.2014 р.

ПИТАННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ОГЛЯД

УДК 616.61-06: [616.12-008.331.1+613.25]-07-085



**Проф. М.Н. Кочуева,
ас. В.А. Гаврилюк**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Кафедра терапии и нефрологии

Нейроэндокринные механизмы развития нефропатии у больных эссенциальной артериальной гипертензией с ожирением

В Украине артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний [1, 2, 3]. АГ считается многофакторным заболеванием.

Гипертензивная нефропатия: механизмы развития, субклинические маркеры, методы диагностики ранних стадий.

Современные авторы описывают гетерогенность причин и механизмов развития стойкого повышения АД [4, 5, 6, 7]. Более 90% случаев АГ составляет ее эссенциальная форма. Пристальное внимание ученых в последние годы обращено к вопросу о том, имеют ли почки лидирующее значение в развитии АГ, либо

они являются в большей степени одной из основных «жертв» данного заболевания. Существует несколько объяснений возможности главенствующей роли почек в развитии АГ: врожденной олигонефронией (уменьшением общего числа нефронов), дефектами мембраны почечных канальцев, врожденным снижением функционального почечного резерва (ФПР), гетерогенностью популяции нефронов, врожденной гиперчувствительностью эфферентной клубочковой артериолы к прессорным воздействиям, особенно ангиотензина II [8]. С другой стороны, почки являются одним из главных органов—мишеней АГ, о чем еще в 1914 г. писал F. Volhard [9]. Согласно данным USRDS

(United States Renal Data System, 2002), АГ являється вторим по значимості (після сахарного діабета) фактором ризику розвитку хронічної ниркової недостаточності (ХПН). Гіпертензивна нефропатія виявляється у 4-15% хворих АГ різних стадій. Одним із раних маркерів порушень функціонального стану нирок являється мікроальбумінурія (МАУ) [10]. Порушення ренальної гемодинаміки з наступним виникненням внутрішньоклубочкової гіпертензії та клубочкової гіперперфузії, характеризуються феноменом гіперфільтрації (ГФ), являються ще більш раними ознаками гіпертонічного ураження нирок, виникають до появи МАУ [11,12]. Інтраренальне тиск визначається такими основними факторами, як рівень системного АД та співвідношення тонусів афферентної та ефферентної артерій. При підвищенні АД в нормі спостерігається звуження афферентної та розширення ефферентної артерій. Дані механізми саморегуляції перешкоджають впливу підвищеного АД на капіляри клубочка, виходячи з чого можна зробити висновок, що виникнення гіперперфузії та клубочкової гіпертензії виникає при тривалому підвищенні системного АД та порушенні ауторегуляції тиску артерій клубочка, проявляється розширенням афферентної артерії [13,14]. Довготривалі гіперперфузія та клубочкова гіпертензія призводять до виникнення структурних змін, зокрема з боку ниркових клубочка, найбільш виражені в афферентній артерії. Згідно з теорією Volhard та Fahr, нефроангіосклероз сприяє зниженню клубочкового кровотоку та ішемії нирок, з наступною смертю певної кількості клубочка. Зменшення кількості функціонуючих клубочка втягає за собою розвиток адаптивних змін у залишених нефронах, відповідаючи за збереження видільної функції нирок. Цей механізм втрати нефронів та стає фактором прогресування нефропатії [15]. В патогенезі гіпертензивної нефропатії багато авторів виділяють дві основні групи механізмів: гемодинамічних та негемодинамічних.

Найбільш раним («субклінічним») ознакою гіпертензивної нефропатії є МАУ, виявляється у 5—30% хворих АГ та визначається як підвищення концентрації альбуміну в сечі в межах від 30 до 300 мг/сут. або від 20 до 200 мкг в 1 хвилину [16]. Виявляють МАУ двома основними методами. Першим є якісний тест, застосовуваний як скринінг та здійснюваний з допомогою спеціальних тест-полосок (мікраль-тест). Другим методом, кількісним, — це метод імунонефелометрії. Діагностичну роль грає виявлення МАУ не менше, ніж в двох із трьох аналізів сечі, виконаних за період від 3-х до 6-ти місяців. Прийнято розділяти МАУ на оптимальну (менше 10 мг/сут.), нормомікроальбумінурію (10-20 мг/сут.) та нормально підвищену МАУ (20-30 мг/сут.) [17]. Клубочкова гіперфільтрація або ендотеліальна дисфункція можуть переобладати в механізмах розви-

