

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

Р. А. Башкинов^{1,2}, Т. И. Батлук^{1,3}, Е. С. Мельников^{1,2}, М. А. Трубникова^{1,4}, А. Г. Арутюнов¹¹«Евразийская Ассоциация Терапевтов», Москва, Россия²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия⁴ООО «Фрезенцус Медиал Кеа Кубань», г. Сочи, Россия

Большой вклад в развитие патологии почек, в том числе и в прогрессирование хронической болезни почек, вносят факторы риска, связанные с нарушением метаболических процессов. К ним относятся нарушения углеводного обмена (предиабет, сахарный диабет), дислипидемии, избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром, гиперурикемия. Своевременное выявление этих факторов и их коррекция могут иметь решающее значение для пациента в контексте почечного повреждения. В обзоре представлены данные о влиянии нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, избыточной массы тела и ожирения на формирование патологии почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, избыточная масса тела, гиперурикемия, дислипидемия, предиабет, сахарный диабет

Для цитирования: Башкинов Р. А., Батлук Т. И., Мельников Е. С., Трубникова М. А., Арутюнов А. Г. Влияние метаболических нарушений на формирование патологии почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2022;3(2):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.

Контактное лицо: Арутюнов Александр Григорьевич, agarutyunov@mail.ru

INFLUENCE OF METABOLIC DISORDERS ON THE DEVELOPMENT OF RENAL PATHOLOGY

R. A. Bashkinov^{1,2}, T. I. Batluk^{1,3}, E. S. Melnikov^{1,2}, M. A. Trubnikova^{1,4}, A. G. Arutyunov¹¹«Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia²«North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia³«Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow⁴LLC «Fresenius Medical Care Kuban», Sochi, Russia

A large contribution to the development of kidney pathology, including the progression of chronic kidney disease, is made by risk factors associated, among other things, with impaired metabolic processes. These include disorders of carbohydrate metabolism (prediabetes, diabetes mellitus), dyslipidemia, overweight, obesity, metabolic syndrome, hyperuricemia. Timely identification of these factors and their correction can be crucial for the patient in the context of kidney damage. The review presents data on the impact of disorders of carbohydrate, lipid and purine metabolism, overweight and obesity on the formation of kidney pathology.

Keywords: chronic kidney disease, overweight, hyperuricemia, dyslipidemia, prediabetes, diabetes mellitus

For citation: Bashkinov R. A., Batluk T. I., Melnikov E. S., Trubnikova M. A., Arutyunov A. G. Influence of metabolic disorders on the development of renal pathology. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2022;3(2):7-18. DOI: 10.21886/2712-8156-2022-3-2-7-18.

Corresponding author: Alexander G. Arutyunov, agarutyunov@mail.ru

Введение

Патология почек является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Её важность определяется как значимым влиянием на продолжительность и качество жизни пациентов, так и чрезвычайно высокой распространённостью и серьёзным вызовом для системы здравоохранения. Признаки повреждения почек и/или снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляются как минимум у каждого десятого представителя общей популяции, а распространённость хронической болезни почек (ХБП) сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет (СД), ожирение и метаболический синдром (МС). Известно, что в формировании патологии почек выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска (ФР) [1]. К модифицируемым ФР, помимо прочих, относятся нарушения метаболических процессов, такие как СД, дислипидемии (ДЛП), гиперурикемия (ГУ) и ожирение [1–5]. Отдельное место в структуре выявления поражения почек занимают пациенты с перенесённой коронавирусной инфекцией, в том числе ранее не имеющие признаков ХБП [6,7].

В последние годы наблюдается увеличение распространённости метаболических нарушений во многих странах мира, в связи с улучшением качества и продолжительности жизни, а также особенностями питания и образа жизни (ОЖ) в индустриально и экономически развитых областях. Выявление этиологических факторов имеет большое значение в ведении пациента с патологией почек. Необходимость идентификации конкретных причин обусловлена различными молекулярными и клеточными механизмами прогрессирования. В то же время терапевтическое воздействие на выявленные факторы способно существенно замедлить патологический процесс и как можно дольше сохранять нормальную функцию органа [1, 8–13].

Целью данной работы являлось изучение влияния нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов, а также ожирения на формирование патологии почек.

