

Статья поступила в редакцию 2.03.2018 г.

Шишкова Ю.Н., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Казакова Л.М.
*Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия*

МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ожирение и метаболический синдром влияют на функциональное состояние систем организма, приводят к прогрессирующему повреждению почек и являются факторами развития хронической болезни почек. Формирование поражения почек при ожирении связано с нарушением продукции адипокинов, активацией ренин-ангиотензиновой системы, хро-

ническим воспалением, дислипидемией, нарушением почечной гемодинамики, уменьшением количества нефронов относительно массы тела. Длительное воздействие данных факторов ведет к развитию гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности. Выявление ранних признаков и биомаркеров поражения почек у детей является необходимым условием для профилактики развития и прогрессирования ренального поражения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболический синдром; почки; хроническая болезнь почек; дети.

Shishkova Y.N., Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Kazakova L.M.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

MECHANISMS OF THE KIDNEY DAMAGE IN CASE OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROME (REVIEW)

Obesity and metabolic syndrome influence the functions of body's systems, provoke a progressive kidney damage and are development factors of chronic nephron number in reference to body mass. A long-term impact of these factors leads to glomerulosclerosis and chronic renal failure development. The detection of kidney disease. The kidney damage in case of obesity is related to the adipokine production failure, activation of the renin-angiotensin system, chronic inflammation, dyslipidemia, violation of kidney hemodynamics, reduction of early signs and biomarkers of the kidney damage at children is a necessary condition for prevention of the renal failure development.

KEY WORDS: obesity; metabolic syndrome; nephropathy; chronic kidney disease; children.

Ожирение и метаболический синдром являются серьезной медико-социальной проблемой современного общества и, по экспертным оценкам, приводят к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [1, 2]. Помимо традиционных осложнений ожирения (артериальная гипертензия, нарушения толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца), опасными и неизбежными его спутниками являются артрозы, подагра, желчекаменная болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, увеличение частоты онкологических заболеваний, а также развитие хронической болезни почек (ХБП) и хронической почечной недостаточности [3-6].

По данным ВОЗ (2016), 39 % людей в возрасте старше 18 лет имеют избыточный вес (38 % мужчин и 40 % женщин), а 13 % населения (11 % мужчин и 13 % женщин) – ожирение [7]. По результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), включающих 11 регионов Российской Федерации, в том числе г. Кемерово, с участием 25224 человек в возрасте 25-64 года, распространенность ожирения в популяции составила 29,7 % [8], при этом в Кемеровской области избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м² и > 30 кг/м², соответственно) в совокупности были отмечены у 88,2 % [9].

Детское ожирение также принимает эпидемические масштабы. Статистические результаты ВОЗ в 2016 г. свидетельствовали, что избыточную массу тела и ожирение имели 41 млн. детей до 5 лет и 340 млн. детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет [7]. По данным отечественных исследователей, распространенность избыточной массы тела у детей и подрост-

тков в разных регионах России составляет 11,5-28,9 %, а ожирения – 2,2-9,1 % [10].

Почки, как и сердечно-сосудистая система, одни из первых и главных органов-мишеней, наиболее уязвимых при ожирении, т.к. одни из первых берут на себя функцию коррекции метаболизма при нарастающем избытке жира в организме [11]. Поэтому пациентов, имеющих избыточное жиротложение, необходимо рассматривать как группу с очень высоким риском развития ХБП.

По данным Фрамингемского исследования, с 1988 по 2004 годы прирост пациентов с поражением почек вследствие ожирения увеличился в среднем на 50 % в каждой стадии ХБП параллельно с ростом ожирения [12]. В настоящее время введена новая нозологическая единица – гломерулопатия, связанная с ожирением (ГПО) [obesity-related nephropathy], которая признана и в терапевтической, и в педиатрической нефрологии [13].

Ряд популяционных исследований доказывают значение ожирения в качестве фактора риска стойкого ухудшения почечной функции у лиц, исходно не страдающих хроническими болезнями почек. Скрининговое исследование 100000 человек из общей популяции, проводимое в Японии (остров Окинава), установило возрастание частоты терминальной почечной недостаточности на 30 % по мере увеличения индекса массы тела [14]. В других исследованиях также удалось доказать, что вероятность появления протеинурии и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин значительно возрастает при наличии ожирения [15]. Согласно данным популяционного регистра NHANES II, морбидное ожирение (ИМТ $> 35,5$ кг/м²) сопряжено с увеличением относительного риска терминальной почечной недостаточности в 2,3 раза по отношению к лицам с нормальной массой тела [16].

