



# НЕФРОПАТИИ

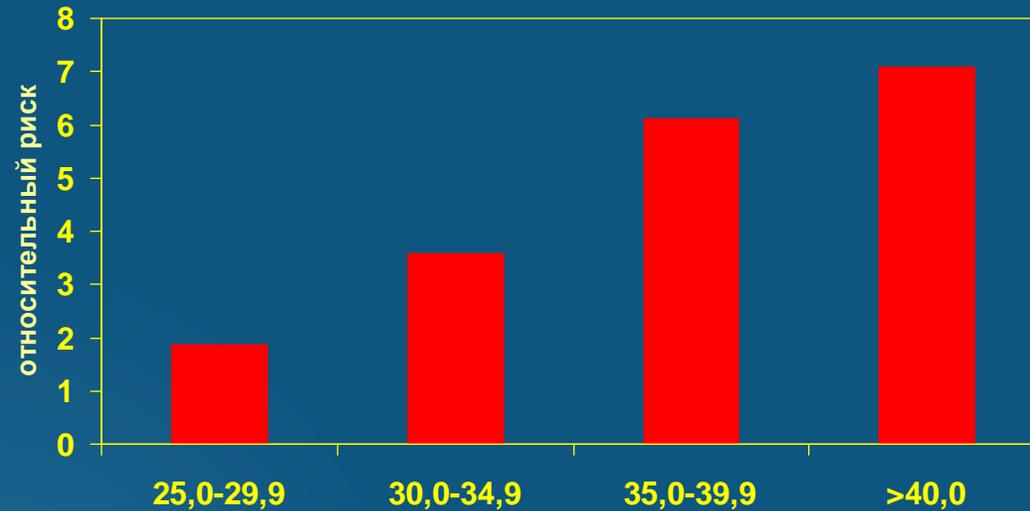
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ И ПОДАГРОЙ

ДОЦЕНТ КРАСНОВА Т.Н.



# Поражение почек при ожирении

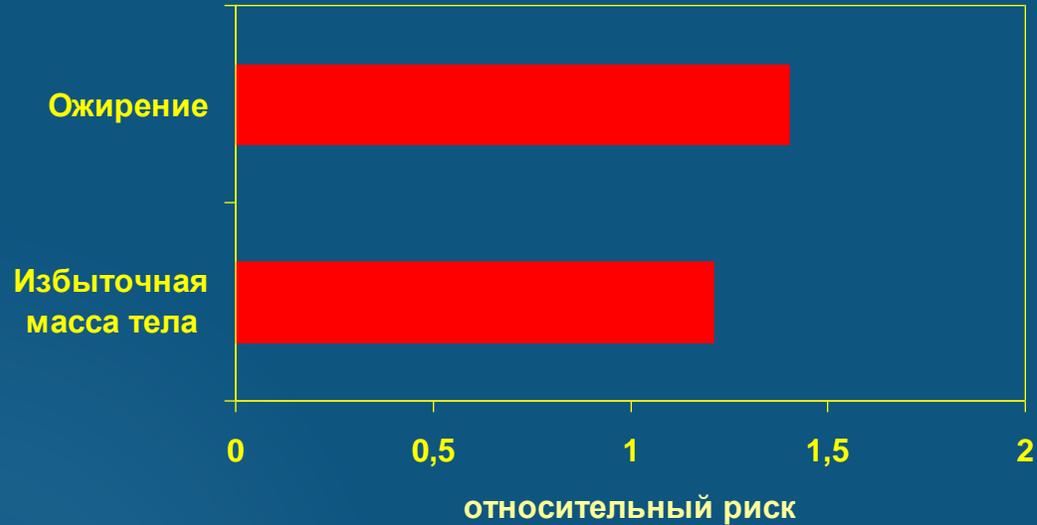
# ВЕЛИЧИНА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА И РИСК ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (n=320252)



ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

*Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al.  
Ann. Intern. Med. 2006; 144(1): 21- 28*

# ОЖИРЕНИЕ И РИСК ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК (Исследование The Hypertension and Follow-Up Program, n=5897)



*Kramer H., Luke A., Bidani A. et al.  
Am. J. Kidney Dis. 2005; 46: 587 - 594*

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

- ▶ Генетическая предрасположенность

- Формирование поражения почек описано на генетически детерминированных экспериментальных моделях ожирения (*M.D. Gades et al., 1999*)

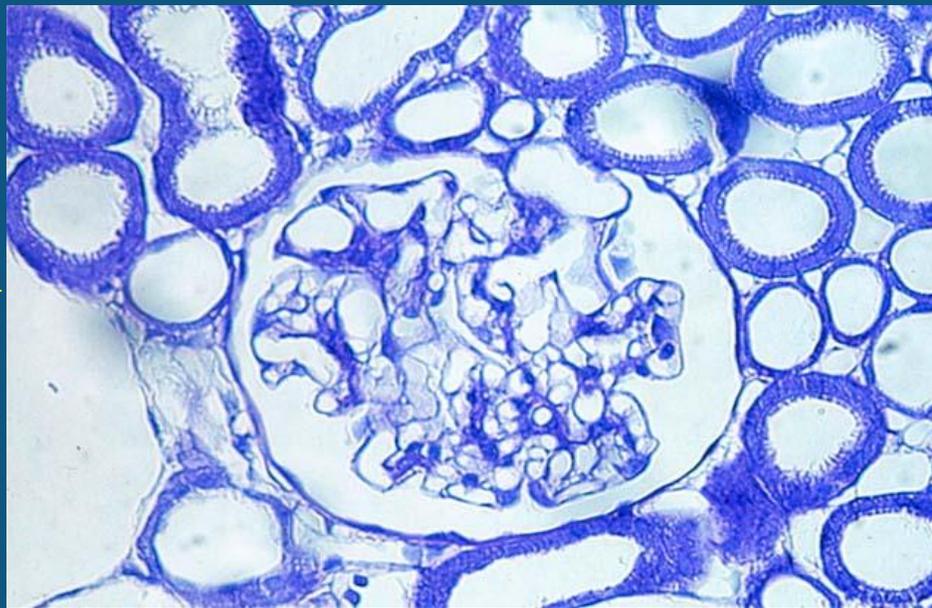
- Точечные мутации генов эндотелиальной функции – (Сагинова Е.А и др. 2007г.)

# МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕФРОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

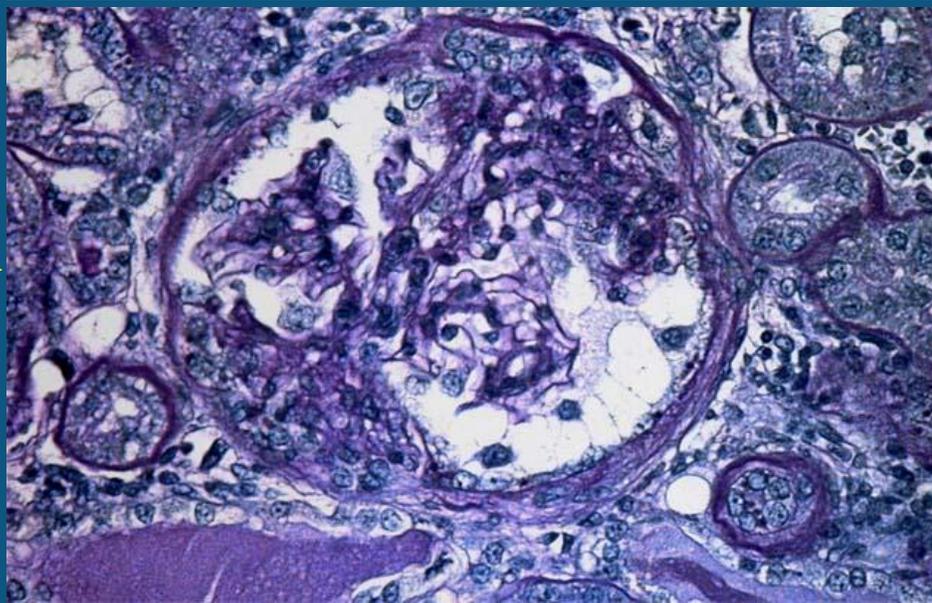
- ▶ Формирование внутриклубочковой гипертензии - эндотелиальная дисфункция
- ▶ Пролиферация мезангиоцитов – экспрессия рецепторов к IgA
- ▶ Активация локально-почечных и системных медиаторов воспаления  
–ФАКТОРЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ И/ИЛИ ДЕПОНИРУЕМЫЕ АДИПОЦИТАМИ:
  - Фактор некроза опухоли-альфа (*L. Baud et al., 1992*)
  - Интерлейкин-6 (*A. Wicek et al., 2002*)
  - Ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*A. Segarra et al., 2001*)
  - Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*C. Karlsson et al., 1998*)
  - Лептин (*G. Wolf et al., 1999*)
- ▶ последовательное повреждение длинных и коротких ножек ПОДОЦИТОВ
- ▶ Ремоделирование тубулоинтерстиция

**Морфологическая картина  
ткани почек крыс Кошетцкого  
(имеют ген *sr* - «ген ожирения» -  
с аутосомно-рецессивным типом  
наследования)**

**Особь с нормальной массой тела**



**Особь с ожирением и СД 2**



# ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ

## АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ

- Поражение вследствие стойкой гиперфльтрации →
- IgA - нефропатия

ФСГС

## •СОСУДИСТЫЕ

- Гипертонический нефроангиосклероз
- Ишемическая болезнь почек
- Холестериновые эмболии