ття МАУ тільки на самих раних стадіях хвороби. При прогресуючому ураженні нирок в результаті багатьох захворювань, зокрема АГ, генез мікроальбумінурії змішаний, і визначити, який із механізмів розвитку МАУ грає головну роль, не представляється можливим [18]. Багато авторів вказують, що поява МАУ залежить від початкового ведучого механізму, викликаного її появою. Основними пусковими механізмами є ендотеліальна дисфункція та клубочкова гіперфільтрація. Підвищення внутрішньоклубочкового тиску виникає через звуження вихідної артерії в результаті безпосереднього впливу на ендотелій судин або гіперактивності симпатическої нервової системи. В результаті даних змін спостерігається посилення процесу фільтрації — гіперфільтрація, та збільшення виведення альбумінів в первинну сечу. При утворенні вторинної сечі існує певний поріг реабсорбції альбумінів в каналцях нефрона, і при його перевищенні альбуміни потрапляють в сечу шляхом збільшення профільтрованої фракції та за рахунок зниження реабсорбції. Деяке надлишкове количество профільтрованої фракції в сечі альбумінів не визначається через компенсаторне збільшення реабсорбції білка [19]. Таким чином, можна сказати про те, що порушення в нирках виникають на раних, доальбумінуричних, стадіях. В зв'язі з цим можливо використання певного діагностичного значення співвідношення альбумін/креатинін в сечі: о МАУ свідчить його величина 2,5—30 мг/моль у чоловіків та 3,5—30 мг/моль — у жінок (в нормі екскреція креатиніну у жінок нижче, ніж у чоловіків) [20, 21].

Другим ведучим механізмом виведення альбумінів в сечу є безпосереднє ураження ендотелію судин. Відомо, що наявність МАУ корелює з ознаками ендотеліальної дисфункції за результатами проби з реактивною гіперемією, що дозволяє оцінити ступінь ендотеліальної дисфункції плечової артерії [22]. Ендотеліоцит — головна ціль для факторів ризику, ведучих до зростання ниркової екскреції альбуміну. Несомненною є той факт, що тривале підвищення АД супроводжується суттєвою інтенсифікацією впливу на ендотелій гемодинамічного удару — так званого shear stress, при якому ендотеліоцити розтягуються, взаємодія між ними порушується. Гемодинамічний удар здатний спричинити підвищення експресії ендотеліальними клітинами деяких вазоактивних молекул з переважно вазоконстрикторним ефектом — ангіотензину II, ендотеліну I, молекул адгезії (VCAM-1), компонентів ендотеліальної залежної зв'язки гемостазу (інгібітора активатора плазміногена типу 1) [23]. Таким чином, ендотеліальна дисфункція є інтегральним маркером ураження органів — цільовою при АГ, та в першу чергу нирок.

Мікроальбумінурія — найважливіший достовірний маркер ураження нирок при АГ, наявність якого

го значительно увеличивает степень суммарного сердечно-сосудистого риска. При этом диагностика более ранней, доальбуминурической, стадии поражения почек, стадии гиперфльтрации, остается одной из нерешенных задач внутренней медицины. В исследовании HARVEST была доказана роль ГФ, как фактора, увеличивающего риск развития МАУ на 300% (период наблюдения $7,8 \pm 73,3$ лет), а Tomaszewski и соавторами показали, что ГФ выступает в качестве маркера высокого метаболического риска и сердечно-сосудистых заболеваний. Феномен гиперфльтрации имеет в своей основе нарушения кровотока в сосудах почек. Интратрениальный кровоток осуществляется за счет уровня артериального давления и выраженности сокращения гладкомышечных клеток афферентной и эфферентной артериол [24]. При повышении системного АД в норме включаются механизмы ауторегуляции почечного кровотока — наблюдаются сужение афферентной и расширение эфферентной артериол, что обеспечивает относительное постоянство почечного кровотока. Гиперперфузия и клубочковая гипертензия развиваются при наличии таких факторов, как хроническое повышение системного АД и нарушение процессов ауторегуляции тонуса клубочковых артериол. По мнению большинства исследователей, ауторегуляция почечного кровотока осуществляется с участием миогенного механизма и механизма канальцево-клубочковой обратной связи (тубуло-гломерулярного механизма). При продолжающемся стойком повышении системного АД и нарушении выше указанных механизмов регуляции почечного кровотока отмечается длительное существование гиперперфузии и клубочковой гипертензии, что способствует возникновению структурных изменений в почечных клубочках и сосудах. Увеличение гидростатического давления в петлях клубочка приводит к синтезу коллагена мезангиальными клетками, возникновению нефроангиосклероза, что влечет за собой снижение кровотока в клубочках, ишемии, гибели части клубочков. Оставшиеся функционирующие нефроны испытывают большую нагрузку, увеличиваются в размерах, и происходит повышение СКФ путем относительного расширения афферентной артериолы и увеличения плазматочка. Данное состояние и принято называть феноменом ГФ. Для выявления ГФ общепринятым является определение скорости клубочковой фильтрации. Данный показатель непосредственно отображает «истинную работу» почек. Ребергом в 1926 году было предложено оценивать СКФ по экзогенному креатинину, но данный метод не получил широкого распространения в связи с необходимостью внутривенного введения креатина. Использовать для определения СКФ эндогенный креатин, концентрация которого в плазме крови практически постоянна, в 1936 году предложил Е. М. Тареев. Указанный метод известен в медицине как проба Реберга-Тареева [25]. Для диагностики доальбуминурической стадии нефропатии целесообразно проведение функциональных нагрузочных проб, одной из которых является проба с белковой