По данным Национального исследования здоровья и питания (Third National Health and Nutrition Examination Survey), у американцев с метаболическим синдромом риск развития ХБП был выше в 2,6 раза [17], а в китайской популяции среди лиц 35-74 лет с метаболическим синдромом этот риск был выше в 1,6 раза [18]. Кроме того, по результатам проспек-

Корреспонденцию адресовать:

ШИШКОВА Юлия Николаевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: +7 (3842) 39-64-35.
E-mail: krapno@mail.ru

тивного популяционного исследования, проведенного в Иране, окружность талии является независимым и доминирующим по отношению к индексу массы тела фактором риска развития ХБП [19], что доказывает более высокую значимость именно висцеро-абдоминального ожирения в развитии ХБП. По данным Kang S.H. et al. (2015), увеличение площади висцерального жира (по данным оценки методом биоимпеданса) в популяции 22480 пациентов старше 18 лет сопровождается увеличением частоты встречаемости ХБП с 6,9 % до 13,9 % и 25,2 % ($p < 0,001$) по мере увеличения содержания жировой ткани (низкое, среднее, высокое, соответственно) [20]. Таким образом, очевидно, что не только ожирение, но и другие сопряженные с ним клинико-метаболические нарушения (артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность), предрасполагают к формированию ХБП. Данных о распространенности поражения почек у детей и подростков с избыточным висцеро-абдоминальным жиротложением и метаболическим синдромом в доступной литературе не найдено.

Необходимо также отметить отрицательное воздействие ожирения на формирование нефролитиаза и злокачественных образований почки. В популяционном исследовании, проведенном среди жителей Великобритании, увеличение индекса массы тела на $5 \text{ кг}/\text{м}^2$ было ассоциировано с повышением риска рака почки на 25 % [21].

При ожирении не идентифицирован строго специфичный клинико-морфологический вариант поражения почек, но, согласно результатам исследования, наиболее частыми проявлениями нефропатии при ожирении у взрослых являются микроальбуминурия, протеинурия, гиперфльтрация и реже — снижение фильтрационной функции почек [22]. Протеинурия при ожирении обычно умеренная, редко может достигать нефротического уровня [23]. Характерной особенностью начального поражения почек в условиях избыточного жиротложения является клубочковая гиперфльтрация [22]. Оценка фильтрационной функции почек у лиц с избыточной массой тела осложняется тем, что их площадь поверхности тела не соответствует стандартным показателям, в результате при определении расчетными методами значения СКФ занижаются или завышаются. Ряд авторов у данной категории пациентов при определении СКФ рекомендуют использовать расчетную «тошную» массу тела (т.е. массу тела с вычетом жировой ткани) [24].

В педиатрической практике исследования в данном направлении единичные и не отражают четких рекомендаций по мониторингованию СКФ у детей с из-

быточным жиротложением. Для расчета СКФ в настоящее время используют несколько формул: СКД-ЕРІ, Кокрофта-Голта, MDRD, Шварца и Коунахана (две последние рекомендованы для расчета СКФ у детей и подростков). В формулах, применяемых для расчета СКФ в детском возрасте, оценивается рост ребенка как величина изменчивая и отражающая изменения в его физическом развитии. По данным Л.Р. Гайсиной (2013), изменениям СКФ в динамике у детей и подростков на фоне избыточной массы тела соответствует СКФ, рассчитанный с помощью формулы Кокрофта-Голта, т.к. данные литературы указывают на увеличение СКФ с повышением индекса массы тела независимо от возраста. Возможной причиной получения более точных расчетов СКФ по формуле Кокрофта-Голта при наличии избыточного жиротложения является то, что данная формула учитывает массу тела пациента, а в формулах Шварца и Коунахана, рекомендуемых для использования в педиатрической практике, используется только рост ребенка [25].