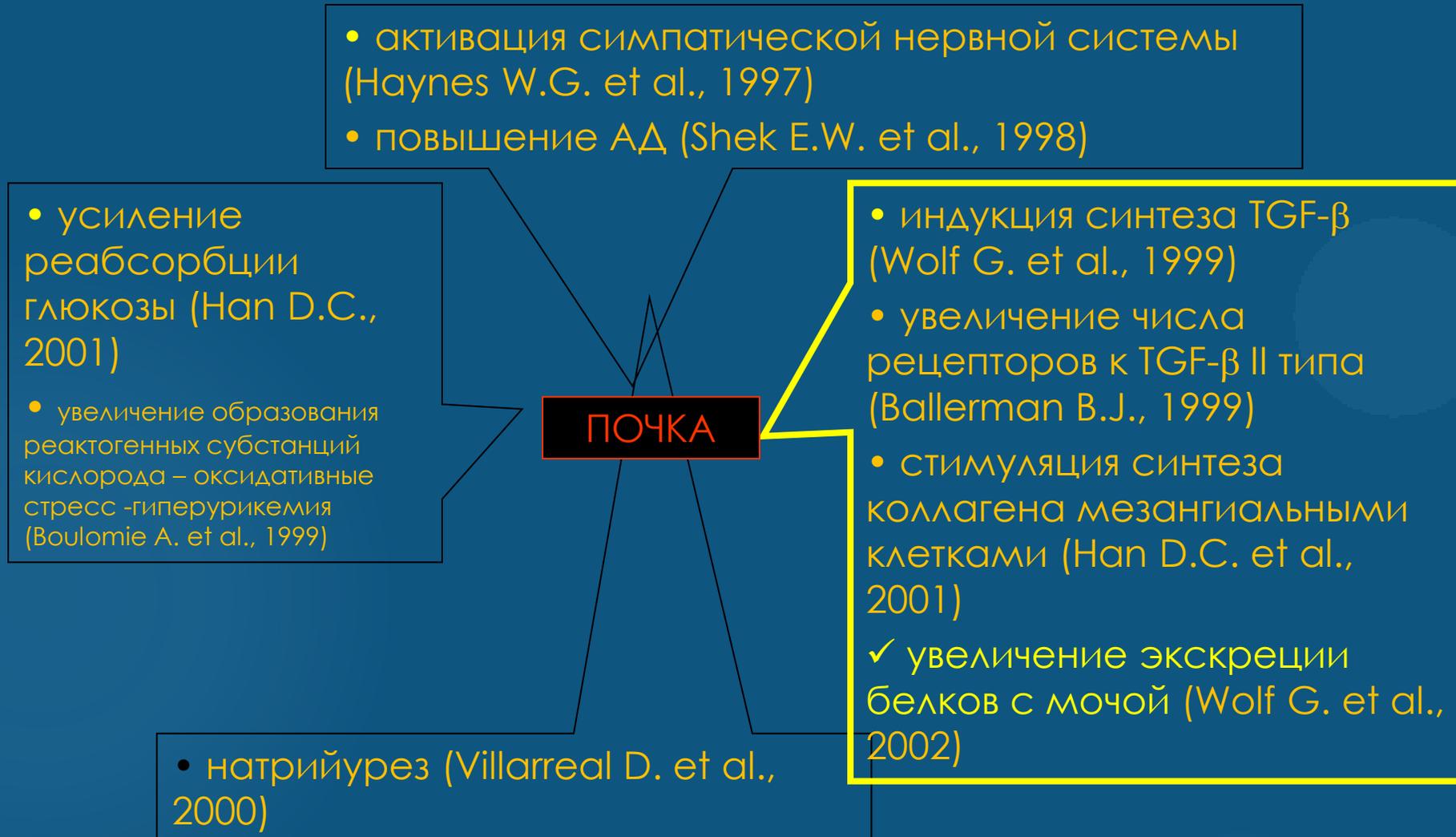
## СОПУТСТВУЮЩИЕ ОБМЕННЫЕ

- Уратная нефропатия (тубуло-интерстициальный нефрит / хгн/нефролитиаз)
- Диабетическая нефропатия

# ЖИРОВАЯ ТКАНЬ КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН



# КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ЛЕПТИНА В ФОРМИРОВАНИИ РАЗВИТИИ НЕФРОПАТИИ



# ЛЕПТИН И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ





# Фактор некроза опухолей - α

---

---

- Экспрессия более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани
- Тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков GLUT-4 в мышечной и жировой ткани
- Тормозит фосфорилирование инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора
- Подавляет активность ферментов липогенеза
- Стимулирует липолиз
- Тормозит дифференцировку адипоцитов
- Стимулирует секрецию лептина
- Действует в синергизме с другими цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6)

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ  
ЛИПОЛИЗ**

**рост, дифференцировка, апоптоз адипоцитов**

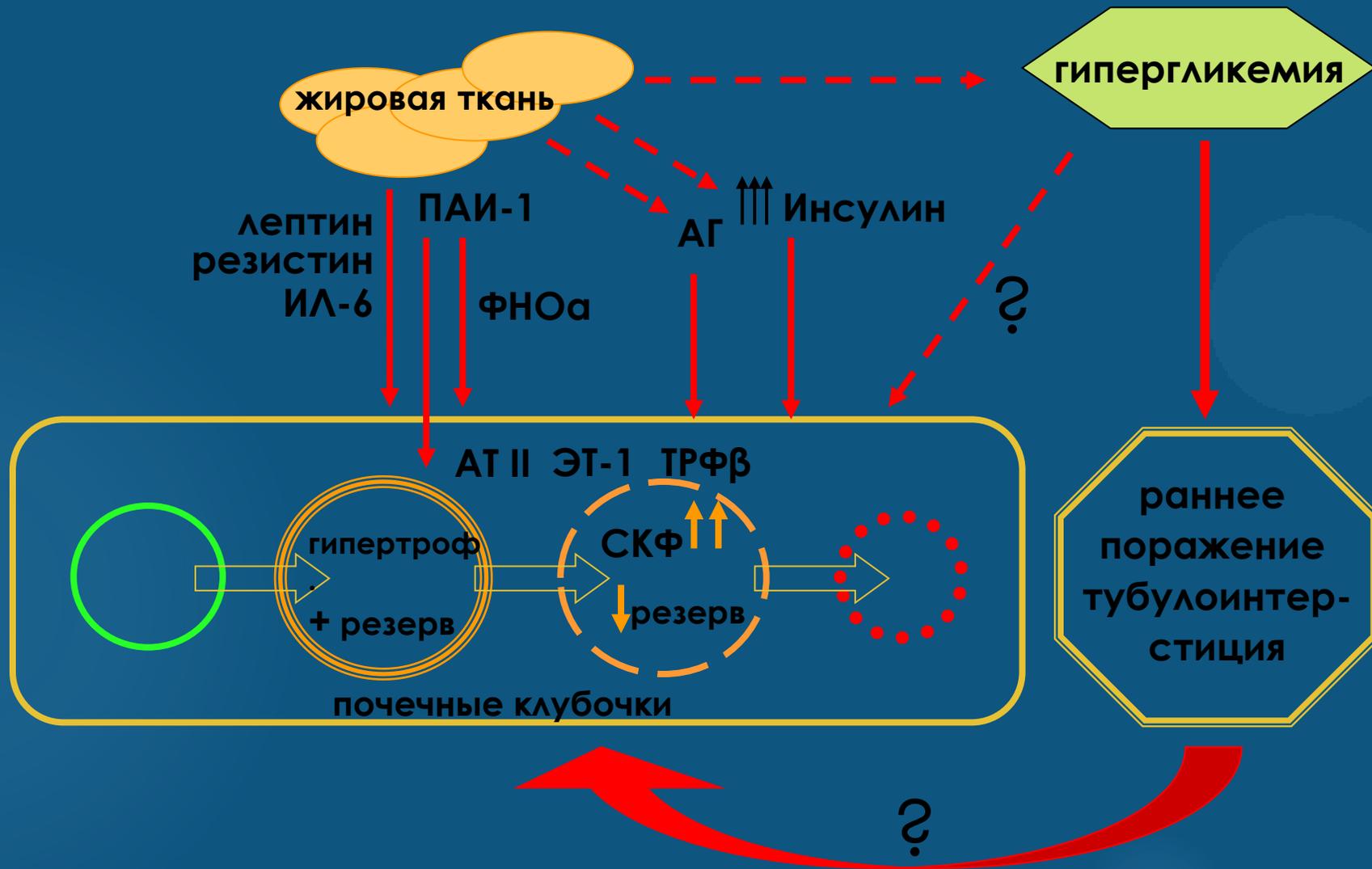
# ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ОЛИГОНЕФРОНИЯ – РАННЯЯ СТАДИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ

- Несоответствие фильтрационной поверхности почечных клубочков массе тела

***B. Brenner et al., 1992***

- На 1 г массы тела при ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> приходится 48 клубочков
- При ИМТ 22 кг/м<sup>2</sup> – 70 клубочков

# Влияние ожирения на внутрипочечную гемодинамику



## У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА и ОЖИРЕНИЕМ ...

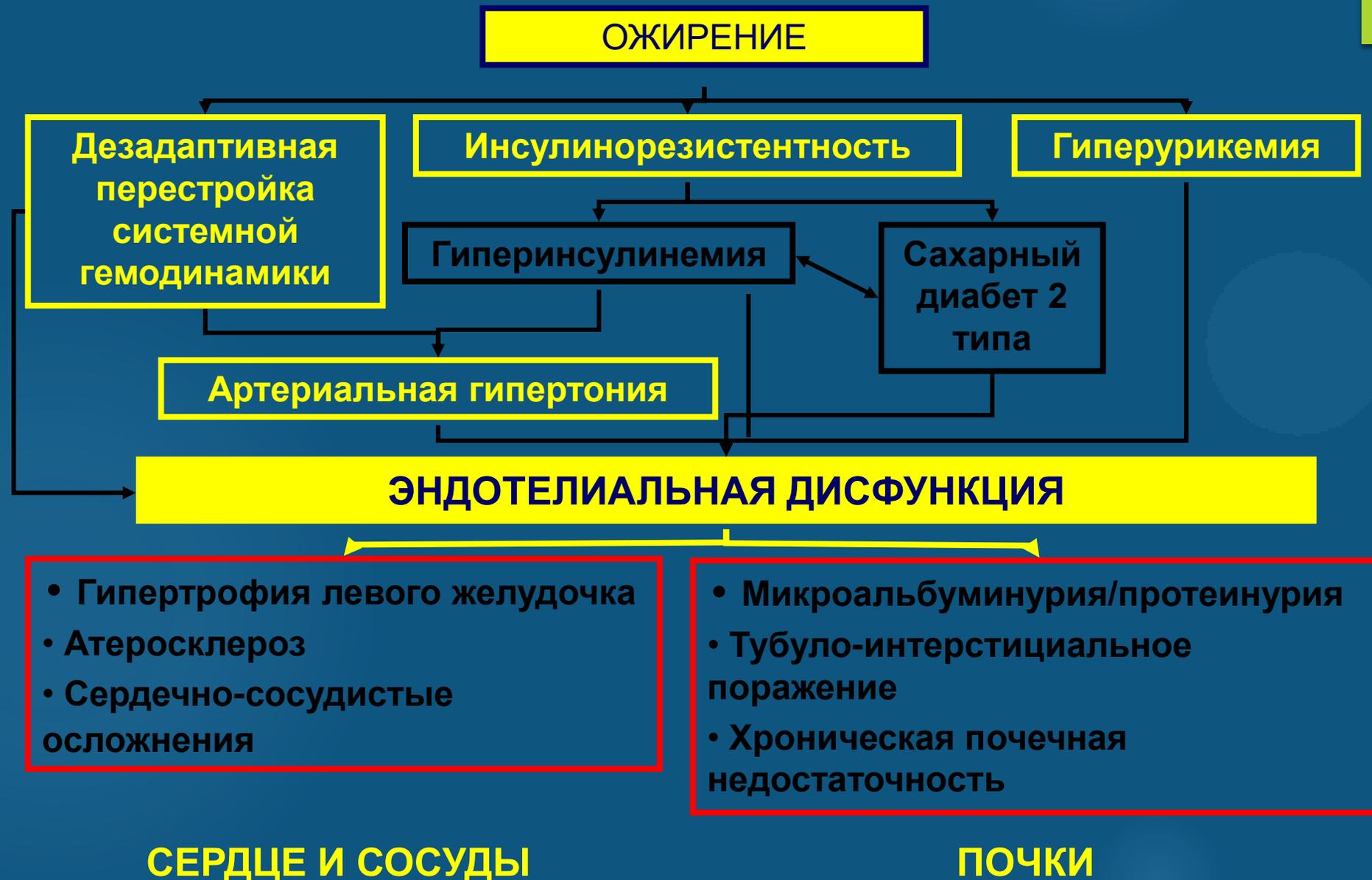
- ▶ Основную роль в формировании нарушений почечной гемодинамики играет **активация локально-почечной РАС**
- ▶ В ряде случаев без активации локально-почечной РАС общей фильтрующей поверхности недостаточно для поддержания нормальной функции почек. СКФ на момент исследования имеет максимально возможные значения
- ▶ Значения ИРПП ниже 0 после применения каптоприла свидетельствуют о **снижении или отсутствии резерва функционально-активной паренхимы почек**

