

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.61+616-091.8+616-056.52

Багрій М.М.

Структурні зміни нирок при ожирінні

Кафедра патоморфології та судової медицини (зав.каф. – проф. Михайлюк І.О.)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Ожиріння є незалежним фактором, що може призводити до структурних змін нирок, навіть за відсутності порушень вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії та гіперурикемії. Крім того, встановлено, що клінічний перебіг (частіше виявляється артеріальна гіпертензія, більш високими є темпи погіршення функції нирок) багатьох хронічних нефропатій значно погіршується при наявності ожиріння. При цьому морфологічні ознаки ураження нирок, у тому числі склероз судинних петель, атрофія каналців й інтерстиціальний фіброз, є більш вираженими, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла. Нефропатія при ожирінні проявляється розвитком мікроальбумінурії, протеїнурії та прогресуючим погіршенням функції нирок. Відносно специфічною морфологічною формою ураження нирок, що індукується ожирінням, називають фокально-сегментарний гломерулосклероз, який характеризується значним збільшенням ниркових клубочків (так званою гломеруломегалією). У хворих із фокально-сегментарним гломерулосклерозом, що розвивається при ожирінні, виявлена позитивна кореляція між індексом маси тіла та рівнем добової протеїнурії.

Ключові слова: ожиріння, нефропатія, гломерулосклероз.

У теперішній час ожиріння є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі: ВООЗ визнала ожиріння глобальною епідемією та взяла його під свій контроль. Спадковість, а також сприяюча ожирінню урбанізація, нездорове харчування та сидячий спосіб життя вносять свій вагомий внесок у розвиток цієї патології [2, 5]. На початок ХХІ століття надлишкову масу тіла мало близько 30% населення планети. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 р. кількість страждаючих на цю недугу досягне 40% серед чоловіків і 50% – серед жінок. Особливу тривогу викликає стрімке зростання поширеності ожиріння серед дітей. У розвинутих країнах за останні 20 років вона подвоїлася, а серед підлітків – потроїлася [5].

Перші уявлення про асоційовану з ожирінням нефропатію стали формуватися на підставі спостереження за невеликими групами пацієнтів, що страждали ожирінням без цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), у яких реєстрували протеїнурію, часто масивну, проте, яка не супроводжувалася гіпоальбумінемією [3]. Нефропатія, яка асоційована з ожирінням, як і інші його ускладнення, ще 30 років тому вважалася казуїстично рідкісною й описувалася в якості окремих випадків нефротичного синдрому у пацієнтів із дуже великою масою тіла, набула у даний час статус загальнопопуляційної проблеми [4].

Як і ураження інших органів-мішеней, у тому числі серцево-судинної системи, залучення нирок при ожирінні, особливо абдомінальному, що вважається найбільш несприятливим прогностично, прийнято пов'язувати насамперед із дією супутніх обмінних порушень – інсулінорезистентності або ЦД2, гіперурикемії, а також артеріальної гіпертензії (АГ). У зв'язку з цим закономірно збільшення частоти діабетичної нефропатії, гіпертонічного нефроангіосклерозу й уратної нефропатії, що описується у хворих із ожирінням [6].

Разом із тим, та обставина, що наростаюча протеїнурія та ниркова недостатність можуть формуватися при ожирінні за відсутності порушень вуглеводного обміну, АГ та гіперурикемії, дозволяє припустити участь факторів, які не пов'язані безпосередньо з обмінними порушеннями, у розвитку ураження нирок у цієї категорії хворих [1, 6].

На користь існування незалежного зв'язку ожиріння з ураженням нирок свідчать результати епідеміологічних

досліджень. А. Liese et al. (2001), аналізуючи дані популяції, яка включена у дослідження MONICA, встановили, що абдомінальне ожиріння є незалежним передвісником появи мікроальбумінурії (МАУ) [13]. У хворих із вираженим ожирінням неодноразово спостерігали появу «великої» протеїнурії та прогресуюче погіршення функції нирок; при морфологічному дослідженні привертала увагу вираженість гломерулосклерозу [11]. У ході 14-річного спостереження за 1104 практично здоровими особами, які брали участь у дослідженні Physician's Health Study, було встановлено, що ризик стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 60 мл/хв і нижче в осіб із ожирінням (середній індекс маси тіла (ІМТ) >26,6 кг/м²) був в 1,45 вищий, ніж у людей з нормальною масою тіла (середній ІМТ <22,6 кг/м²). Виявилось, що з ростом ІМТ на 10% вірогідність зниження ШКФ до рівня, що дозволяє діагностувати хронічну хворобу нирок (ХХН), збільшувалася майже в 1,3 рази [7].