Характерными морфологическими изменениями при нефропатии, связанной с ожирением, являются увеличение объема клубочков (гломеруломегалия) и фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [22, 23]. Гломеруломегалия — первичный гистопатологический признак, отличающий гломерулопатию ожирения от первичного ФСГС [26]. Утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое ранее считалось начальным и ранним проявлением гипергликемии, диабетической нефропатии и нефросклероза, связанного с эссенциальной артериальной гипертензией, выявляют при биопсии и у пациентов с гломерулопатией ожирения при нормальном уровне гликемии. При этом толщина гломерулярной базальной мембраны прямо коррелирует с уровнем холестерина и триглицеридов [27]. Клинические особенности ФСГС при ожирении были детально изучены М. Praga и соавт. (2001) и включали отсутствие признаков нефротического синдрома (отеки, гипоальбуминемия) даже при очень высокой экскреции белка с мочой, а также медленное прогрессирование почечной недостаточности [28].

Формирование почечного поражения при ожирении реализуется несколькими путями (Федорова Е.Ю., 2005) [29]:

- ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани;
- влияние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии;
- нарушение системной и почечной гемодинамики;

Сведения об авторах:

ШИШКОВА Юлия Николаевна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: krapno@mail.ru

МИНЯЙЛОВА Наталья Николаевна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: mnn1911@mail.ru

РОВДА Юрий Иванович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

КАЗАКОВА Любовь Михайловна, доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный редактор журнала «Мать и Дитя в Кузбассе», г. Кемерово, Россия.

- роль относительной олигонефронии с формированием внутривисцеральной гипертензии.

Структурно-функциональные изменения в почках при ожирении связывают, в первую очередь, с высокой метаболической активностью висцеральной жировой ткани. Висцеральная жировая ткань синтезирует большое количество гормонов и биологически активных веществ — адипоцитокинов, обладающих эндокринным, паракринным, аутокринным и провоспалительным действием [29]. В результате воздействия адипоцитокинов запускается ряд патологических процессов: воспаление, оксидативный стресс, нарушение метаболизма липидов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличение продукции инсулина и формирование инсулинорезистентности [6]. Одним из главных механизмов поражения почек, индуцируемого адипокинами, является общая дисфункция эндотелиоцитов почечных клубочков [30]. Среди адипоцитокинов, являющихся связующими звеньями между ожирением, артериальной гипертензией, инсулинорезистентностью, воспалительными реакциями и поражением почек, важнейшая роль отводится лептину, адипонектину, резистину, висфатину [6, 11].

Лептин — гормон жировой ткани, регулирующий пищевое поведение и участвующий в формировании чувства насыщения. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Установлено, что у больных с ХБП 3-5 стадии уровень лептина прямо сопряжен с индексом массы тела [31]. Предполагают, что лептин оказывает прямое повреждающее действие на структуру и функцию почек. Рецепторы к лептину расположены в клетках канальцевого эпителия. При ожирении лептин индуцирует продукцию коллагена 1 типа мезангиальными клетками и стимулирует пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [32]. Гиперлептинемия также активирует пролиферацию мезангиоцитов, что увеличивает продукцию ими медиаторов фиброгенеза, обладает антинатрийуритическим действием и усиливает инсулинорезистентность [33]. По результатам собственных исследований, среди детей и подростков с избыточным жиротложением лептинорезистентность наблюдается в 53 % случаев, при этом выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между уровнем лептина и индексом массы тела, окружностью талии (ОТ) и окружностью бедра (ОБ). При этом при висцеральном жиротложении получены корреляционные связи гиперлепти-

немии с индексом ОТ/ОБ, с уровнем систолического и диастолического артериального давления, тощачковой гликемией и гиперурикемией [34].

В настоящее время опубликованы результаты ряда клинических и экспериментальных исследований, доказывающих роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек, которая выявляется уже на начальных стадиях ХБП, в том числе и при поражении почек, не связанном с сахарным диабетом и ожирением [35]. Подчеркивается, что инсулинорезистентность является независимым фактором риска и предиктором развития и прогрессирования почечной патологии, включая уролитиаз, кистозную болезнь почек и опухоли почек [36]. Установлено, что инсулин индуцирует дилатацию афферентной артериолы клубочка, способствуя повышению внутривисцерального давления, участвует в гипертрофии клубочков и гломерулосклерозе через активацию синтеза факторов роста (ИФР-1, ИФР-2) и фиброгенеза [30].