## У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА и ОЖИРЕНИЕМ ... (последовательность событий)

- ▶ Общая площадь фильтрующей поверхности нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. Постепенно развивается состояние **относительной олиgoneфронии**
- ▶ Действие гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, направлено на формирование **гипертрофии клубочков** для поддержания депурационной функции почек (первоначально носит компенсаторный характер)
- ▶ Одновременно происходит подключение **почечного резерва** за счет функционально малоактивных нефронов
- ▶ Длительное влияние гормональных, метаболических и гемодинамических факторов при условии **относительной олиgoneфронии** ведет к развитию **гломерулосклероза** и **тубулоинтерстициального фиброза**



# КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОЖИРЕНИИ



# Роль сопутствующих обменных факторов в поражении почек при ожирении

- Избыток жировой ткани
- Артериальная гипертензия

• Гиперфльтрация

- Гипеурикемия

• Повреждение тубуло-интерстиция

- Гиперинсулинемия

• Дисфункция эндотелия  
• Активация факторов фиброгенеза

# ПОДХОДЫ К НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

## ПРЕПАРАТЫ, ОПТИМИЗИРУЮЩИЕ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

- Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II
- Статины
- Антагонисты эндотелина-1

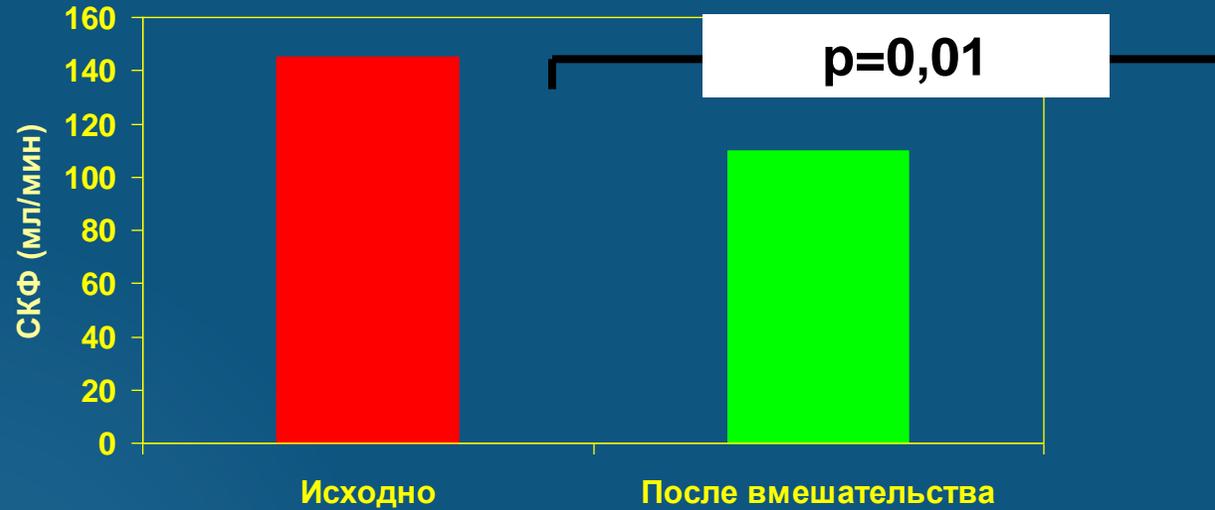
## КОРРЕКЦИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

- Сахароснижающие препараты (метформин)
- Инсулин-сенситайзеры (тиазолидиндионы)
- Устранение гиперурикемии (аллопуринол)

## НОРМАЛИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА

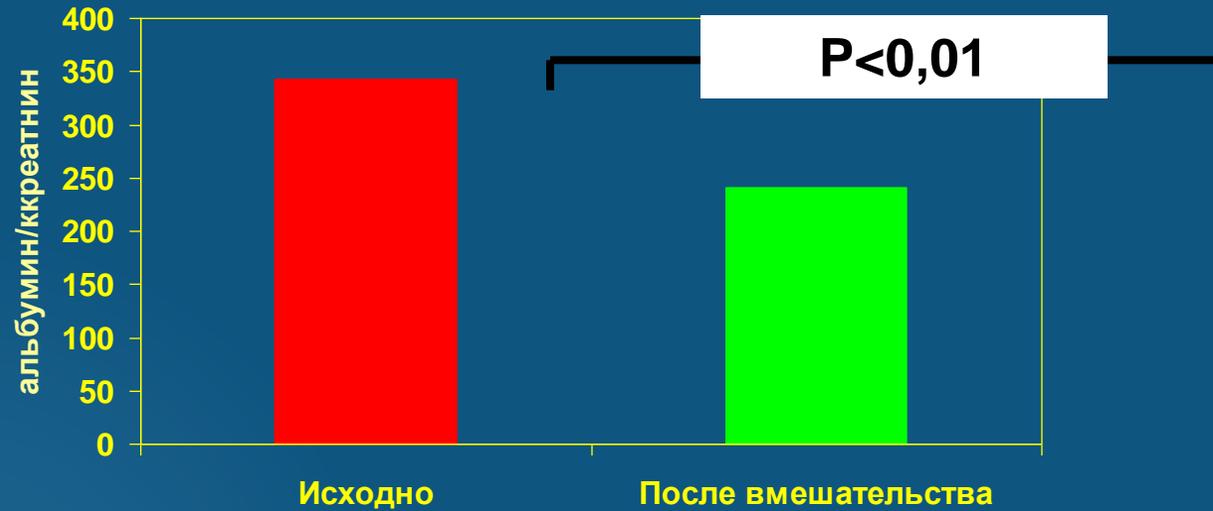
-

# ИЗМЕНЕНИЕ СКФ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ВСЛЕДСТВИЕ ГАСТРОПЛАСТИКИ



*Chagnac A.C., Weinstein T., Herman M. et al.  
J.Am.Soc.Nephrol. 2003; 14: 1480 - 1486*

