

ВЫЯВЛЕНИЕ РАННИХ НАРУШЕНИЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ

Мамадиёрова Машхура Акбаровна

Самаркандский Государственный Медицинский Университет, Республика
Узбекистан, г.Самарканд

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11164508>

Аннотация: Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остаётся одной из наиболее актуальных медицинских и социально-экономических проблем, несмотря на значительный прогресс в лечении, так как прогноз этих больных остаётся неблагоприятным. Интенсивное изучение взаимосвязь между патологией сердечно-сосудистой системы и почками, привело к созданию концепции кардиоренального синдрома.

Ключевые слова: ХСН, ХБП, ССО, СКФ.

“IDENTIFICATION OF EARLY DISORDERS OF GLOMERULAR FILTRATION RATE IN PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE DEPENDING ON THE DEGREE OF OBESITY”

Abstract: Chronic heart failure (CHF) remains one of the most pressing medical and socio-economic problems, despite significant progress in treatment, since the prognosis of these patients remains unfavorable. Intensive study of the relationship between the pathology of the cardiovascular system and the kidneys led to the creation of the concept of cardiorenal syndrome.

Keywords: CHF, CKD, CVS, GFR.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ в 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из них свыше 650 миллионов страдали ожирением (ВОЗ 2021). Поэтому ожирение можно считать новой неинфекционной «эпидемией» нашего времени.

Адипокины – гормоны жировой ткани, которые являются разновидностью цитокинов и выделяются адипоцитами. К адипокинам относятся: IL-6 – интерлейкин-6; TNF α -фактор некроза опухоли, лептин. Установлено, что именно абдоминальный тип ожирения и увеличенная масса жировой ткани приводит к повышению потребности организма в инсулине, что способствует развитию гиперинсулинемии и других признаков метаболического синдрома [1,2]. Андроидное ожирение сочетается с увеличением содержания в плазме жирных кислот, что дополнительно усиливает синтез липопротеинов очень низкой плотности и снижает чувствительность к инсулину периферических тканей. Развитие резистентности к инсулину приводит к снижению потребления глюкозы, увеличению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на клетки островков Лангерганса поджелудочной железы.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инсулинорезистентность-ключевой патогенетический фактор метаболического синдрома, представляет собой комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развивающихся на фоне избыточной массы тела. Также инсулинорезистентность имеет эндокринологический аспект как ранняя обратимая стадия СД 2 типа. Развитие инсулинорезистентности приводит к ряду негативных патофизиологических системных реакций, которые способны инициировать механизмы дестабилизации клеток и тканей

внутренних органов, включая почки, вызывая в них анатомо-функциональные нарушения [3].

Лечение ХБП, связанной с ожирением, все еще находится в зачаточном состоянии, и научно обоснованные рекомендации еще не разработаны [4]. Для улучшения лечения ХБП, связанной с ожирением, срочно необходимы улучшения в стратификации риска и протоколах управления. Хотя диабет и гипертония вносят значительный вклад в развитие ХБП, связанной с ожирением, исследования последних десятилетий показали, что адипоциты являются мощными эндокринными клетками, высвобождающими адипокины, которые оказывают прямое патологическое воздействие на почки [5]. Адипокины также косвенно повреждают почки, способствуя развитию резистентности к инсулину и гипертонии [6].

Хроническое слабовыраженное воспаление является биологическим признаком старения и называется воспалением [7]. Ожирение способствует воспалению, что объясняет, почему у людей с ожирением преждевременно развиваются возрастные хронические заболевания [8,9]. И наоборот, ограничение образования жира или стимулирование истощения жировой ткани продлевает здоровье и продолжительность жизни [10]. И ожирение, и старение нарушают адипогенез — процесс, посредством которого предшественники адипоцитов дифференцируются в функциональные, инсулин-чувствительные адипоциты [11]. Следовательно, жировая ткань не может буферизировать циркулирующие липиды, которые затем эктопически откладываются в других органах, таких как печень, скелетные мышцы и почки, вызывая липотоксичность. Липотоксичность нарушает передачу сигналов инсулина в почках, печени и скелетных мышцах, вызывая резистентность к инсулину [12].