Поражение почек при нарушениях углеводного обмена

Предиабет — это нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови (нарушения гликемии натощак (НГН) и нарушения толерантности к глюкозе

(НТГ)) [14]. «Американское Диабетическое Общество» (ADA) в качестве одного из критериев диагностики предиабета рекомендует использовать значение повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) от 5,7% до 6,4% [15]. Среди пациентов с предиабетом ежегодно у 5–10% происходит прогрессирование до полноценного СД [16]. Gerstein Н. С. и соавт. [17] в метаанализе показали, что среднегодовые показатели заболеваемости СД 2 типа для изолированного НТГ (порядка 4–6% пациентов) и НГН (порядка 6–9% пациентов) были ниже, чем у лиц, имеющих оба состояния (порядка 15–19% пациентов). В исследовании по профилактике диабета в Китае 20-летняя заболеваемость СД была выше (>90%) среди пациентов с НТГ [18]. В других крупных исследованиях, посвящённых оценке перехода от предиабета к СД 2 типа были получены сопоставимые результаты: среднегодовая заболеваемость составила 11% в исследовании «Программы профилактики диабета» (DPP), 6% среди участников с НГН в многоэтническом исследовании атеросклероза в США (MESA), 9% среди участников с НГН и 7% среди участников с HbA1c 5,7–6,4% в японском популяционном исследовании. Данные вышеуказанных научных работ демонстрируют, что риск развития СД у пациентов с НТГ и/или НГН в целом аналогичен риску, связанному с повышением HbA1c [19–22]. По данным группы экспертов ADA, до 70% пациентов с предиабетом, в конечном итоге, будут иметь СД 2 типа.

Повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови считается одним из самых часто встречаемых факторов поражения почек. Так, диабетическая нефропатия является ведущей причиной развития терминальной стадии ХБП во всех регионах мира. Гипергликемическая среда приводит к изменениям клеточного метаболизма почек и замедляет поступление промежуточных продуктов глюкозы, жирных кислот (ЖК) и аминокислот в ткани органа, что сопровождается изменением функции белков дыхательной цепи, в конечном итоге приводящем к её разобщению. По одной из теорий, клетки, которые не способны полностью регулировать транспорт глюкозы в условиях внеклеточной гипергликемии, подвергаются увеличению её внутриклеточной концентрации [23]. В таком случае её окисление происходит в цитоплазме путем гликолиза, однако для полноценного энергообеспечения более предпочтительным является путь митохондриального окислительного фосфорилирования. В состоянии гипергликемии метаболизм глюкозы переключается на путь фруктозо-6-фосфата и гексозамина. При таком варианте фруктозо-

6-фосфат отклоняется от гликолиза, чтобы обеспечить субстрат для ограничивающего скорость фермента глутамин (фруктозо-6-фосфатаминотрансферазы). Более того, окисление глюкозы при СД увеличивается и полиоловым путем. Семейство ферментов альдокеторедуктазы может использовать широкий спектр карбонильных соединений в качестве своих субстратов и восстанавливать их до соответствующих сахарных спиртов (полиолов) с помощью никотинамидадениндинуклеотид-фосфата. Раннее увеличение метаболического потока по всем этим путям и предполагает их потенциальную повреждающую роль [24]. Гипергликемия также увеличивает неферментативную реакцию глюкозы и других гликирующихся соединений, полученных как из глюкозы, так и из-за повышенного окисления ЖК. Данные процессы приводят к образованию конечных продуктов гликирования в различных клетках-мишенях, включая клетки почек [25]. Увеличение количества активных форм кислорода (АФК) и образование супероксида дисфункциональными митохондриями при СД рассматривается как первичное инициирующее событие в развитии осложнений при данной патологии [26–27]. В митохондриях есть два основных участка, где может происходить утечка электронов с образованием супероксида, а именно НАДН-дегидрогеназа [28]. Ограничение образования АФК и антиоксидантов оказалось эффективным методом в снижении развития диабетического поражения почек на различных животных моделях [29]. Таким образом, мониторинг функции почек является стратегической задачей, необходимой для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни у пациентов с гипергликемией [18].