# ИЗМЕНЕНИЕ АЛЬБУМИНУРИИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА ВСЛЕДСТВИЕ ГАСТРОПЛАСТИКИ



*Chagnac A.C., Weinstein T., Herman M. et al.  
J.Am.Soc.Nephrol. 2003; 14: 1480 - 1486*

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ Развитие нефропатии, ассоциированной с ожирением возможно и при отсутствии сопутствующих обменных нарушений
- Индукторы – медиаторы, продуцируемые адипоцитами
- Основные патогенетические механизмы развития – дисфункция эндотелия и истощение почечного функционального резерва (относительная олигонефрония)

# ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ НАРУШЕНИИ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ (ПОДАГРЕ)



# Подагра: определение

Системное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешними и/или внутренними, в том числе генетическими факторами.

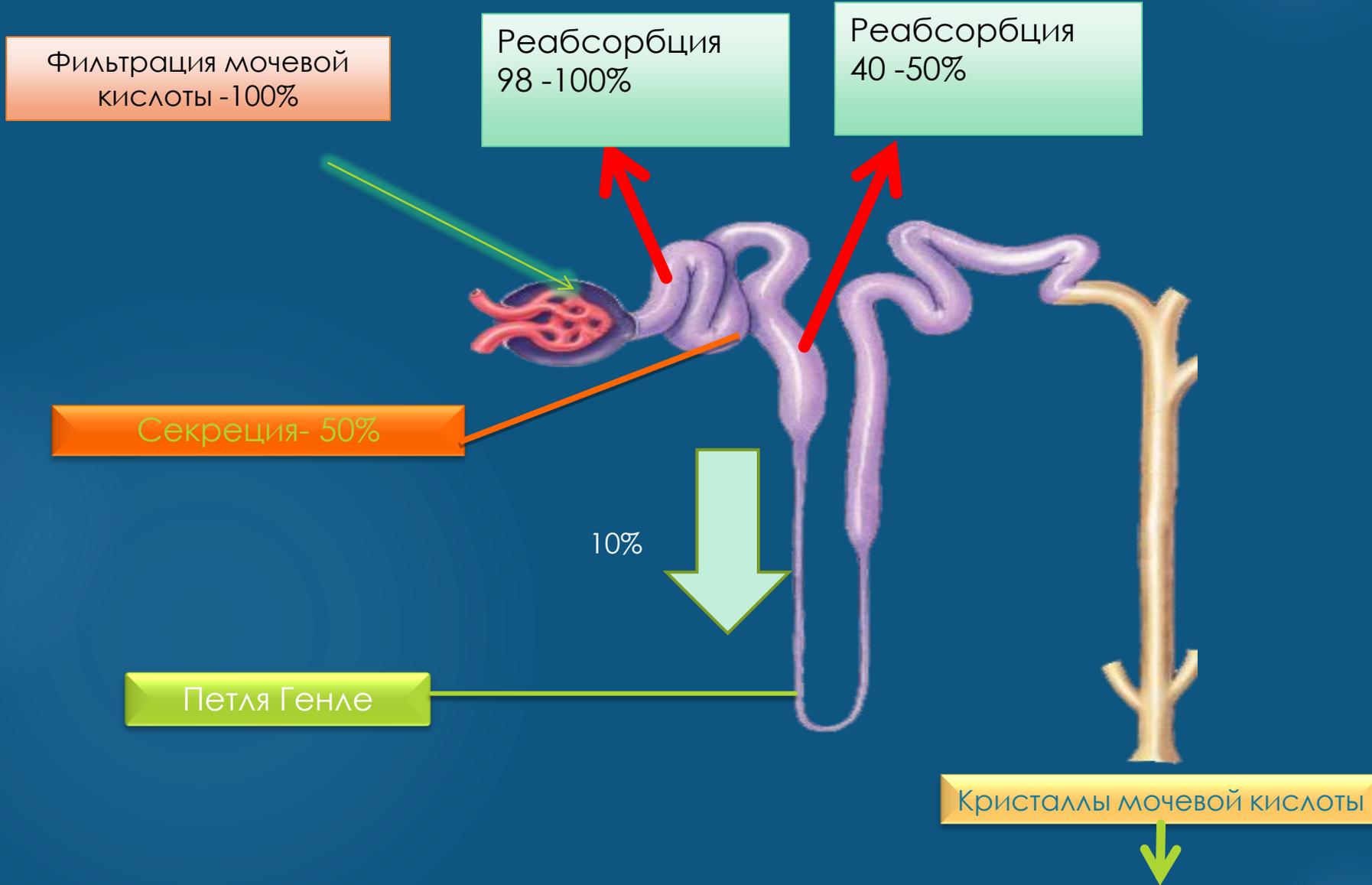




Уратная нефропатия (подагрическая почка) – это кристаллическое поражение почек, развивающееся при нарушении пуринового обмена



# ПОЧЕЧНЫЙ ТРАНСПОРТ УРАТОВ



# Транспортеры уратов

- ▶ **URATI** – органический анионный транспортер (SLC22A семьи).  
Находится в апикальной мембране проксимальных канальцев.  
**OATI** (SLC22Ab) и **OAT3** (SLC22A8)- способствуют выведению уратов с мочой
- ▶ **OAT4** (SLC22AII) – участвует в процессах реабсорбции уратов; его активность зависит от мочегонных препаратов (в частности от гидрохлортиазида)

Simkin PA, 2001, Hediger MA et al., 2005, Ichida K., et al., 2008

# Подагра

1. Первичная

2. Вторичная  
синдром другого заболевания

- пища, богатая пуриновыми основаниями
- злоупотребление алкоголем
- миелопролиферативные заболевания
- лимфопролиферативные заболевания
- гиперпаратиреоз
- злокачественные опухоли
- прием диуретиков
- прием салицилатов

# Механизмы гиперурикемии

Повышение образования мочевой кислоты  
(гиперпродукция) 10%

при увеличении образования эндогенных пуринов  
или избыточном поступлении экзогенных пуринов с пищей

Недостаточное выделение мочевой кислоты (гипоэкскреция)  
90%

нарушение выведения уратов почками

Сочетание обоих механизмов  
(смешанный тип гиперурикемии).