Новейшие исследования показали совместную роль инсулина и адипонектина в переносе глюкозы через мембрану подоцита [37]. Адипонектин — белок, секретируемый в основном адипоцитами, нормальный уровень которого обеспечивает физиологическое функционирование эндотелия. Адипонектин стимулирует каскад ферментов, ответственных за выработку оксид азота, и его плазменная концентрация коррелирует со способностью к вазодилатации [38]. Ожирение ассоциируется с гипoadипонектемией. У лиц с избыточным жиротложением наблюдается обратная взаимосвязь между альбуминурией и уровнем адипонектина в крови [39].

Дислипидемия и перегрузка свободными жирными кислотами — еще одна причина поражения почек и развития эндотелиальной дисфункции вследствие форсированного образования активных форм кислорода. Согласно современным представлениям, процесс повреждения мезангиальных клеток почечных клубочков в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах [29]. При висцеро-абдоминальной локализации жира, вследствие интенсивного липолиза, высвобождается большое количество циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). Низкий уровень адипонектина, резистентность тканей к лептину, цитокины препятствуют захвату свободных жирных кислот митохондриями, ингибируют их окисление и способствуют накоплению СЖК в клетке [11]. Доказано, что липиды могут повреждать мезангий и эпителиальные клетки, и способствуют прогрессированию почечной недостаточности [40]. Экс-

Information about authors:

SHISHKOVA Yulia Nikolaevna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: krapno@mail.ru

MINYAYLOVA Natalia Nikolaevna, doctor of medical sciences, docent, professor of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: mnn1911@mail.ru

ROVDA Yuriy Ivanovich, doctor of medical sciences, the head of department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

KAZAKOVA Lyubov Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, Honored doctor of the Russian Federation, editor-in-chief of the «Mother and Child in Kuzbass» magazine, Kemerovo, Russia.

перименты на животных выявили важную роль особой группы белков-регуляторов липидного обмена в повреждении почек избытком СЖК. К таким белкам относятся белки, связывающие стеролы — sterol regulatory element binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) и активированные рецепторы пероксисом — пролифераторов (Peroxisome proliferator-activated receptors — PPAR), регулирующие обмен жирных кислот и холестерина и играющие важную роль в адипогенезе, регуляции чувствительности к инсулину и метаболизме липидов [41]. СЖК могут увеличивать тонус сосудов через стимуляцию симпатической нервной системы и другие пока еще неизвестные механизмы [42].

«Сосудистая липотоксичность» может быть еще одним механизмом, провоцирующим формирование артериальной гипертензии, микроальбуминурии и гломерулосклероза у пациентов с висцеральным ожирением [43]. Согласно результатам исследования А.А. Крячковой и соавт. (2011), у взрослых пациентов с метаболическим синдром выявлена достоверная зависимость нарушений липидного состава крови с развитием дисфункции почек — повышением микроальбуминурии и протеинурии, снижением СКФ и повышением уровня креатинина [44].

У детей с ожирением, согласно результатам исследований Гайсиной Л.Р. (2013), дислипидемия является независимым фактором риска поражения канальцев почек [25]. По данным Николаевой С.Н. (2011), у детей с нефропатиями на фоне висцерального ожирения (в отличие от детей с нефропатиями без ожирения) достоверно чаще выявлялось повышение не только уровня лептина в сыворотке крови, но и нарушения показателей липидного спектра и углеводного обмена, ассоциированных с изменениями эхографических показателей структурного состояния почек, нарушением внутрипочечной гемодинамики и парциальным снижением почечных функций. Предикторами развития патологии почек у детей с висцеральным ожирением, согласно данному исследованию, является гиперлептинемия, повышение атерогенности сыворотки крови за счет снижения липопротеидов высокой плотности и увеличения липопротеидов низкой плотности [45].

Существенную роль в прогрессировании повреждения почек играет и системная артериальная гипертензия, которая ускоряет склерозирование клубочков. Жировая ткань вырабатывает ряд пептидов системы регуляции артериального давления (ангиотензиноген, ангиотензин 1-11, ренин) непосредственно влияющих на почечный кровоток и функцию нефрона. Существует гипотеза, что повышенная концентрация инсулина и лептина может активировать артериальную гипертензию, связанную с ожирением, путем стимуляции центров симпатической нервной системы (гипоталамуса или nucleus tractus solitarius в среднем мозге). Связующее звено между лептином и симпа-

тических центрами среднего мозга включает два трансммиттера: нейропептид Y и меланокортин. Основную роль в формировании артериальной гипертензии при ожирении отводят ретенции натрия и воды в условиях гиперинсулинемии. Инсулинобусловленная стимуляция β 1-адренорецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного ц-АМФ, что запускает синтез и выделение ренина в юкстагломерулярных клетках почек [46]. По данным Кутыриной И.М. и соавт., у лиц с метаболическим синдромом, ассоциированным с ожирением, уровень альдостерона плазмы увеличивается параллельно индексу массы тела и является независимой детерминантой развития микроальбуминурии [47].