Формування та прогресування асоційованої з ожирінням нефропатії визначається у першу чергу пошкоджуючою дією на структури ниркової тканини адипокінів – медіаторів (TNF- α , ІЛ-6, особливо лептин), які активно продукуються та секретиються адипоцитами, переважно бурими, пул яких переважає при абдомінальному ожирінні [3]. МАУ відзначається у 62% хворих абдомінальним ожирінням (виключеними були інсулінорезистентність, ЦД, ХХН, АГ). Встановлено, що частота МАУ достовірно більша у пацієнтів із підвищеним рівнем лептину, ендотеліну-1 й урикемією [6].

Суворо специфічний клініко-морфологічний варіант ураження нирок при ожирінні не ідентифіковано. Разом із тим оцінка змін сечі, системного артеріального тиску (АТ) і внутрішньониркової гемодинаміки у більшості хворих із ожирінням дозволила виділити кілька типових клінічних ознак:

- МАУ, що є «локально-нирковим» маркером генералізованої ендотеліальної дисфункції і, крім того, маркером стійкої гіперфільтрації;
- протеїнурія, яка іноді досягає нефротичного рівня, та розглядається як наслідок прямого пошкодження гломерулярної базальної мембрани (провідним її механізмом вважають стійку гіперфільтрацію); при цьому гіпопротеїнемія та набряки, як правило, не формуються;
- нефропатія з довготривалим нирковим прогнозом;
- АТ часто залишається нормальним чи підвищується незначно [4].

В якості відносно специфічної морфологічної форми ураження нирок, що індукується ожирінням, називають фокально-сегментарний гломерулосклероз (ФСГС), який характеризується значним збільшенням ниркових клубочків (так званою гломеруломегалією) [11, 14, 16]. Можливе також помітне розширення просвіту ниркових каналців [10]. ФСГС виявляється при біопсії у хворих із вираженим ожирінням й із протеїнурією, що перевищує 1 г/добу [4]. У хворих із ФСГС з ожирінням була виявлена позитивна кореляція між ІМТ і рівнем добової протеїнурії [16].

Відомо, що у нормі в кожній нирці міститься приблизно 1,0-1,2 млн клубочків. Вроджене зменшення загальної кількості нефронів навіть на 20-25% призводить до вираженої гіпертрофії функціонуючих нефронів, гіперфільтрації, подальшого розвитку гломерулосклерозу та хронічної ниркової недостатності. При розвитку ожиріння загальна площа поверхні фільтрації звичайної кількості нефронів не здатна

тривало інактивувати надлишок гормонів, що виробляються жировою тканиною. У результаті цього, навіть при нормальній кількості нефронів при народженні, у нирках розвивається стан відносної олігонефронії (відносний дефіцит маси нефронів), тобто зниження маси функціонуючої ниркової тканини, порівняно з загальною масою тіла. Відносний дефіцит нефронів призводить до підвищеного фільтраційного навантаження (гіперфільтрації) з подальшою гіпертрофією та гіперплазією клітин клубочків – мезангіоцитів й ендотеліоцитів. Коефіцієнт ультрафільтрації при цьому нормалізується. Проте надалі при продовженні збільшення об'єму жирової тканини відбувається поступове виснаження функціонального ниркового резерву [4].