нагрузкой для определения функционального почечного резерва (ФПР). В качестве нагрузки используют отварную несоленую говядину из расчета 5 г на 1 кг массы тела с последующим сравнением исходной (нестимулированной) СКФ (или клиренса креатинина) со стимулированной белком (через 2 часа после нагрузки) при условиях адекватного водного режима. ФПР 10% и более считается сохраненным, от 5 до 10% — сниженным, менее 5% и при его отрицательных значениях — отсутствующим. Сниженный и отсутствующий функциональный почечный резерв является клиническим маркером гиперфльтрации [26].

Нейроэндокринная активность жировой ткани и механизмы развития нефропатии у больных артериальной гипертензией с ожирением.

Важной проблемой современной медицины является ожирение, ассоциированное с множеством факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Одной из важнейших мишеней, поражаемых при ожирении, являются почки [27]. Поражение почек при ожирении происходит при участии некоторых гормонов, факторов роста и провоспалительных цитокинов, включая компоненты ренин-ангиотензиновой системы, лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), вырабатываемых висцеральной (бурой) жировой тканью. В ряде научных работ доказана роль дисбаланса адипокинов, а именно повышения уровня лептина и снижения уровня адипонектина, в формировании и прогрессировании инсулинорезистентности у больных ожирением. **Лептин — гормон пептидной природы, открытый в 1994 г., продуцируемый адипоцитами белой и бурой жировой ткани**, регулирующий гомеостаз жирных кислот, тем самым препятствующий накоплению липидов. Лептин посредством воздействия на клетки гипоталамуса, ствола мозга и лимбической системы, регулирует пищевое поведение путем снижения потребности в пище, подавления аппетита и увеличения расхода энергии. Отмечено, что при приеме пищи происходит повышение продукции лептина, а при увеличении концентрации лептина в плазме крови наблюдается уменьшение потребления пищи. Некоторые авторы отмечают важную роль дефицита лептина в патогенезе ожирения. Существует тесная прямая пропорциональная взаимосвязь между лептином и ИМТ, уровнем АД и частотой сердечных сокращений (ЧСС). Доказана роль лептина в оказании тормозящего эффекта в гепатоцитах на способность инсулина участвовать в глюконеогенезе, в фосфорилировании тирозина — субстрата инсулинового рецептора в мышечной ткани. Описана способность лептина подавлять транспорт глюкозы, стимулированный инсулином, усиливать захват глюкозы жировыми и мышечными клетками [28] типа мезангиальными клетками, процессы фиброгенеза в почках, пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, тем самым вызывая гипертрофию клубочков. В 1985 г. был открыт еще один гормон жировой ткани — адипонектин.

У больных ожирением наблюдается снижение активности и концентрации адипонектина в плазме крови. Установлено, что адипонектин способен препятствовать дифференцировке преадипоцитов, участвовать в регуляции жирового обмена [29]. Существует обратная взаимосвязь между уровнем адипонектина и массой жировой ткани, показателем отношения «объем талии/ объем бедер». При развитии ожирения происходит не только значительное уменьшение уровня адипонектина в крови, а и снижение экспрессии рецепторов к адипонектину, в результате чего защитные механизмы адипонектина в отношении развития атеросклероза утрачиваются. Снижение уровня адипонектина коррелирует с ростом значений С-реактивного белка у больных острым коронарным синдромом с ожирением. По данным многочисленных исследований при снижении веса больных с ИМТ выше 30 кг/м² более, чем на 12% (около 14 кг) от исходного значения на протяжении 8 недель, отмечается увеличение уровня адипонектина на 22% от исходного, а снижение веса на 5—7 кг не сопровождается значительным повышением уровня адипонектина [30]. Известно, что этот гормон оказывает тормозящее действие на процессы дифференцировки преадипоцитов, препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию, трансформации макрофагов в пенные клетки, пролиферации и миграции миоцитов, захвату ЛПНП при формировании атеросклеротической бляшки, что указывает на его антиатерогенное и противовоспалительное действие. Некоторые авторы считают снижение уровня адипонектина независимым фактором риска развития инфаркта миокарда. Адипонектин снижает активность миеломоноцитов, фагоцитов, уменьшает синтез фактора некроза опухоли-6 (ФНО-6) макрофагами, тормозит обусловленную ростовыми факторами пролиферацию гладкомышечных клеток в аорте. Адипонектин обладает противовоспалительными свойствами благодаря способностям увеличивать уровни интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и снижать концентрацию в крови ИЛ-6. Несомненным признается тот факт, что адипонектин оказывает положительный эффект на метаболизм глюкозы, чувствительность к инсулину миоцитов и гепатоцитов.