В литературе имеются данные, что некоторые ранние нефропатические изменения могут присутствовать на этапе предиабета [30]. Распространенность ХБП, характеризующейся альбуминурией и/или снижением СКФ увеличивается по мере снижения толерантности к глюкозе и НГН. В исследовании Saudek C.D. и соавт. [31], в котором приняло участие взрослое население США без СД, распространенность ХБП С3а стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) увеличивалась с 1,2% при уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) (4,9–5,3 ммоль/л) до 4% у пациентов с ГПН > 5,6 ммоль/л. В исследовании NHANES 1999–2006 гг. [14] было установлено, что 17,7% пациентов с ХБП имели предиабет. Распространенность ХБП у лиц с предиабетом без артериальной гипертензии (АГ) и других сопутствующих состояний, способных привести к поражению почек, составила при-

близительно 10%. Таким образом, более чем у половины лиц с предиабетом и признаками ХБП наблюдалось снижение функции почек, а у 20% из них имела место микро- или макроальбуминурия. При этом в исследовании CRIC [32], где принял участие 3701 человек, из которых 847 имели предиабет, 945 — нормогликемию и 1909 — СД 2 типа, оценивалось влияние данных состояний на развитие терминальной стадии ХБП, 50% снижение базовой СКФ или удвоение отношения белка мочи к креатинину, комбинированный сердечно-сосудистый исход застойной сердечной недостаточности, развитие инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения, а также смертность от всех причин. Было показано, что у пациентов с предиабетом не было обнаружено связи с повышенным риском снижения СКФ и/или развития терминальной стадии ХБП, однако имелась ассоциация с повышенным риском прогрессирования протеинурии, неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и тенденцией к увеличению смертности от всех причин.

Таким образом, гипергликемия является не только самостоятельным ФР нарушения функции почек, но и значимой причиной прогрессирования ранее существующей патологии органа. Это следует учитывать при проведении дополнительного обследования пациентов с предиабетом и СД на предмет профилактики и/или ранней диагностики поражения почек, которая должна включать в себя не только оценку СКФ, но и скрининг на макро/микроальбуминурию. Данные меры необходимы для проведения своевременной коррекции нарушений углеводного обмена путём немедикаментозных (модификация ОЖ: регулярные физические нагрузки, соблюдение лечебной диеты, снижение массы тела) и медикаментозных методов лечения.

Поражение почек при нарушениях липидного обмена

ДЛП — состояния, при которых концентрации липидов и липопротеидов в крови превышают нормальные значения. ДЛП могут быть как наследственного (первичные), так и приобретенного (вторичные) генеза [33]. Основными причинами вторичных ДЛП являются СД, гипотиреоз и ХБП (а именно снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Классификация ДЛП основана на том, уровень каких именно липидов и липопротеидов выходит за рамки нормальных значений: хиломикроны, общий холестерин, триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды промежу-

точной плотности, липопротеиды очень низкой плотности. [34]. Известно, что циркулирующие в крови липиды накапливаются, преимущественно в виде ТГ и свободных ЖК в липидных каплях (ЛК) внутриклеточно. Избыток ЛК приводит к нарушению работы эндоплазматического ретикулума и митохондрий, что способствует апоптозу клеток, активации воспалительного ответа и повреждению ткани и органа, в котором произошло эктопическое отложение липидов и липопротеидов [35, 36]. В 1982 г. Moorhead J. F. и соавт. [37] впервые выдвинули теорию липидной нефротоксичности, согласно которой при гломерулярных и тубулярных поражениях почек циркулирующие ЛПНП связываются с гликозаминогликанами базальной мембраны клубочков и увеличивают её проницаемость, усугубляя тубуло-интерстициальное повреждение. Последующие исследования продемонстрировали липотоксичное влияние на различные клетки почки (мезангиальные клетки, подоциты клубочков, эпителий канальцев, эндотелиальные клетки) как у людей с наличием ФР по заболеванию почек, так и у лиц с их отсутствием [38–42]. Важное значение при рассмотрении эффектов липотоксичности имеет не только локализация избытка липидов и липопротеидов, но и их вид. Имеются данные о непосредственной связи уровня ЛПВП с возникновением и прогрессированием ХБП. Известно, что ЛПВП обладают антиатерогенным, антитромботическим, противовоспалительным эффектами. При этом изменение структуры и функции ЛПВП, которые возникают при нефротическом синдроме, усугубляют повреждения клеток проксимальных канальцев почек, что приводит к гломерулосклерозу и прогрессированию почечной недостаточности [42, 43].