Еще одним из основных механизмов, приводящих к изменению в нефроне, является гиперфльтрация из-за несоответствия увеличивающейся массы тела и относительного дефицита действующих нефронов [11]. Гиперфльтрация — это универсальный механизм, который не зависит от происхождения, одной из его причин у детей может являться врожденное малое количество нефронов [11]. Уменьшенное количество нефронов и риск развития хронической почечной недостаточности у детей ассоциированы, прежде всего, с низким весом тела при рождении или с недоношенностью [48]. Данная концепция основывается на гипотезе В. Brenner и соавт. (1992) о развитии патологии почек вследствие врожденного дефицита общего числа функционирующих нефронов (истинная олигонефрония) и/или сниженной площади фильтрационной поверхности. Установлено, что в норме каждая почка содержит приблизительно 1,0-1,2 млн клубочков, врожденное снижение общего числа нефронов даже на 20-25 % приводит к выраженной гипертрофии функционирующих клубочков, последующему развитию гломерулосклероза и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [49].

Ожирение ведет к формированию относительного дефицита нефронов к общей массе тела, а именно, даже при условии нормального числа нефронов при рождении постепенно развивается состояние относительной олигонефронии [29]. Следовательно, ожирение и недоношенность (или малую массу тела при рождении) возможно считать аддитивными факторами риска патологии почек в детском возрасте [50]. Дефицит нефронов относительно массы тела на начальных этапах компенсируется гипертрофией клубочков и гиперфльтрацией. При ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна длительно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. Под действием гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью, формируется гипертрофия клубочков и гиперплазия клеточного состава нефронов, что ведет к увеличению общей почечной фильтрации на поверхность тела. Данный механизм пер-

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

воначально носит компенсаторный характер, однако дальнейшее увеличение объема жировой ткани ведет к срыву механизмов компенсации. Одновременно с этим воздействием гормональных (гиперлептинемия, гиперинсулинемия), метаболических (гиперлипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) и гемодинамических (артериальная гипертензия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы) факторов, при условии относительной олигонефронии, формируется нарушение гемодинамики в каждом отдельном нефроне. В результате развивается внутривенечковая гипертензия, которая считается одним из основных факторов прогрессирования поражения почек [29]. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления в итоге приводит к склерозированию

почечных клубочков, уменьшению массы действующих нефронов, истощению функционального почечного резерва, развитию истинной олигонефронии [29].