Выделяют несколько механизмов повреждения почек при ожирении: эндотелиальную дисфункцию (внутрипочечные артерии имеют наибольшую чувствительность к эндотелину-1 (ЭТ-1)), олигонефранию (снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела, относительный дефицит нефронов приводит к гиперfiltrации), гиперинсулинемию (инсулин индуцирует дилатацию афферентных артериол клубочков и способствует повышению внутриклубочкового давления). При развитии метаболических и гемодинамических нарушений эпителиоциты и мезангиоциты клубочков, эпителиоциты почечных канальцев продуцируют эндотелин-1, обладающий более выраженными вазоконстрикционными свойствами, чем ангиотензин II [31]. Почки, имеющие на поверхно-

сти многих своих клеток рецепторы к эндотелинам, являются одним из главных органов-мишеней для системы эндотелинов. Как и ангиотензин II, ЭТ-1 вызывает спазм артериол клубочков, причем спазм эфферентной артериолы более выражен, чем степень сужения афферентной. ЭТ-1, обладая свойствами фактора роста, способен стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток, усиливать выработку фибронектина и коллагена IV типа мезангиальными клетками, синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкомышечными клетками сосудов. Известно, что рост развития гломерулосклероза, интерстициального фиброза и прогрессирующее снижение функции почек наблюдаются как у лиц с нормальными цифрами системного АД, так и у больных, страдающих АГ. Данный факт свидетельствует о том, что пролиферативное действие ЭТ-1 не связано с уровнем системного АД. Согласно литературным данным, у лиц с врожденным снижением общего числа нефронов даже на 20—25% наблюдается выраженная гипертрофия функционирующих нефронов, ГФ, а впоследствии и развитие гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности [32]. Подобные нарушения функционального состояния почек происходят при развитии ожирения и избытке гормонов, продуцируемых жировой тканью. В почках даже при нормальном при рождении числе нефронов развивается состояние относительной олигонефрии — снижение массы функционирующей почечной ткани по сравнению с общей массой тела. Относительный дефицит нормально функционирующих нефронов способствует развитию ГФ, гипертрофии и гиперплазии клеток клубочков, мезангиоцитов и эндотелиоцитов, постепенному истощению функционального почечного резерва. Существенный вклад в формирование стойкой ГФ у больных ожирением вносит гиперинсулинемия [33]. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка (тем самым способствуя повышению внутриклубочкового давления), развитие гипертрофии клубочков и гломерулосклероза, в том числе через активацию синтеза некоторых факторов роста и фиброгенеза [34]. Итак, нейроэндокринные факторы, продуцируемые непосредственно жировой тканью или в результате ее нейрогуморальных влияний, принимают активное участие в развитии феномена гиперfiltrации, как раннего проявления развивающейся нефропатии [35].

Особенности патогенетической терапии больных артериальной гипертензией с ожирением с позиций нефропротекции.

Первоочередными и патогенетически обоснованными у больных АГ с ожирением являются мероприятия, направленные на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений. Положительное влияние снижения массы тела на уровень АД был продемонстрирован в ряде крупных многоцентровых исследований, таких как ТОНР-1, ТАИМ, ТОМНС. Так, было установлено, что сниже-

ние веса в среднем на 4,5 кг после 4 лет наблюдения сопровождалось уменьшением САД на 9,1 мм рт. ст., ДАД — на 8,6 мм рт. ст. Доказано, что уменьшение массы тела на 10% приводит к снижению общей смертности на 10% [36]. Снижение массы тела включает как немедикаментозные, так и медикаментозные мероприятия. К первым относят диету, ведение дневника питания, изменение пищевых привычек и физические упражнения. При расчете калорийности диеты стремятся к снижению веса на 5—10% в год с поддержанием его на достигнутом уровне. Больным рекомендуется гипокалорийная диета (до 2000 ккал в сутки), со снижением содержания жиров до 20—30% (не более 10% ненасыщенных жиров) и повышением удельного веса углеводов до 50—60%. Показаниями к применению медикаментозных средств являются ИМТ \geq 30 кг/м² при недостаточности эффективности изменения образа жизни на протяжении 3 месяцев, а также ИМТ $>$ 27 кг/м², но при наличии у больного абдоминального ожирения, наследственной *предрасположенности* к СД 2, таких факторов риска как дислипидемия, АГ и СД 2, если в течение 3 месяцев не наблюдается положительного влияния изменения образа жизни на массу тела пациентов. Существуют препараты центрального и периферического механизма действия для снижения массы тела [37].

Антигипертензивными препаратами выбора у больных АГ с ожирением считают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА II) [38, 39].