Так, в исследовании ADVANCE [44] в течение 5 лет наблюдали за 11 140 пациентами с СД 2 типа без ранее установленной ХБП. По данным работы, было выявлено, что уровень ЛПВП в сыворотке крови $<1,1$ ммоль/л связан с более высоким риском повреждения почек. Bove V. и соавт. [45] в течение 9 лет наблюдали за 1 943 682 мужчинами для изучения связи уровня ЛПВП с риском развития и прогрессирования ХБП или наступлением терминальной стадии ХБП, включая потребность в диализе или трансплантации почки. Было выявлено, что уровень ЛПВП $<0,78$ ммоль/л был связан с удвоением уровня креатинина в сыворотке, снижением расчётной СКФ (рСКФ) на 30% и более и наступлением терминальной стадии ХБП. Согласно данным корейского исследования KNOW-CKD [46] с участием 2168 пациентов была выявлена нелинейная U-образная за-

висимость между уровнем ЛПВП с повышенным риском прогрессирования ХБП. Так, риск поражения почек был значительно выше у лиц с ЛПВП $<0,78$ ммоль/л и $\geq 1,55$ ммоль/л. Также известно, что на патологию почек влияет концентрация ЛПНП в сыворотке крови. В работе Tonelli M. и соавт. [47] с участием 7762 пациентов был выявлен более высокий риск развития ИМ при уровне ЛПНП $>4,9$ ммоль/л, в сочетании с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м². Более того, было продемонстрировано, что частота ИМ у участников с рСКФ 15–59,9 мл/мин/1,73м² и уровнями ЛПНП $<2,6$ ммоль/л была выше, чем у лиц с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73м², в сочетании с ЛПНП $>4,9$ ммоль/л.

Таким образом, можно утверждать, что ДЛП является самостоятельным модифицируемым ФР развития ХБП, а также ухудшения прогноза для лиц с ранее установленной ХБП, особенно в сочетании с СД или сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [48, 11]. С целью своевременного выявления пациентов групп риска и назначения адекватной терапии рекомендуется проводить скрининг на ХБП у всех лиц с обнаруженной ДЛП и анализ липидного профиля у пациентов с ХБП, вне зависимости от её этиологии и наличия сопутствующих заболеваний, а также у пациентов с уже диагностированным атеросклеротическим поражением одного и более сосудистых русел [49].

Поражение почек при нарушениях пуринового обмена

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом пуринового обмена [50]. ГУ — нарастание уровня МК в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л у мужчин и женщин после менопаузы и выше 360 мкмоль/л у женщин до менопаузы. Регуляция уровня уратов в крови является результатом эндогенного синтеза, экскреции и реабсорбции [51]. В последние десятилетия во многих странах мира наблюдается тенденция к увеличению встречаемости ГУ [52–54]. По данным на 2014 г., её частота среди взрослого населения Российской Федерации составляет 16,8% [55]. Почки играют важнейшую роль в поддержании баланса МК, поскольку ГУ в 90% случаев обусловлена гипоекскрецией и только в 10% случаев — гиперпродукцией. При этом с мочой выводится около 2/3 вырабатываемой ежедневно МК, а оставшаяся 1/3 экскретируется через желудочно-кишечный тракт [56]. В проксимальном канальце нефрона происходят генетически зависимые процессы секреции и реабсорбции уратов, в физиологических условиях находящиеся в состоянии равновесия. Се-

креция опосредуются такими транспортными системами, как SLC22A6 и SLC22A8, SLC22A12 (URAT1), SLC22A13, SLC17A1, SLC17A3, MRP4 и ABCG2. В процессе реабсорбции участвуют урат-анионные транспортеры URAT1, SLC22A13, SLC22A11, и переносчик глюкозы SLC2A9 (GLUT-9) [57]. Таким образом, нарушение процессов экскреции при патологии почек приводит ко вторичной задержке уратов в организме. С другой стороны, экспериментально показано, что в нормальной почке ГУ индуцирует гломерулярную гипертрофию и гипертензию, афферентный артериолярный склероз и макрофагальную инфильтрацию, на основании чего был сделан вывод о МК не только как маркере, но и как факторе повреждения почек [58].