# Механизмы гиперурикемии

Повышение образования мочевой кислоты  
(гиперпродукция) 10%

при увеличении образования эндогенных пуринов  
или избыточном поступлении экзогенных пуринов с пищей

Недостаточное выделение мочевой кислоты (гипоэкскреция)  
90%

нарушение выведения уратов почками

Сочетание обоих механизмов  
(смешанный тип гиперурикемии).

# Причины гиперурикемии

- ▶ I. ПЕРВИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (90%)
  - ▶ А. Молекулярные дефекты (идиопатические) – избыточный синтез при нормальной экскреции
  - ▶ В. Специфический дефект ферментов: 5-PRPP, HGPRT

# Причины гиперурикемии

- ▶ II. ВТОРИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ (10%)
- ▶ А. Большая клеточная масса (Опухоли и химиотерапия и облучение)
- ▶ Дефект ферментов
- ▶ Гиперкатаболизм

# Причины гиперурикемии

## III. Почечные причины:

- ▶ потеря почечной массы (снижение экскреции)
- ▶ снижение тубулярной секреции
- ▶ увеличение реабсорбции

# Провоцирующие факторы

## ▶ *Алиментарные факторы:*

- переедание, злоупотребление алкоголем,
- гиперкатаболизм (недостаточное употребление белка (анорексия))
- недостаточное потребление жидкости (дети)

## ▶ *Токсические факторы:*

- (ртуть, свинец, кадмий)
- прием лекарственных препаратов (петлевые диуретики, анальгетики, в т.ч. аспирин)

# ВАРИАНТЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПОДАГРЕ

- ▶ Острая уратная обструкция
- ▶ Хроническая уратная нефропатия (тубулоинтерстициальный нефрит)
- ▶ Уратный нефролитиаз

# Стадии уратной нефропатии

- ▶ Гиперурикозурическая
- ▶ Гиперурикозурическая + гиперурикемия
- ▶ Гиперурикемическая

# Клинические проявления уратного ТИН

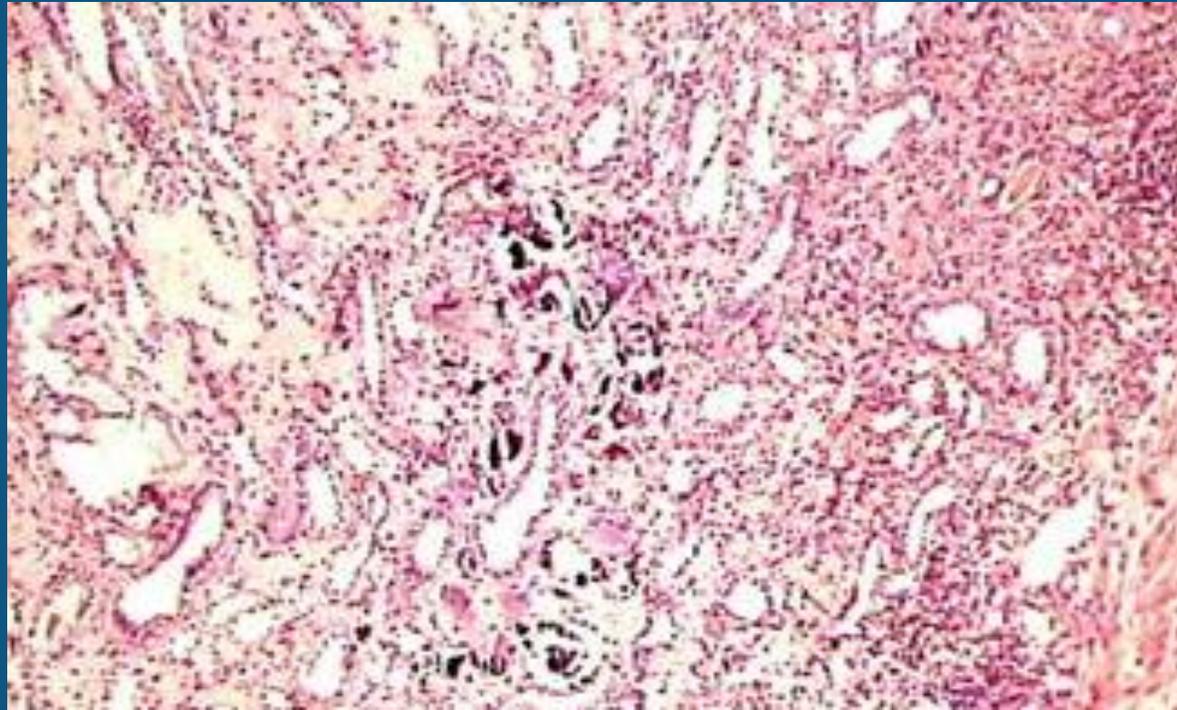
- ▶ Скудный мочевой синдром (небольшая протеинурия с цилиндрурией, микрогематурией и лейкоцитурией) + АГ
- ▶ Снижение концентрационной функции почек
- ▶ Снижение фильтрационной функции почек (азотемия)