Результаты исследований UKPDS, ABCD, CAPPP, FASCET доказали нейтральное действие ИАПФ на углеводный и липидный обмены и их несомненное преимущество перед в-блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками, ярко выраженные кардиопротекторное (регрессия гипертрофии миокарда ЛЖ, предотвращение процессов ремоделирования сердца, антиишемическое и антиаритмическое действие), вазопротекторное (усиление эндотелийзависимой вазодилатации, торможение пролиферации гладкой мускулатуры артерий, цитопротекторное действие), нефропротекторное действия (увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, снижение внутривисочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиума), а также положительные влияния на метаболизм (улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину, антиатерогенные и противовоспалительные эффекты) [40]. Ингибиторы РААС способны устранять спазм эфферентных артериол и уменьшать степень выраженности гиперfiltrации и протеинурии. Нефропротективный эффект ИАПФ и АРА проявляется уже на ранних стадиях развития нефропатии, то есть в условиях МАУ, когда удается не только приостанавливать прогрессирование нефропатии, но и достигать ее обратного развития. Согласно данным исследования 2008 г., на

фоне терапии блокаторами РААС у больных АГ наблюдалось достоверное, по сравнению с исходными значениями увеличение ФПР (на 84,98%), снижение уровня суточной экскреции с мочой альбумина и в-2-микроглобулина, уменьшение явлений гиперfiltrации [41]. В исследовании EUCLID (1997 г.) впервые были описаны ренопротекторные свойства блокаторов РААС, доказано уменьшение экскреции альбумина с мочой под действием лизиноприла (по сравнению с плацебо). В исследовании REIN (1999 г.) была доказана способность рамиприла оказывать тормозящее влияние на скорость прогрессирования почечной недостаточности у больных с хроническими диффузными заболеваниями почек, что подтверждено наблюдениями Оганезовой Л.Г. (2012 г.) [42]. Роль АРА II в нефротекции была продемонстрирована в исследовании MARVAL (2002 г.), выявившем достоверное и существенное (почти в 2 раза) снижение показателей альбуминурии у больных с диабетической нефропатией на фоне приема валсартана (по сравнению с амлодипином). В исследовании RENAAL (2001 г.) у пациентов с СД и нефропатией лосартан по сравнению с плацебо способствовал снижению протеинурии на 35%, уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина — на 25%, риска развития терминальной почечной недостаточности — на 28%, а также влиял на уменьшение риска развития инфаркта миокарда на 30% и сердечной недостаточности — на 25%. Показательными являются результаты исследований PRIME, IRMA-2 и IDNT, в которых были продемонстрированы нефропротекторные эффекты ирбесартана у больных с СД и АГ на ранней и поздней стадиях диабетической нефропатии. В исследовании IDNT было доказано, что ирбесартан оказывает благоприятное влияние на работу почек при выраженной нефропатии: препарат уменьшал рост уровня креатинина в сыворотке крови на 33% по сравнению с плацебо и на 37% по сравнению с амлодипином, снижал риск прогрессирования поражения почек или смерти по сравнению с амлодипином и плацебо, соответственно, на 23% и 20%. В исследовании IRMA-2 продемонстрировано, что нефропротекторный эффект ирбесартана можно видеть и на ранних стадиях нефропатии (отмечается снижение микроальбуминурии), при этом эффект является дозозависимым (в суточной дозе 300 мг указанный препарат способствовал достижению нормоальбуминурии у 34% больных, а при приеме 150 мг препарата — лишь у 24%). Выраженные нефропротекторные эффекты у больных АГ описаны у телмисартана. Телмисартан способен оказывать положительное влияние на PPAR γ -рецепторы, что проявляется в виде дополнительных метаболических эффектов: снижения уровня сахара в крови, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения параметров липидограммы. В многоцентровом исследовании DETAIL (2004 г.) показано, что телмисартан способен оказывать выраженные дозозависимые ренопротекторные эффекты и уменьшать прогрессирование нефропатии у больных АГ с СД 2 типа, проявляя свои свойства не менее, чем

ингибитор АПФ эналаприл. Многочисленные исследования позволили сделать заключение о том, что АРА II обладают АД-независимым нефропротекторным эффектом. Нефропротективные эффекты ингибиторов РААС существенно влияют на общий сердечно-сосудистый риск, снижая частоту сердечно-сосудистых событий и смертность [43, 44, 45]. Так, по данным исследования LIFE, на фоне лечения лосартаном наблюдалось уменьшение соотношения альбумин/креатинин у больных АГ с ГЛЖ, что было ассоциировано с уменьшением частоты первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть, нефатальные инсульты и инфаркт миокарда). Доказанной признается противовоспалительная активность АРА в виде снижения у больных АГ концентрации в плазме крови СРБ, цитокинов, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 [46]. Также известны антипролиферативные и антисклеротические эффекты ингибиторов РААС [47]. Механизм гипотензивного действия блокаторов кальциевых каналов (БКК) связан с расширением артериол и снижением повышенного общего периферического сопротивления (ОПС) в результате торможения входа ионов Ca^{2+} в клетку. Доказана также способность препаратов блокировать вазоконстрикторный эффект гормона эндотелия — эндотелина, влиять на функцию почек путем увеличения почечного кровотока и натрийуреза [48]. Мнение многих авторов о влиянии данной группы препаратов на СКФ и внутривисцеральную гипертензию неоднозначно. Имеются данные о благоприятном влиянии на почки у больных АГ комбинации рамиприла и фелодипина, обеспечивающей нефропротекторный