Влияние повышенного уровня МК на формирование патологии почек исследовалась ещё в 1960-х гг., когда считалось, что данная взаимосвязь является одним из осложнений подагры и объяснялась наличием кристаллов уратов в почках, что привело к широкому использованию термина «подагрическая нефропатия» [59]. На протяжении длительного времени известно, что повышение уровня МК в сыворотке крови умеренно и независимо связано с риском развития мочекаменной болезни (МКБ) [60]. В настоящее время считается, что ГУ может приводить к повреждению почек за счёт кристаллозависимых и кристалло-независимых патологических путей [5]. При этом наличие «микросталлической нефропатии» не связано с выявлением кристаллов моноурата натрия (МУН) в мочевом осадке, что демонстрирует независимость этих патофизиологических механизмов [61]. Кристаллозависимый путь включает депонирование кристаллов МУН в области интерстиция или канальцев почек, что в дальнейшем приводит к хроническому воспалительному процессу и канальцевому повреждению [5]. С другой стороны, растворимая внутриклеточная МК может вызывать повреждение почек через кристалло-независимый процесс [62]. Данный механизм сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижением биодоступности эндотелиального оксида азота и индукцией окислительного стресса, вследствие чего повышается как системное, так и внутриклубочковое давление, в сочетании с афферентной артериолярной вазоконстрикцией и нарушением почечного кровотока [63,64]. Более того, при данном процессе отмечается пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, которая приводит к артериолопатии, нарушающей ауторегуляцию, а также воздействие на канальцы, вклю-

чая эпителиально-мезенхимальные и воспалительные изменения [65,66]. Значимая роль в повреждении почек отводится ферменту ксантиноксидаза (КСО), принимающему участие в метаболизме пуриновых оснований. Активность КСО связана с прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми исходами независимо от уровня МК в сыворотке крови [5,67]. Ещё одним вариантом поражения почек является «острая уратная нефропатия». Данный патологический процесс встречается на фоне «синдрома лизиса опухоли», индуцированного лучевой или химиотерапией, получаемой по поводу миело- и лимфопролиферативных заболеваний [56].

Большим количеством исследований показано, что ГУ является сильным независимым фактором риска развития ХБП [68–71], при этом риск поражения почек значимо увеличивается, когда концентрация МК в сыворотке крови >420 мкмоль/л [72]. В литературе имеются данные, демонстрирующие, что устойчивая ГУ является ФР, который вызывает или усугубляет фиброз почек при прогрессирующей ХБП [73], а также почечную недостаточность [74]. Более того, показано, что ГУ является предиктором развития не только ХБП, но и острого повреждения почек (ОПП) [75]. Некоторыми исследователями предпринимаются попытки использования МК как одного из наиболее перспективных ранних маркеров ОПП [56,76]. Наряду с этим было показано, что смертность у пациентов с хроническими заболеваниями почек коррелирует с уровнем МК в сыворотке крови [76,77].

Для подтверждения взаимосвязей ГУ и поражения почек было проведено большое количество эпидемиологических, клинических и рандомизированных исследований. Так, одно из самых крупных исследований, включающих более трех миллионов пациентов, показало, что ГУ была связана со снижением рСКФ, альбуминурией, ХБП и почечной недостаточностью [78]. В исследовании популяции пациентов из Российской Федерации, имеющих остеоартрит с бессимптомной ГУ, было показано, что распространенность ХБП 1–4 стадий составляла 48,75%, а МКБ — 15,5% [79]. Некоторые из исследований, демонстрирующих негативный эффект повышенной МК сыворотке крови, представлены в таблице 1.