Отдельные адипоциты гипертрофируются в ответ на нарушение адипогенеза [13]. Гипертрофические адипоциты способствуют воспалению жировой ткани, продуцируя фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6) [14]. Эти провоспалительные цитокины имеют решающее значение для возникновения резистентности к инсулину; мыши, у которых отсутствует TNF- α , имеют более низкий уровень циркулирующих свободных жирных кислот и защищены от резистентности к инсулину [15].

Инсулинорезистентность считается самым ярким проявлением нарушений углеводного обмена и обычно развивается на ранних стадиях СД 2 типа. Это служит особым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и является важным терапевтическим моментом их лечения. Инсулинорезистентность при заболеваниях почек развивается вследствие метаболического синдрома. Уровень инсулина в крови может ошибочно указывать на степень инсулинорезистентности, так как нарушения функции почек и печени влияют на метаболизм инсулина. Инсулинорезистентность является важной терапевтической мишенью при ХБП. Почки являются непосредственной целью повреждающего действия всех компонентов так называемого «смертельного квартета», включая инсулинорезистентность. При этом очень часто повреждаются и кардиомиоциты, поэтому следует говорить и о кардио-ренальном синдроме [16].

Секреция адипонектина снижается при ожирении, что способствует развитию хронических осложнений, связанных с ожирением. Разработка животных моделей адипонектина-КО позволила установить причинно-следственные связи между дефицитом адипонектина и некоторыми аспектами метаболического синдрома. Уровень адипонектина в сыворотке ниже у пациентов с ожирением по сравнению с худыми людьми.

Несмотря на многочисленные ренопротективные эффекты адипонектина, уровни адипонектина парадоксально повышаются при ХБП и положительно коррелируют с альбуминурией, стадией ХБП и смертностью, независимо от индекса массы тела (ИМТ) [17,18]. Адипонектин также предсказывает неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ХБП [19]. В отличие от лептина, более высокие уровни адипонектина при ХБП нельзя объяснить просто снижением почечного клиренса, поскольку печень выводит высокомолекулярную форму адипонектина [1]. Таким образом, вопрос о том, почему уровень адипонектина повышен при ХБП и является предиктором тяжести заболевания, остается открытым.

Многочисленные исследования продемонстрировали существование жирово-почечной оси, при которой цитокины и адипокины, образующиеся при ожирении, повреждают почки, а метаболическая дисрегуляция, связанная с ХБП, ускоряет старение и дисфункцию жировой ткани. На эту ось влияют стареющие клетки и наличие апноэ во сне, которые могут усиливать воспаление при ожирении и ХБП. Дисбиоз кишечного микробиома является еще одним путем, который следует учитывать при ожирении и ХБП [2, 4, 11].

Хроническая болезнь почек (ХБП) является причиной значительной заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение во всем мире. Ожирение является значимым фактором риска развития ХБП, что частично объясняется высокой распространенностью сахарного диабета и гипертонии у пациентов с ожирением. Однако адипоциты также обладают мощными эндокринными функциями, секретируя множество цитокинов и адипокинов, которые способствуют резистентности к инсулину и вызывают хроническое воспалительное состояние низкой степени тяжести, тем самым повреждая почки. Развитие ХБП само по себе связано с различными метаболическими изменениями, которые усугубляют дисфункцию жировой ткани и резистентность к инсулину. Эта жирово-почечная ось находится в центре внимания текущих исследований, учитывая рост заболеваемости ХБП и ожирения. Клеточное старение является биологическим признаком старения, а возраст является еще одним значимым фактором риска ожирения и ХБП. Повышенное содержание стареющих клеток в жировой ткани предсказывает почечную дисфункцию на животных моделях, а сенотерапия может облегчить эти фенотипы. В этом обзоре мы обсуждаем прямые механизмы, с помощью которых жировая ткань способствует развитию ХБП, подчеркивая потенциальную клиническую важность таких путей в улучшении лечения ХБП.