эффект и контроль АД у пациентов с нарушенной функцией почек. Механизм антигипертензивного действия блокаторов в-адренергических рецепторов связан с уменьшением величины сердечного выброса и общего периферического сопротивления (ОПС), торможением секреции ренина почками, уменьшением секреции норадреналина в окончаниях постганглионарных симпатических нервных волокон [49]. Терапия в-блокаторами не приводит к угнетению почечного кровоснабжения и снижению почечных функций. Еще одними из представителей препаратов для лечения АГ являются диуретики, механизм действия которых основан на выведении натрия и воды из организма путем блокады реабсорбции натрия и последовательного снижения реабсорбции воды при прохождении натрия через нефрон. Для лечения гипертонической нефропатии у больных с сохраненной функцией почек наибольшее применение получили диуретики, действующие в области дистальных канальцев, — тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (индапамид) [50]. Представители группы блокаторов б-адренорецепторов значительно снижают ОПС, обладают выраженными антиатерогенными свойствами, не оказывают отрицательного воздействия на углеводный обмен, улучшают почечный кровоток, способствуют увеличению сниженной скорости клубочковой фильтрации [51].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что убедительно доказанными на сегодняшний день в крупных клинических исследованиях эффектами нефропротекции обладают лишь ИАПФ и АРА II.

Список использованной литературы

1. Иванов В.П. Лікування пацієнтів з АГ і високим серцево-судинним ризиком в умовах поліклінічної практики / В.П. Иванов // Здоров'я України. — 2012. — № 02. — С. 16—17.
2. Настанова з артеріальної гіпертензії / за ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. — К.: МОПОН. — 2010. — С. 492.
3. Чазова И.Е. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Сердце. — 2008. — № 7 (3). — С. 136—138.
4. Березин А.Е. Кардиопротекторная эффективность как компонент хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы у пациентов высокого кардиоваскулярного риска / А.Е. Березин // Новости медицины и фармации. — 2010. — № 314. — С. 33—39.
5. Marchesi C. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis/ C. Marchesi, F. Dentali, E. Nicolini et al // J. Hypertens. — 2012. — Vol. 30, № 1. — P. 3—16.
6. Ritz E. Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression. / E. Ritz, S. Orth, T. Weinreich, J. Wagner. //Kidney Int. — 1994. — 45. — P. 438—442.
7. Meyrier A. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. / A. Meyrier, P. Simon // Nephrol Dial Transplant. — 1996. — 11. — P. 2116—2120.
8. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. /R.G. Luke// Nephrol Dial Transplant. — 1999. — 14. — P. 2271—2278.
9. Udani S. Epidemiology of hypertensive kidney disease / S. Udani, I. Lazich, G.L Bakris// Nat Rev Nephrol. — 2011. — 7(1). — P. 11—21.
10. Maisel A.S. Biomarkers in kidney and heart disease / A.S. Maisel, N. Katz., H.L. Hillege., et al// Nephrol Dial Transplant. — 2011. — 26(1) — P. 62—74.
11. Jiang X. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study / X. Jiansg, H. Sheng, J. Li et al.// J. Hum. Hypertens. — 2009. — Vol. 23. — P. 176—181.
12. Robles N.R. Hypertensive vascular disease: evolution of its incidence in the period 1991-2007 and survival prior to end-stage renal disease / N.R. Robles, B. Romero, N. Bureo, et al.// Nephrologia. — 2010. — 30(3). — P. 304—9.
13. Zarif L. Inaccuracy of clinical phenotyping parameters for hypertensive nephrosclerosis / L. Zarif, A. Covic, S. Iyengar, et al. // Nephrol Dial Transplant. — 2000. — 15 (11). — P. 1801—7.
14. Divers J. Susceptibility genes in common complex kidney disease / J. Divers, B.I Freedman // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2010. — 19(1). — P. 79—84.
15. Diez Ojea B.D. Clinical and genetic basis of hypertensive nephrosclerosis./ B.D. Diez Ojea, R. Marin., E. Coto et al // NEFROSEN Study.- Nefrologia. — 2010. — 30(6). — P. 687—697.
16. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога/ Д.Д. Иванов // Медицинская газета. — 2008. — № 21/1. — С. 18—19.