Все рассматриваемые выше факты получили отражение в тексте «Национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХБП» Ассоциации нефрологов России. Всем пациентам с ХБП рекомендуется исследование и мониторинг уровня МК в крови, которое при необходимости должно быть дополнено

Таблица 1

Результаты некоторых исследований по взаимосвязи гиперурикемии и нарушения функции почек

Автор, год исследования	Дизайн исследования	Результат
Xia X. и соавт, 2016 [76]	24 исследования с участием 25 453 пациентов с ХБП	ГУ достоверно связана с риском смертности у пациентов с ХБП. Повышение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности на 8%.
Luo Q. и соавт, 2019 [80]	11 исследований с участием 27 081 пациента с ХБП	Более высокие уровни МК связаны со значительно повышенным риском смертности от ССЗ у пациентов с ХБП. Повышение уровня МК на 1 мг/дл было связано с повышением риска смертности от ССЗ на 12%.
Wu N. и соавт, 2021 [81]	30 исследований с участием 577 334 пациентов	Более высокие уровни МК были связаны с более высоким риском возникновения ХБП.
Xu X. и соавт, 2017 [82]	18 исследований с участием 75 200 пациентов	Повышенный уровень МК свидетельствовал о повышенном риске ОПП.
Yang H. и соавт, 2021 [83]	28 исследований с участием 18 224 пациентов	Повышение уровня МК у пациентов, перенёвших трансплантацию почки, было связано со снижением рСКФ, повышению риска реакции против трансплантата и смерти после трансплантации.
Zhang K. и соавт, 2022 [84]	14 исследований с участием 11 548 пациентов	ГУ была связана с увеличением частоты случаев почечной недостаточности у пациентов IgA-нефропатией.

Примечание: ГУ — гиперурикемия; МК — мочевая кислота; ХБП — хроническая болезнь почек; рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОПП — острое повреждение почек.

исследованием уровня МК в моче и расчётом её суточной экскреции, для выявления и дифференциальной диагностики ГУ, оценки ассоциированных рисков и выбора терапии. Группой экспертов сделан акцент на то, что уровень МК является модифицируемым прогностическим фактором при ХБП в связи с наличием доказанной связи между ГУ и повышением смертности [1]

Поражение почек при избыточной массе тела

Ожирение расценивается специалистами как эпидемия, распространённость которой непрерывно растёт [85,86]. Известно, что увеличение массы тела ассоциировано не только с высоким риском СД, ССЗ, но и с патологией почек. Механизм развития заболеваний почек при ожирении активно изучается. Предполагается, что патологический процесс является многофакторным, в основе которого находится высокая эндокринная активность адипоцитов, которые способны синтезировать адипокины, такие как адипонектин, лептин, рези-

стин, цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли-α и другие. Повышенная выработка данных функционально активных молекул в совокупности с инсулинорезистентностью может приводить к воспалительным реакциям, сложным метаболическим нарушениям и оказывать прямое или косвенное повреждающее действие на органы-мишени, в том числе и на почки [87–91]. Клубочковая гиперфильтрация, приводящая к снижению СКФ, является характерным изменением функции почек при ожирении [92]. Более того, гемодинамические нарушения вследствие АГ могут быть причиной гломеруломегалии и гломерулосклероза [93]. Избыток жировой ткани, особенно при висцеральном ожирении, приводит к компрессии почек и повышению внутрипочечного давления. Ещё одним возможным патофизиологическим механизмом является липотоксичность, которая включает внутриклеточное накопление свободных ЖК и ТГ, что способствует прогрессированию почечного повреждения [94].

В литературе имеются данные, которые описывают влияние ожирения на развитие различной патологии почек, в частности ХБП.