В последнее время изучается возможность использования для оценки сердечно-сосудистых исходов при ХБП одного из почечных биомаркеров - цистатина С. Цистатин С принадлежит к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, в постоянной концентрации экспрессируется во всех ядродержащих клетках организма, участвует в процессах вне- и внутриклеточного протеолиза, предупреждая его избыточную активацию под воздействием протеаз. Его уровень не зависит от пола, возраста и мышечной массы и рассматривается как более ранний, чем уровень креатинина, маркер нарушения функции почек.

В настоящее время в отдельных исследованиях показано, что уровень цистатина С коррелирует с повышением уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($r=0,57$; $p<0,0001$), диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($r=0,34$; $p<0,001$) и систолической дисфункцией миокарда правого

желудочка ($r=0,30$; $p<0,001$) и расценивается как биомаркер повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от наличия ХБП. Однако в современной литературе крайне мало данных о возможности использования цистатина С как маркера повреждения миокарда у пациентов с ХБП.

Цель исследования: Оценка функционального состояния почек в зависимости от уровня клубочковой фильтрации на фоне различной степени ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 100 пациента с избыточным весом и ожирением в возрасте от 25 до 44 лет. Из них мужчины 68 и женщины 32. Средний возраст обследуемых пациентов – $52,3 \pm 5,2$ года.

Все пациенты осмотрены в СФ РСН-ПМЦ. Пациенты разделены на группы в зависимости от ИМТ: 1-я группа (контрольная) – пациенты с нормальной ИМТ ($n = 20$), 2-я – пациенты с избыточным весом ($n = 40$), 3-я – пациенты с ожирением ($n = 40$).

Критериями исключения являлись острый инфаркт миокарда (последних 3 мес), острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН III–IV степени по классификации NYHA, заболевания печени в стадии декомпенсации, онкологические заболевания.

Для диагностики ожирения мы применяли биоимпедансметрию. По показателю ИМТ определяли степень ожирения согласно Критериям ВОЗ 1997г. Из инструментальных исследований больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек. Лабораторные анализы будут включать: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (С-цистеин, С-пептид, гликированный гемоглобин, СРБ, мочевая кислота). О функциональном состоянии почек судили по СКФ, для расчета которой использовали формулы: Cockcroft–Gault (мл/мин). Стадию ХБП определяли согласно рекомендациям Национального фонда почки (National Kidney Foundation KDOQI) [18].

Систематизация и статистическая обработка данных проводились с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Использовались методы: описательная статистика, сравнение средних величин с расчетом t-критерия Стьюдента и оценкой его значимости (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Характеристика по группам наблюдения представлена в табл. 1.

Группа наблюдения	Возраст	ИМТ кг/м ²	ОТ, см	ОБ, см
Основная группа	$36,5 \pm 6,3$	$33,2 \pm 4,3$	$93,1 \pm 1,03$	$91,1 \pm 1,91$
Сравнительная группа	$33,7 \pm 6,4$	$37,1 \pm 4,6$	$106,8 \pm 1,35$	$97 \pm 1,65$
Контрольная группа	$35,6 \pm 5,9$	$21,4 \pm 4,5$	$87,2 \pm 1,49$	$79,2 \pm 1,39$

При анализе средних показателей СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft–Gault, во всех группах наблюдения выявлена повышенная СКФ (табл. 2).