17. Арутюнов Г. П. Гиперфилтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Сердце. — 2009. — № 3. — С. 131—137.
18. Эпоним: Проба Реберга-Тареева// Клиническая нефрология. — № 6. — 2010. — С. 78—79.
19. McCullough P.A. Chronic kidney disease, prevalence of premature cardiovascular disease, and relationship to short-term mortality / P.A. McCullough, S. Li, C.T. Jurkowitz, I. Stevens et al.// *Am Heart J.* — 2008. — № 156. — P. 277—283.
20. Мищенко Л.А. Метаболический синдром / Л.А. Мищенко//*Здоров'я України.* 2007. — № 10. — С. 22—25.
21. Kramer H. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program/H. Kramer, A. Luke, A. Bidani et al. // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 46. — P. 587—594.
22. Сагинова Е.А. Формирование поражения почек у больных ожирением/ Е.А. Сагинова, Е.Ю. Федорова, В.В. Фомин, С.В. Моисеев и соавт.// *Терапевтический архив.* — 2006. — № 5. — С. 36—41.
23. Беляева О.Д. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением/ О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, А.В. Березина, О.О. Большакова и соавт. // *Артериальная гипертензия.* — 2009. — № 4. — С. 440—444.
24. Нанчикеева М.Л. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрисосудовых сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии/ М.Л. Нанчикеева, Л.В. Козловская, В.В. Фомин, В.В. Рамеев, М.Н. Буланов // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2009. — № 5. — С. 84—94.
25. Daugirdas John T. Handbook of Dialysis / T. John. Daugirdas, G. Peter. Blake, S. Todd. Ing // *Hypertension / Carmine Zoccali*, 4th ed. — 2007. — P. 509-521.
26. Aizadjali M.A. Insulin resistance is highly prevalent and is associated with reduced exercise tolerance in nondiabetic patients with heart failure/AM. Aizadjali V. Godfrey, F. Khan et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — № 9. — P. 747—753.
27. Оганезова Л.Г. Гиперфилтрация при артериальной гипертензии: распространенность, клиническое значение, пути коррекции / Л.Г. Оганезова // *дис. канд. мед. н.* — Москва. — 2009. — С.125.
28. DiBona G.F. Sympathetic nervous system and the kidney hypertension / G.F. DiBona // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2002. — v.11. — № 2. — P. 197—200.
29. Арутюнов Г.П. Гиперфилтрация и метаболический синдром./Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // *Системные гипертензии.* — 2009. — № 1. — С. 66—71.
30. Аметов А.С. Ожирение и сердечно-сосудистые заболевания / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // *Тер. архив.* — 2001. — № 8. — С. 69—72.
31. Ваулин Н.А. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина: с чего начать лечить гипертензию/ Н.А. Ваулин // *Consilium Medicum* том 14. — 2012. — № 5. — С. 21—27.
32. Maione Ausilia. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials / Ausilia Maione, D Sankar. Navaneethan, Giusi Graziano et al.// *Nephrol Dial Transplant* — 2011. — 26 (9) — P. 2827—2847.
33. ESH-ESC Guidelines Committee. 2009 guidelines for the management of hypertension. — *J. Hypertension.* — 2009. — № 27. — P. 9.
34. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients/ B.Waeber // *Blood pressure.* — 2001. — № 10. — P. 62—73.
35. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Европейское общество по артериальной гипертензии / Европейское общество кардиологов // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — Том 10. — № 2. — С. 65—90.
36. Компанияец О.Г. Блокатор рецепторов к ангиотензину II в обеспечении артериальной нормотензии, адаптивности и комплаентности у пациентов с гипертонической болезнью / О.Г. Компанияец, В.М. Покровский//*Системные гипертензии.* — № 4. — 2010. — С. 9—14.
37. Carey R.M. Newly recognized components of the renin—angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation/ R.M. Carey, H.M. Siragy // *Endocr. Rev.* — 2003. — Vol. 24(3).2 — P. 61—71.
38. Matchar D.B. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin—converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension/ D.B. Matchar, D.C. McCrory, L.A. Orlando et al. // *Ann. Int. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P.16-29.
39. Щербакова Т.Г. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у пожилых больных с артериальной гипертонией при терапии лизиноприлом и индапамидом / Т.Г. Щербакова // *дис. к.м.н.* — Волгоград. — 2008. — С. 215.
40. Недогода С.В. Монотерапия артериальной гипертензии: конец главы или продолжение следует?/ С.В. Недогода// *Cons. Med.* — 2011. — 13 (1). — С. 3-11.
41. Добровольский А.В. HYPERLINK “http://www.rmj.ru/articles_8071.htm”{ Применение рамиприла в лечении заболеваний сердечно—сосудистой системы: что необходимо знать практикующему интернисту?/ А.В. Добровольский// *PMЖ.* — 2011. — № 31. — С. 2006—2010.
42. Elliot W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliot, P.M. Meyer // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 201—207.
43. Jamerson K. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. /K. Jamerson, M.A. Weber, G.L Bakris. et al. // *N Engl J Med.* — December 4, 2008. — 359. — P.2417-2428.
44. Кобалава Ж.Д. Возможности полноразовых фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертонии/ Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Павлова // *Consilium Medicum.* — том 14. — 2012. — №5. — С. 5-9.
45. Козловская И.Л. Лечение резистентной артериальной гипертонии: новые перспективы/ И.А. Козловская, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов// *PMЖ.* — 2012. — № 25. — С. 1238—1244.
46. Недогода С.В. Эффективность периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением./ С.В. Недогода// *Кардиология.* — 2011. — № 11. — С. 27—38.
47. Олейникова, Г.Л. Некоторые аспекты применения биспролола при сердечно сосудистой недостаточности/ Г.Л. Олейникова // *Русский медицинский журнал.* — 2009. — № 8. — С. 614.
48. Belardinelli R. Exercise training in heart failure patients / R. Belardinelli // *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health / ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing company.* — 2002. — P. 209—220.
49. Gupta A.K. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo—Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high—risk/ A.K. Gupta, E.G. Nasothimioua, C.L. Changa C.L. et al. // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29.