Джерелами даних, що описують становлення асоційованої з ожирінням нефропатії, залишаються дослідження, що виконуються на експериментальних моделях, наприклад щурах Zucker (fa/fa), для яких характерні гіперфагія, виражений надлишок жирової тканини та у подальшому ЦД2. Для щурів Zucker типовий ФСГС, який реєструється вже на 18-му тижні життя та досягає максимальної виразності до 40-го; його формування передбачає гіпертрофію гломерулярних петель, активацію мезангіоцитів, клітин макрофагального ряду з подальшою акумуляцією компонентів екстрацелюлярного матриксу. Проте ініціальним етапом, мабуть, є зміни подоцитів – збільшення кількості мітохондрій і жирових відкладень у них, що доповнюється інтенсифікацією експресії десміну. Пошкодження подоцитів у щурів Zucker, що включає також поступову втрату ніжок із адгезією до базальної мембрани клубочка й утворення псевдокист, очевидно, є етапом розвитку асоційованої з ожирінням нефропатії, яка слідує за виснаженням ниркового функціонального резерву та мікроальбумінурією, при яких морфологічні ознаки втягнення ниркової тканини ще не ідентифіковані [1, 4]. Н.М. Chen et al. (2007) встановили зниження числа подоцитів і збільшення ширини їх ніжок у хворих із асоційованою з ожирінням нефропатією, що підтверджено результатами біопсії нирки [8].

Темп ураження нирок у щурів Zucker, мабуть, залежить від ступеня переїдання. Властива щурам Zucker гіперфагія проявляється постійним відчуттям голоду, що призводить до споживання дуже великої кількості їжі. Якщо відчуття голоду не обмежувати, то вже на 6-му тижні життя у них достовірно зростає екскреція альбуміну з сечею, а у тканині нирки вдається констатувати інтенсивну експресію маркерів фіброгенезу, зокрема десміну та фібронектину. Тварини, які знаходяться на вільному харчовому режимі, швидко вмирають від ниркової недостатності. У групі, яку годують рідше, альбумінурію та зміни у нирковій тканині виявляють значно пізніше. Зменшення споживання вуглеводів у молодих щурів Zucker призводить до значного зниження рівня альбумінурії. Найбільшою мірою загальмувати розвиток асоційованої з ожирінням нефропатії у щурів Zucker вдається при обмеженні кількості їжі у ранньому віці. При цьому також зменшується вираженість гіперінсулінемії та гіпертригліцеридемії. Разом із тим, зниження протеїнурії констатують при усуненні переїдання і у старих тварин [1, 4].

Окрім цього, встановлено, що клінічний перебіг багатьох хронічних нефропатій значно погіршується при наявності ожиріння. Так, показано, що у хворих IgA-нефропатією, які страждали ожирінням, морфологічні ознаки ураження нирок, у тому числі склероз судинних петель, атрофія каналців та інтерстиційний фіброз, виявилися більш вираженими, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла. Крім того, при ожирінні частіше виявлялася АГ, а темпи погіршення функції нирок були більш високими [9].

Ожиріння розглядають в якості одного з найбільш істотних факторів ризику ускладнень у реципієнтів ниркового трансплантата. Крім власне трансплантаційної нефрології, хворі з ожирінням більш схильні до розвитку серцево-судин-

них та інфекційних ускладнень. Деякі автори вказують, що значення ожиріння у розвитку трансплантаційної нефропатії у даний час зменшилося завдяки впровадженню високоселективних імунодепресантів, у першу чергу, циклоспорину А (встановлено, що препарат зменшує концентрацію лептину, що вважається основним медіатором ушкодження ниркової тканини у хворих ожирінням). Разом із тим можна стверджувати: навіть при адекватній імуносупресивній терапії порушення функції ниркового трансплантата, а також серцево-судинні ускладнення, в першу чергу, загрожують пацієнтам із високим ІМТ [12, 15, 17, 18].

При проспективному спостереженні за хворими ожирінням, які з різних причин зазнали односторонньої нефректомії, у більшості відзначалися швидко поява протеїнурії та не оборотне погіршення функції нирки [4].

При порівнянні перебігу різних морфологічних варіантів латентного гломерулонефриту у хворих із ожирінням і нормальною масою тіла, що спостерігались у клініці ім. Є.М.Тарасова, було показано, що ожиріння стимулює підвищення АТ, гіперурикемію та дисліпопротеїнемію, які, у свою чергу, посилюють ураження нирок. Аналіз взаємозв'язку ожиріння з величиною екскреції білків із сечею показав, що ризик наростання протеїнурії у пацієнтів з ІМТ \geq 30 кг/м² виявився максимальним [4].

Отже, ожиріння є незалежним фактором, що може призводити до структурних змін нирок, навіть за відсутності порушень вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії та гіперурикемії. При цьому відзначається позитивна кореляція між ІМТ та рівнем добової протеїнурії.