Таким образом, при ожирении уже на ранних стадиях избыточного накопления жировой ткани в организме происходят значимые изменения в органах-мишенях, прежде всего в почках, которые одни из первых берут на себя компенсаторную функцию при нарастающей массе тела. Следовательно, поиск биомаркеров или факторов риска раннего ренального поражения у детей с ожирением и метаболическим синдромом обеспечит формирование в клинической практике группы риска по нефропатии или ее донозологической диагностике с целью профилактики или решения вопроса о целесообразности проведения медикаментозной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012; 39(4): 479-493. DOI: 10.1016/j.ogc.2012.09.002
- Jiao L, Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Pfeiffer RM, Park Y, Freedman DM et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21(8): 1305-1314.
- Saginova EA, Fomin VV, Moiseev SV, Lebedeva MV. Renal affection in obesity. *Terapevticheskij arkhiv*. 2007; 79(6): 88-93. Russian (Сагинава Е.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Лебедева М.В. Поражение почек при ожирении //Терапевтический архив. 2007. Т. 79, № 6. С. 88-93.)
- Halpern A, Mancini MC, Magalhaes ME, Fisberg M, Radominski R., Bertolami MC et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and 2 types diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2010; 2: 55. DOI:10.1186/1758-5996-2-55.
- Griffith ML, Younk LM, Davis SN. Visceral adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *American J. Life Med*. 2010; 4: 230-243.
- Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Clinical nephrology*. 2017; (1): 3-11. Russian (Ковесди К.П., Фурт С., Зоккали К. Ожирение и заболевание почек: скрытые последствия эпидемии //Клиническая нефрология. 2017. № 1. С. 3-11.)
- WHO Factsheet Updated 2016. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> (дата обращения 28.02.2018)
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(6): 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 6. С. 4-11.) DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
- Barbarash OL, Karetnikova VN, Kochergina AM, Gruzdeva OV, Polikutina OM, Indukaeva EV, Artamonova GV. Overweigh and obesity among Kemerovo population: frequency and association with cardiovascular risk factors. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2016; (4): 44-49. Russian (Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Груздева О.В., Поликутина О.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Избыточная масса тела и ожирение среди жителей Кемеровской области: распространенность, ассоциация с факторами сердечно-сосудистого риска //Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 44-49.)
- Tutelyan VA, Baturin AK, Kon' Iya, Martinchik AN, Uglitzkich AK, Korosteleva MM et al. Prevalence of obesity and overweight at children in Russia. Multicentric research. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky*. 2014; 93(5): 28-31. Russian (Тутельян В.А., Батуринов А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: Мультицентровое исследование //Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28-31.)
- Smirnova NN, Kuprienko NB. Diabetic nephropathy in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2013; 17(6): 37-45. Russian (Смирнова Н.Н., Куприенко Н.Б. Нефропатия ожирения в педиатрии //Нефрология. 2013. Т. 17, № 6. С. 37-45.)
- Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS et al. Overweight, obesity and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(1): 39-48. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
- Freemark M. Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis and Treatment. Humana Press, New York, 2010; 27-30.
- Yamagishi Si, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzman M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem*. 2001; 276(27): 25096-25100.
- Werner N, Nickenig G. From fat fighter to risk factor: the zigzag trek of leptin. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2004; 24: 7-9. DOI: 10.1161/01.ATV.0000110908.43721.
- Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003; 14(4): 479-487. DOI: 10.1097/01.EDE.0000071413.55296.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U. S. adults. *Ann. Intern. Med*. 2004; 140(3): 167-174.
- Chen J, Gu D, Chen CS, Wu X, Hamm LL, Muntner P et al. Association between the metabolic syndrome and chronic kidney disease in Chinese adults. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007; 22(4): 1100-1106. DOI:10.1093/ndt/gfl759
- Noori N, Hosseinpanah F, Nasiri AA, Azizi F. Comparison of overall obesity and abdominal adiposity in predicting chronic kidney disease incidence among adults. *J. Ren. Nutr*. 2009; 19(3): 228-237.
- Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40(3): 223-230. DOI: 10.1159/000368498
- Bhaskaran K., Douglas I., Forbes H., dos-Santos-Silva I., Leon D.A., Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384(9945): 755-765. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8
- Srivastava T. Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatr. Nephrol*. 2006; 21(4): 463-470. DOI: 10.1007/s00467-006-0027-4
- Kambham N., Markowitz G. S., Valeri A. M, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59(4): 1498-1509.
- Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *Am. J. Hlth Syst. Pharm*. 2009; 66(7): 642-648. DOI: 10.2146/ajhp080200