# Варианты уратной нефропатии

- ▶ Острая мочекислая нефропатия (ОМН)
- ▶ Уратный нефролитиаз
- ▶ Хронический тубулоинтерстициальный нефрит
- ▶ Нефросклероз

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ

- ▶ Круглоклеточная инфильтрация интерстициальной ткани, ее фиброз, атрофия канальцев и сосудистый склероз
- ▶ Накопление кристаллов уратов в интерстиции, просвете дистальных канальцев или собирательных трубочек



# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ

- ▶ уратная обструкция внутриканальцевая



- ▶ Нефротоксическое действие мочевой кислоты
- ▶

# Клинические проявления на стадии гиперурикозурии

- ▶ Бессимптомная гиперурикозурия
  - ▶ Гиперурикозурическая нефропатия латентного течения:
    - ▶ Непостоянная уратная кристаллурия
    - ▶ Персистирующая микрогематурия
    - ▶ Редкие эпизоды ОМН в виде кратковременных дизурических проявлений – «бурая моча», АГ, ОПН
    - ▶ Повышение активности канальцевого фермента НАГ (N-ацетил -  $\beta$ -D-глюкозаминидаза)  $> 5$  ЕД/л
    - ▶ Микроальбуминурия  $> 30$  мг/сут
- Нефролитиз - «немые» камни

# Острая мочекислая блокада

Остро возникшее повышение мочево́й кислоты приводящее к выделению мочево́й кислоты в нерастворенной форме – кетоформе, что может вызвать окклюзию мочево́х путей и проявиться острым ухудшением функции почек с олиго- или анурией, резким и труднокупируемым подъемом АД.

При разрешении ОПН наблюдают полиурию, повышение экскреции мочево́й кислоты с мочой

# Уратный нефролитиаз

Уратный нефролитиаз встречается с частотой:

- от 5 -10% в европейской популяции и США
- в 40% и более – в странах с жарким климатом

Риск развития нефролитиаза достигает 50% при экскреции МК до уровня  $>1100$  мг/сут

Shekarriz B., Stoller M.L. J.Urol.-2002; 168:1307

# Уратный нефролитиаз (10-20%)

- ▶ Двустороннее поражение (как правило)
- ▶ Частые рецидивы камнеобразования (иногда коралловидным нефролитиазом)
- ▶ Чаще (чем при других видах МКБ) почечная колика, самостоятельное отхождение конкрементов
- ▶ Макрогематурия (в т.ч. безболевая)
- ▶ Бактериурия крайне редко
- ▶ Рентгенонегативность конкрементов
- ▶ Визуализируются УЗИ –исследованием

Пытель Ю.А., Уратный нефролитиаз, 1995

Для формирования кристаллов мочевой кислоты и последующего образования камня необходимо сочетание 3-х компонентов:

- кислой реакции мочи
- небольшого объема мочи
- высокой концентрации мочевой кислоты в моче

# Факторы, способствующие кристаллизации

- ▶ Употребление алкоголя
- ▶ Питание, богатое пуринами и жирами
- ▶ Голодание (или быстрая потеря веса)
- ▶ Эмоциональный стресс; травма
- ▶ Начало терапии (аллопуринол, урикозурические средства), повышающее уровень мочевой кислоты в крови ввиду мобилизации ее из депо
- ▶ Острые инфекции
- ▶ Хирургические вмешательства (особенно в первые несколько суток)
- ▶ Острая кровопотеря или переливание крови и др.

# Принципы диагностики уратного нефролитиаза

- ▶ УЗИ почек
- ▶ Отсутствие тени камня на обзорном снимке
- ▶ Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови
- ▶ Величина суточной экскреции мочевой кислоты с мочой
- ▶ pH мочи (постоянно кислая)



Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) –

форма поражения почек, вызываемая преципитацией кристаллов мочевой кислоты в просвете почечных канальцев и интерстициальной ткани почек с развитием воспаления.

# Ранние клинические проявления хронического уратного ТИН

- ▶ Изменения мочевого осадка (непостоянная микрогематурия, уратная кристаллурия, при присоединении инфекции -лейкоцитурия).
- ▶ Протеинурия (< 1 г/сут, чаще микроальбуминурия)
- ▶ Артериальная гипертензия (обычно контролируемая)
- ▶ Никтурия
- ▶ Снижение относительной плотности мочи
- ▶ Урикемия > 6,5 мг/дл
- ▶ Урикозурия > 700 мг/сут
- ▶ Эпизоды ОМН в анамнезе
- ▶ Двусторонние медулярные кисты (0,5-3 см) у 1/3

# Факторы риска развития ХПН при уратной нефропатии

- ▶ Стойкая артериальная гипертензия
- ▶ Протеинурия более 1 г/л
- ▶ Присоединение хронического пиелонефрита
- ▶ Старческий возраст больного подагрой

От клинической манифестации подагрической нефропатии до развития ХПН проходит в среднем 12 лет

# Лекарственные препараты для коррекции уратного дисметаболизма.

- I. Лечение острых приступов подагры:
  - Ингибиторы ИЛ-1: Rilonacept (Araclyst), Canakinumab (Ilaris® )
- II. Снижение уровня МК путем уменьшения ее продукции:
  - Фебуксостат (Аденурик) - селективный ингибитор ксантиноксидазы
- III. Снижение урикемии путем увеличения клиренса МК:
  - Lesinurad – ингибитор URAT-1 транспортной системы
  - Arhalofenate - ингибитор URAT-1 транспортной системы + увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину. Преимущества: использование в лечение СД 2 типа и гиперурикемии, хорошая переносимость. Использование у пациентов с средней степенью снижения СКФ.