Література

1. Краснова Е.А. Нефрологические аспекты проблемы ожирения / Е.А. Краснова, С.В. Моисеев, В.В. Фомин // Клиническая медицина. – 2005. – №4. – С. 9-14.
2. Мельниченко Г.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома / Г.А. Мельниченко, Е.А. Пышкина // Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С. 5-8.
3. Поражение почек при ожирении / Е.А. Сагинова, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – №8. – С. 88-93.
4. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты / Е. Краснова, Е. Федорова, И. Кутырина [и др.] // Врач. – 2005. – №6. – С. 6-9.
5. Тяжкая А.В. Метаболический синдром у детей и подростков как фактор высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета у взрослых / А.В. Тяжкая, Е.А. Каретник, И.Ф. Пилипенко // Серце і судини. – 2010. – №2. – С. 114-120.
6. Формирование поражения почек у больных ожирением / Е.А. Сагинова, Е.Ю. Федорова, В.В. Фомин [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – №5. – С. 36-41.
7. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men / R.P. Gelber, T. Kurth, A.T. Kausz [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 46. – P. 871-880.
8. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults / J. Chen, D. Gu, C.S. Chen [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2007. – Vol. 22. – P. 1100-1106.
9. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis / F. Bonnet, C. Pepele, A. Sassolas [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 37. – P. 720-727.
10. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors / D.J. Rea, J.K. Heimbach, J.P. Grande [et al.] // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70, №9. – P. 1636-1641.
11. Kasiske B.L. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity / B.L. Kasiske, J. Napier // Am. J. Nephrol. – 1985. – Vol. 5. – P. 45-50.
12. Meier-Kriesche H.U. The impact of body mass index on renal transplant outcomes: a significant independent risk factor for graft failure and patient death / H.U. Meier-Kriesche, J.A. Arndorfer, B. Kaplan // Transplantation. – 2002. – Vol. 73. – P. 70-74.
13. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95 / A.D. Liese, H.W. Hense, A.A. Brown [et al.] // J. Hum. Hypertens.

– 2001. – Vol. 15. – P. 799-804.

14. Obesity associated with hypertension or hyperlipidemia accelerates renal damage / Y. Sasatomi, M. Tada, N. Uesugi [et al.] // *Pathobiology*. – 2001. – Vol. 69, №2. – P. 113-118.

15. Obesity and hyperhomocysteinaemia after kidney transplantation / V. Teplan, O. Schuck, M. Stollova [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2003. – Vol. 18 (suppl. 5). – P. 71-73.

16. Praga M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulo-sclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1790-1798.

17. The effect of body mass index on long-term renal allograft survival / H.U. Meier-Kriesche, M. Vaghela, R. Thambuganipalle [et al.] // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 68. – P. 1294-1297.

18. The effect of obesity on outcome of kidney transplantation / T. Pfeiffer, K.H. Albrecht, K. Wagner [et al.] // *Med. Klin.* – 1994. – Vol. 89. – P. 635-639.

Багрий Н.Н.

Структурные изменения почек при ожирении

Резюме. Ожирение является независимым фактором, который может приводить к структурным изменениям почек, даже при отсутствии нарушения углеводного обмена, артериальной гипертензии, гиперурикемии. Кроме того, установлено, что клиническое течение (чаще выявляется артериальная гипертензия, более высоки темпы ухудшения функции почек) многих хронических нефропатий значительно ухудшается при наличии ожирения. При этом морфологические признаки поражения почек, в том числе склероз сосудистых петель, атрофия канальцев и интерстициальный фиброз, более выражены, чем у пациентов с нормальной массой тела. Нефропатия при ожирении проявляется развитием

микроальбуминурии, протеинурии и прогрессирующего ухудшения функции почек. В качестве относительно специфической морфологической формы поражения почек, индуцированной ожирением, называют фокально-сегментарный гломерулосклероз, который характеризуется значительным увеличением почечных клубочков (так называемой гломеруломегалией). У больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом, развивающимся при ожирении, обнаружена положительная корреляция между индексом массы тела и уровнем суточной протеинурии.

Ключевые слова: ожирение, нефропатия, гломерулосклероз.