Группа наблюдения	СКФ по Cockcroft Gault (мл/мин)	p
Основная группа	$83,6 \pm 1,4$	0,001
Сравнительная группа	$89,4 \pm 1,1$	0,001
Контрольная группа	$76,1 \pm 1,4$	0,001

Отмечено, что средняя СКФ растет вместе с ИМТ: при избыточном весе средняя СКФ составила 93 мл/мин, при ожирении I степени – 103 мл/мин, II степени – 109 мл/мин, III степени – 129 мл/мин. При статистической обработке выявлена высокая степень значимости ($p < 0,001$).

В контрольной группе средняя СКФ составила 83 мл/мин. На основании проведенных расчетов СКФ по формуле Cockcroft–Gault можно утверждать, что для пациентов с ожирением характерна высокая СКФ, имеется прямая корреляционная зависимость: СКФ растет вместе с ИМТ, коэффициент корреляции – 0,35 ($p < 0,001$).

При сравнении результатов распределения по стадиям хронического заболевания почек при СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft–Gault (мл/мин), в разных группах наблюдения характерно преобладание пациентов с высокой СКФ. Число таких пациентов растет с увеличением ИМТ: в группе с избыточной массой тела – у 52 %, при ожирении I степени – у 69,8 %, II – у 70,5 %, III – у 90,9 % человек выявлена ГФ. В контрольной группе ускоренная фильтрация определялась лишь у 24,9 %.

Следовательно, при распределении по стадиям ХБП в соответствии с СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft–Gault, выявлена обратная корреляционная зависимость между ИМТ и стадией ХБП: чем выше ИМТ, тем ниже стадия ХБП, коэффициент корреляции – 0,26 ($p < 0,001$).

Согласно результатам расчета СКФ по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²), число пациентов III стадии ХБП, имеющих среднюю степень снижения СКФ, увеличивается с 12 % при избыточном весе до 27,4 % при ожирении II степени и до 23,4 % при ожирении III степени (в среднем у каждого 5-го пациента).

Выявлена группа пациентов с IV стадией ХБП – 2,1 % пациентов с ожирением III степени.

Следовательно, расчет СКФ по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²) позволил выделить группу пациентов с выраженной и средней степенью снижения СКФ.

В среднем среднюю степень снижения СКФ имеет каждый 5-й пациент с ожирением, а при ожирении III степени – каждый 4-й ($p < 0,001$). Выявлена значимая корреляционная связь между ИМТ и СКФ: чем выше ИМТ, тем выше стадия ХБП, коэффициент корреляции 0,15, $p < 0,001$.

Ожирение является важным фактором риска развития протеинурии и терминальной стадии болезни почек в общей популяции. Это нашло подтверждение в ранее проведенных эпидемиологических исследованиях – Current Opinion in Nephrology & Hypertension [2] выявлено, что вероятность снижения СКФ в 1,3 раза возрастает с увеличением ИМТ на 10 % [3–4].

По нашим данным, в среднем при ожирении у 23 % пациентов имеется умеренное снижение СКФ < 60 (мл/мин/1,73 м²), что в 4,8, а при морбидном ожирении в 5 раз превышает число пациентов контрольной группы и в 1,8 раз выше, чем в общей популяции.

Выявлена обратная корреляционная связь между ИМТ и СКФ: чем выше ИМТ, тем ниже СКФ, коэффициент корреляции – 0,15, $p < 0,05$.

Согласно данным нашего исследования, поражение почек происходит одновременно с развитием ожирения: I стадию ХБП имеют 15,4 % пациентов с ожирением, II стадию – 61 %, III – 30,5 %, IV – 0,9 % (при морбидном ожирении – 2,1 %). В контрольной группе – 26,0, 69,4, 4,7 и 0 % соответственно. Следовательно, распространенность снижения СКФ ($<$

60 мл/мин/1,73 м²) при ожирении превышает показатели контрольной группы в 6,5 раз и общие показатели для популяции в 6,8 раз.

Распространенность тяжелого поражения почек, соответствующего IV стадии ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с ожирением в 4,5 раза выше, чем в популяции (в контрольной группе пациентов с IV стадией ХБП не выявлено).