В исследовании REGARDS [95], включающего 21 840 пациентов, было показано, что лица с избыточной массой тела (ИМТ), ожирением и МС имеют более высокий риск развития терминальной стадии ХБП. В когорте 6852 жителей Китая среди лиц как с МС, так и без него наблюдалось увеличение заболеваемости ХБП от нормального индекса массы тела к ожирению. Отмечено, что ИМТ и ожирение являются ФР ХБП независимо от наличия МС [96]. В исследовании CARDIA [97] у лиц в возрасте 28–40 лет определялось соотношение альбумина и креатинина в разовой порции мочи. За 15 лет наблюдения у 3,3% пациентов развивалась эпизодическая микроальбуминурия, которая была связана в том числе с наличием ожирения. Herrington W. G. и соавт. [98] сообщили, что среди 1 405 016 лиц в возрасте 20–79 лет более высокий индекс массы тела (>25 кг/м²) был связан с увеличением риска ХБП 4–5 стадии как для пациентов с наличием СД 2 типа, ССЗ, так и без них. Снижение индекса массы тела на каждую единицу приводило к соответствующему снижению риска формирования патологии почек. В метаанализе, включающем 247 наблюдательных исследований [99], было выявлено, что по сравнению с пациентами с нормальной массой тела у лиц с ИМТ чаще развивалась патология почек, а пациенты с ожирением были подвержены ещё большему риску. Более того, женщины имели худший прогноз, чем лица мужского пола. Также отмечалось, что ожирение неблагоприятно влияло на прогрессирование ранее существовавшей патологии почек. В метаанализе, включившем 630 677 участников [100] и со средним периодом наблюдения 6,8 лет, было выявлено, что ожирение увеличивает риск снижения СКФ и развития альбуминурии. В другом метаанализе, обобщающем наблюдательные исследования с общим количеством участников 181 505 [101], было показано, что лица с ожирением без МС имели повышенный риск развития ХБП. При этом пациенты с МС подвергались большему риску. Интересен вопрос и о взаимодействии метаболически здорового ожирения (с наличием двух и менее компонентов МС) и нарушения функции почек. Некоторые исследователи приходили к выводу, что ХБП в контексте этого фенотипа ожирения развивалась не чаще, чем в общей популяции [102]. Другие работы показывали, что здоровый метаболический профиль не защищает лиц с ожирением от развития ХБП [103–105].

Интересными представляются наблюдения, в которых ожирение рассматривалось как фактор, связанный с развитием онкологических

заболеваний. По данным Arnold M. и соавт. [106], 17% случаев онкологии почки у мужчин и 26% у женщин были связаны с ИМТ. В метаанализе 221 исследования [107] установлено, что среди всех злокачественных новообразований онкологические заболевания почек занимают третье место по степени риска, связанного с ожирением.

Многочисленные работы подтверждают гипотезу о том, что увеличение массы тела является фактором риска развития ХБП [108]. Park J. и соавт. [109] сообщают о наличии парадоксальной связи ожирения и ХБП терминальной стадии, когда ожирение выступает как протективный механизм, повышающий выживаемость стабильных пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Несмотря на то, что вопрос вклада ожирения в развитие патологии почек является предметом множества исследований, на данный момент имеется большое количество доказательств, демонстрирующих важность контроля массы тела для осуществления эффективной нефропротекции.

Заключение

Патология метаболизма углеводов, липидов, пуриновых оснований и ожирение имеют доказанные взаимосвязи с нарушением функции почек. При этом молекулярные и патогенетические механизмы данных взаимодействий остаются не до конца изученными и являются предметом большого количества экспериментальных и клинических исследований. Влияние модификации ОЖ, различных лечебных диет, гиполипидемической, пероральной сахароснижающей и уратснижающей терапии на функциональное состояние почек также требует дальнейшего более детального изучения для рационального применения у пациентов с ХБП.