М.М. Багрий

Structural Changes in the Kidneys in Obesity

Summary. Obesity is an independent factor that can lead to structural changes in the kidneys, even in the absence of carbohydrate metabolism disorders, hypertension and hyperuricemia. In addition, it was found that the clinical course of many chronic nephropathies significantly get worse in the presence of obesity. Morphological signs of kidney damage in obese patients, including sclerosis of vascular loops, tubular atrophy and interstitial fibrosis are more pronounced than in patients with normal body weight. Nephropathy in obesity is manifested in development of microalbuminuria, proteinuria and progressive deterioration of renal function. The focal segmental glomerulosclerosis, which is characterized by a significant increase in renal glomeruli is a specific morphological form of renal injury induced by obesity. In obese patients with focal segmental glomerulosclerosis was found a positive correlation between body mass index and level of daily proteinuria.

Key words: obesity, nephropathy, glomerulosclerosis.

Надійшла 28.01.2013 року.

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Середюк Н.М., Федорченко М.В., Галюк Н.М.

Кардіоваскулярна кальцифікація: у фокусі варфарин

Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. каф. – проф. Н.М.Середюк)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У роботі представлено систематизований огляд літератури з питання про кальцифікацію коронарних артерій та клапанного апарату серця, описано її молекулярні механізми та клінічні наслідки у пацієнтів. Грунтуючись на молекулярних теоріях виникнення кальцифікації коронарних артерій, підтверджене припущення про можливу індукцію широко застосовуваним в кардіологічній практиці антикоагулянтном-антагоністом вітаміну К варфарином процесу депозиції кальцію в стінці коронарних судин. Розглянуті можливі способи зупинки прогресування кальцифікації та потенційні чинники її регресу, що дозволяє розглядати коронарну кальцифікацію як оборотний процес, з власними активаторами та інгібіторами. Представлені найновіші погляди на комплексне лікування хворих із коронарною кальцифікацією. Запропоновані альтернативні стратегії антикоагулянтної терапії у хворих із кальцифікацією коронарних артерій.

Ключові слова: кальцифікація коронарних артерій, кальциєвий індекс, ризик-чинники серцево-судинних подій.

Кардіоваскулярна кальцифікація – це патологічне накопичення фосфату кальцію в судинах, міокарді та на клапанах серця [1]. Клінічні наслідки серцево-судинної кальцифікації залежать від локалізації та об'єму ураження. В серці це проявляється потовщеннями та розривами стулок клапанів, у артеріолах малого калібру – урекемічною артеріолопатією [2]. В коронарних артеріях кальцифікація позитивно корелює із атеросклеротичним ураженням, проявляється стенозами, фібропроліферативними процесами в стінці судин, призводить до збільшення ризику серцево-судинних подій [16,23], а також є ризик-чинником щодо розвитку диссекцій

судинної стінки при проведенні ангіопластики [3]. Доведено, що інтимальна кальцифікація виникає і прогресує паралельно із атеросклеротичним ураженням судинної стінки. Артеріальна дисфункція виникає внаслідок звуження просвіту судини з наступним розвитком ішемії в нижче розташованих ділянках міокарда [1]. Гострі серцеві події в тому числі інфаркт міокарду, пов'язані із сепарацією "твердої" частини бляшки (кристали кальцію) і "м'якого" матеріалу (ліпідне ядро), внаслідок чого виникає розрив бляшки [11,14].

Кальцифікація меді (склероз Менкеберга) також характеризується дифузними депозитами кристалів кальцію в судинній стінці (середньому прошарку стінки артерії) і часто спостерігається у осіб старшого віку та у пацієнтів з метаболічними розладами, на кшталт метаболічного синдрому, цукрового діабету та хронічної хвороби нирок IV – V стадій. Кальцифікація меді є концентричною та не спричинює деформації судинного просвіту, але призводить до розвитку значної жорсткості судинної стінки [8]. Результатом цього є виражене збільшення швидкості поширення пульсової хвилі та підвищення жорсткості аорти.

Для пояснення молекулярних механізмів депозиції кристалів кальцію в товщі судинної стінки на ліпідній матриці обговорюються чотири різні даної концепції:

- втрата природних інгібіторів кальцифікації;
- індукція утворення кісткової тканини внаслідок фенотипової зміни ендотеліальних клітин на остеобластоподібні клітини;