Средняя СКФ, рассчитанная по формуле Cockcroft–Gault, растет вместе с ИМТ (105,1, 110,8, 135,6 мл/мин – соответственно I, II и III степени ожирения). В контрольной группе СКФ – 82,5 мл/мин. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ИМТ и СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft–Gault, $r = 0,35$, $p < 0,001$.

ВЫВОД

Для пациентов с ожирением при расчете СКФ по формуле Cockcroft–Gault характерна высокая СКФ. Выявлена прямая корреляционная зависимость между ИМТ и СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft–Gault, коэффициент корреляции 0,35, $p < 0,05$.

Литературы.

1. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2016) 4(11):913–21.
2. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* (2021) 398(10295):143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
3. Шилов Е.М. и др. Новые подходы к лечению больных хронической болезнью почек и метаболическим синдромом // Клиническая нефрология. 2012. № 2. С. 72–76.)
4. Friedman AN, Kaplan LM, le Roux CW, Schauer PR. Management of obesity in adults with CKD. *J Am Soc Nephrology* (2021) 32(4):777–90. doi: 10.1681/ASN.2020101472
5. Tesouro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic kidney disease, obesity, and hypertension: the role of leptin and adiponectin. *Int J Hypertens* (2012) 2012:943605. doi: 10.1155/2012/943605
6. Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longevity Healthspan* (2013) 2(1):8. doi: 10.1186/2046-2395-2-8
7. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* (1995) 122(7):481–6. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001
8. Ahima RS. Connecting obesity, aging and diabetes. *Nat Med* (2009) 15(9):996–7. doi: 10.1038/nm0909-996
9. Tchkonja T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, Van Deursen J, Lustgarten J, Scrable H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell* (2010) 9(5):667–84. doi: 10.1111/j.1474-9726.2010.00608.x
10. Robbins PD, Jurk D, Khosla S, Kirkland JL, LeBrasseur NK, Miller JD, et al. Senolytic drugs: Reducing senescent cell viability to extend health span. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* (2021) 61:779–803. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-050120-105018
11. Lair B, Laurens C, Van Den Bosch B, Moro C. Novel insights and mechanisms of lipotoxicity-driven insulin resistance. *Int J Mol Sci [Internet]* (2020) 21(17). doi: 10.3390/ijms21176358

12. Palmer AK, Tchkonian T, Kirkland JL. Targeting cellular senescence in metabolic disease. *Mol Metab* (2022) 66:101601. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101601
13. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and obesity. *Current Directions in Autoimmunity* (2010) 11:145–156. doi: 10.1159/000289203
14. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* (1997) 389(6651):610–4. doi: 10.1038/39335
15. Lim CC, Teo BW, Tai ES, Lim SC, Chan CM, Sethi S, et al. Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults. *PloS One* (2015) 10(3):e0122009. doi: 10.1371/journal.pone.0122009
16. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M, et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrology* (2006) 17(9):2599. doi: 10.1681/ASN.2006040331\ [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
17. Porrini E., Bayes B., Diaz Juan M. et al. Hyperinsulinemia and hyperfiltration in renal transplantation // *Transplantation*. 2009. Vol. 87. № 2. P. 274–279.
18. Suh SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Lee J, Oh YK, et al. Association of high serum adiponectin level with adverse cardiovascular outcomes and progression of coronary artery calcification in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Front Cardiovasc Med* (2021) 8:789488. doi: 10.3389/fcvm.2021.789488\ [PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)
19. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes* (2009) 58(9):1961–70. doi: 10.2337/db08-1750
20. Агабабян Ирина Рубеновна and Юсупова Зумрад Кадамбоевна. Сурункали буйрак етишмовчилиги билан боғлиқ сурункали юрак етишмовчилигининг клиник хусусиятлари. *Журнал Проблемы биологии и медицины*. 2022. № 6 (140)(декабрь. 2022), 26–30.