25. Gaisina LR. Damage of kidney partial functions at children and adolescents with obesity. Cand. med. sci. abstracts diss. Saint-Petersburg, 2013. 24 p. Russian (Гайсина Л.Р. Нарушение парциальных функций почек у детей и подростков с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2013. 24 с.)
26. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, Textor SC, Taler SJ, Prieto M et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int.* 2006; 70: 1636-1641. DOI: 10.1038/sj.ki.5001799
27. Kato S, Nazneen A, Nakashima Y, Razzaque MS, Nishino T, Furusu A et al. Pathological influence of obesity on renal structural changes in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13(4): 332-340. DOI: 10.1007/s10157-009-0169-3
28. Praga M, Hernandez E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martinez MA, Leon M. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(9): 1790-1798.
29. Fedorova EY, Kutyrina IM. Mechanisms of progression of kidney injury in obesity. Review. *Nephrology and dialysis.* 2006; 8(2): 102-111. Russian (Федорова Е.Ю., Кутырина И.М. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8, № 2. С. 102-111.)
30. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI, Zorin IV, Kulagina EP, Nikolaeva SN. Clinical and pathogenetic aspects of kidney damage in obesity (review). *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18(3): 24-33. Russian (Вялкова А.А., Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Зорин И.В., Кулагина Е.П., Николаева С.Н. Клинико-патогенетические аспекты поражения почек при ожирении (обзор литературы) // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С. 24-33.)
31. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, van Guldener C, Stehouwer CD, Smulders YM et al. Plasma adiponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3-5 chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2009; 72(1): 21-30.
32. Stenvinkel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1999; 25(4-6): 298-302.
33. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4 Suppl 2): S81-S85. DOI: 10.1681/ASN.2005121332
34. Minyaylova NN, Sundukova EL, Rovda YI. Hyperleptinemia and its clinic and metabolic associations with insulin resistance syndrome at children and adolescents. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky.* 2009; 88(6): 6-13. Russian (Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Ровда Ю.И. Гиперлептинемия и ее клинико-метаболические ассоциации при синдроме инсулинорезистентности у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 88, № 6. С. 6-13.)
35. Levankovskaya EI, Shvetsov MY, Zilov AV, Shilov EM. Insulin resistance as an early predictor of negative course of chronic renal disease. Review. *Nephrology and dialysis.* 2010; 12(2): 74-81. Russian (Леванковская Е.И., Швецов М.Ю., Зилов А.В., Шилов Е.М. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12, № 2. С. 74-81.)
36. Tyuzikov IA. Insulin resistance as a systemic player in renal pathology: a review. *Diabetes mellitus.* 2014; (1): 47-56. Russian (Тюзииков И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек // Сахарный диабет. 2014. № 1. С. 47-56.)
37. Coward RJ, Welsh GI, Koziell A, Hussain S, Lennon R, Ni L et al. Nephrin is critical for the action of insulin on human glomerular podocytes. *Diabetes.* 2007; 56(4): 1127-1135. DOI: 10.2337/db06-0693
38. Kacso IM, Bondor CI, Kacso G. Plasma adiponectin is related to the progression of kidney disease in type 2 diabetes patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(4): 333-339. DOI: 10.3109/00365513.2012.668928
39. Bondar IA, Klimontov VV, Simakova AI. Obesity and chronic kidney disease. *Terapevticheskij arkhiv.* 2011; 83(6): 66-70. Russian (Бондарь И.А., Климонтов В.В., Симакова А.И. Ожирение и хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. 2011. Т. 83, № 6. С. 66-70.)
40. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55(9): 2502-2509. DOI: 10.2337/db05-0603
41. Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? *Curr Diab Rep.* 2005; 5(1): 30-35.
42. Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overloaded proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(4): F640-F647.
43. Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R, Wheeler DC, Powis SH, Varghese Z. Regulation of lipoprotein trafficking in the kidney: role of inflammatory mediators and transcription factors. *Biochem Soc Trans.* 2004; 32(1): 88-91.
44. Kryachkova AA, Savelyeva SA, Kutyrina IM. The role of lipid disbalance in kidney disease in metabolic syndrome associated with obesity. *Terapevticheskij arkhiv.* 2011; 83(8): 54-58. Russian (Крячкова А.А., Савельева С.А., Кутырина И.М. Роль нарушений липидного обмена в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением // Терапевтический архив. 2011. Т. 83, № 8. С. 54-58.)
45. Nikolaeva SN. Characteristics of the kidney damage at children with obesity. Cand. med. sci. abstracts diss. Orenburg, 2010. 27 p. Russian (Николаева С.Н. Особенности поражения почек у детей с ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2010. 27 с.)
46. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *NEJM.* 2009; 360(1): 44-52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085
47. Kutyrina IM, Kryachkova AA, Savelyeva SA, Shestakova MV. Aldosterone function in the kidney damage in case of metabolic syndrome. *Clinical nephrology.* 2010; (4): 34-44. Russian (Кутырина ИМ, Крячкова АА, Савельева СА, Шестакова МВ. Роль альдостерона в поражении почек при метаболическом синдроме, ассоциированном с ожирением // Клиническая нефрология. 2010. № 4. С. 34-44.)
48. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(1): 151-157. DOI: 10.1681/ASN.2007020252
49. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Intern.* 1997; 52(Suppl 63): 124-127.
50. Abitbol CL, Chandar J, Rodriguez MM, Berho M, Seeherunvong W, Freundlich M, Zilleruelo G. Obesity and preterm birth: additive risks in the progression of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24(7): 1363-1370. DOI: 10.1007/s00467-009-1120-2.