50. Олейникова, Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно сосудистой недостаточности/ Г.Л. Олейникова // Русский медицинский журнал. — 2009. — № 8. — С. 614.
51. Новикова М.С. Гиперфльтрация ранний признак развития хронической болезни почек у мужчин с метаболическим синдромом./М.С. Новиков, Е.М. Шилов, В.В. Борисов // Терапевтический архив. — 2010. — № 4. — С. 52—56.

Нейроендокринні механізми розвитку нефропатії у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію із ожирінням

Проф. М.М. Кочуєва, ас. В.А. Гаврилюк

Харківська медична академія післядипломної освіти

Артеріальна гіпертензія (АГ) є другим по значенню (після цукрового діабету) фактором ризику розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Гіпертензивна нефропатія діагностується у 4-15% хворих на АГ різних стадій. Гіпертензія та клубочкова гіперперфузія характеризують феномен доальбумінуричної стадії розвитку нефропатії – стадії гіперфільтрації. Серед осіб з надлишковою масою тіла, головним чином ожирінням, АГ діагностується в 5–6 разів частіше, ніж у осіб з нормальною вагою. Однією з найважливіших мішеней, які страждають при ожирінні, є нирки, ураження яких відбувається при участі деяких гормонів, факторів росту та протизапальних цитокінів, включаючи компоненти ренін-ангіотензинової системи, лептин, адипонектин, резистин, інтерлейкин-6, які продукує вісцеральна (бура) жирова тканина. Відокремлюють основні механізми ураження нирок при ожирінні: ендотеліальна дисфункція, гіперінсулінемія, олігонефронія. Антигіпертензивними препаратами вибору у хворих на АГ з ожирінням вважають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, нефропатія, гіперфільтрація, мікроальбумінурія, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоніст рецепторів ангіотензину II.

Neuroendocrine mechanisms of development of nephropathy of patients with an arterial hypertension and obesity

Prof. M.N. Kochuyeva, as. V.A. Gavrilyuk

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

Arterial hypertension is the second largest (after diabetes) is a risk factor for chronic renal failure. Hypertensive nephropathy is diagnosed in 4-15% of patients with various stages of hypertension. One of the earliest markers of renal function is microalbuminuria. Violations of renal hemodynamics with subsequent appearance of intraglomerular hypertension and glomerular hyperperfusion say about stage development of nephropathy before albuminuria – step hyperfiltration. Among those who are overweight, in particular obesity, hypertension is diagnosed in 5-6 times more likely than those with normal weight. One of the most important targets, the targeted for obesity are kidney failure which occurs with the participation of several hormones, growth factors and proinflammatory cytokines, including components of the renin-angiotensin system, leptin, adiponectin, resistin, interleukin-6, produced by visceral (brown) adipose tissue. Allocate the basic mechanisms of renal disease in obesity: endothelial dysfunction, hyperinsulinemia, oligonephronia. Antihypertensive drugs of choice in patients with hypertension and obesity are defined as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor antagonists II (ARA II).

Key Words: arterial hypertension, obesity, nephropathy, hyperfiltration, microalbuminuria, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist.

Контактна інформація: Кочуєва Марина Миколаївна — професор кафедри терапії та нефрології ХМАПО, доктор медичних наук, м. Харків, вул. Балакірева, 3а, м. т. (050) 303-07-11, e-mail: kochuevamarina@mail.ru.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2014 р.