У каждого пациента с наличием или подозрением на заболевания почек рекомендуется проводить расширенную диагностику, включающую определение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, МК и липидного спектра в сыворотке крови, а также антропометрию для определения модифицируемых ФР нарушения функции органа. Коррекция данных метаболических нарушений является приоритетной задачей в первичной профилактике и замедлении прогрессирования уже имеющейся патологии почек.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82.
2. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3013. DOI: 10.1097/MD.0000000000003013.
3. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):66-76. DOI: 10.1007/s12020-016-1014-6.
4. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019;364:k5301. DOI: 10.1136/bmj.k5301.
5. Piani F, Johnson RJ. Does gouty nephropathy exist, and is it more common than we think? *Kidney Int*. 2021;99(1):31-33. DOI: 10.1016/j.kint.2020.10.015.
6. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 АКТИВ SARS-CoV-2». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4708. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4708
7. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. *Терапевтический архив* 2022;94(1):32-47. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201320
8. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
9. Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(4):251-62. DOI: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00005.
10. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):761-9. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.2230. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2012;172(14):1095.
11. Alizadeh S, Esmaeili H, Alizadeh M, Daneshzad E, Sharifi L, Radfar H, et al. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):427-437. DOI: 10.20945/2359-3997000000149.
12. Schwasinger-Schmidt TE, Elhomsy G, Paull-Forney BG. Impact of a Community-Based Weight Loss Program on Renal Function. *Cureus*. 2020;12(5):e8101. DOI: 10.7759/cureus.8101
13. Арутюнов А.Г., Башкинов Р.А., Батлук Т.И., Мельников Е.С., Ермилова А.Н. Острое повреждение почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):6-17. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-6-17
14. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, Miller ER3rd, Saran R, Yee J, et al.; CDC CKD Surveillance Team. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):673-82. DOI: 10.2215/CJN.07891109.
15. Evron JM, Herman WH, McEwen LN. Changes in Screening Practices for Prediabetes and Diabetes Since the Recommendation for Hemoglobin A1c Testing. *Diabetes Care* 2019;42:576-584. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2323. DOI:10.2337/dc20-er09.
16. Forouhi NG, Luan J, Hennings S, Wareham NJ. Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med*. 2007;24(2):200-207. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02068.x
17. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305-12. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.05.004.
18. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet*. 2008;371(9626):1783-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
19. Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*. 2009;374(9702):1677-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4. Erratum in: *Lancet*. 2009;374(9707):2054.
20. Yeboah J, Bertoni AG, Herrington DM, Post WS, Burke GL. Impaired fasting glucose and the risk of incident diabetes mellitus and cardiovascular events in an adult population: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(2):140-146. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.025.
21. Heianza Y, Hara S, Arase Y, Saito K, Fujiwara K, Tsuji H, et al. HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011;378(9786):147-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60472-8.
22. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1665-73. DOI: 10.2337/dc09-1939.
23. Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C, Balcerzyk A, George P, Baker EK, et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58(5):1229-36. DOI: 10.2337/db08-1666.
24. Mihalik SJ, Michaliszyn SF, de las Heras J, Bacha F, Lee S, Chace DH, et al. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes Care*. 2012;35(3):605-11. DOI: 10.2337/DC11-1577.

25. Wendt TM, Tanji N, Guo J, Kislinger TR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1123-37. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63909-0.
26. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813–820. DOI: 10.1038/414813a.
27. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54(6):1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615.
28. Forbes JM, Ke BX, Nguyen TV, Henstridge DC, Penfold SA, Laskowski A, et al. Deficiency in mitochondrial complex I activity due to Ndufs6 gene trap insertion induces renal disease. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(4):331-43. DOI: 10.1089/ars.2012.4719.
29. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2006;55(1):225–233. DOI: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0894.
30. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(10):3885-9. DOI: 10.1210/jc.2006-2175.
31. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2447-53. DOI: 10.1210/jc.2007-2174.
32. Neves JS, Correa S, Baeta Baptista R, Bigotte Vieira M, Waikar SS, Mc Causland FR. Association of Prediabetes With CKD Progression and Adverse Cardiovascular Outcomes: An Analysis of the CRIC Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1772-e1780. DOI: 10.1210/clinem/dgaa017.
33. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VII пересмотр.* 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
34. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(2):6-29. DOI: 10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
35. Walther TC, Chung J, Farese RV Jr. Lipid Droplet Biogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017;33:491-510. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100616-060608.
36. Szeto HH, Liu S, Soong Y, Alam N, Prusky GT, Seshan SV. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int.* 2016;90(5):997-1011. DOI: 10.1016/j.kint.2016.06.013.
37. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet.* 1982;2(8311):1309-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)91513-6.
38. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):983-997. DOI: 10.2215/CJN.11761116. *Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1528.
39. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(4):637-46. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.03.035.
40. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, Praga M, Cruzado JM, Bajema IM, et al.; ERA-EDTA Working Group Diabetes. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):417-26. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70065-8.
41. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, Larsson E, Huusko J, Nilsson I, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. *Nature.* 2010;464(7290):917-21. DOI: 10.1038/nature08945.
42. Opazo-Ríos L, Mas S, Marín-Royo G, Mezzano S, Gómez-Guerrero C, Moreno JA, et al. Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(7):2632. DOI: 10.3390/ijms21072632.
43. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 2016;90(1):41-52. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.026.
44. Morton J, Zoungas S, Li Q, Patel AA, Chalmers J, Woodward M, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2201-6. DOI: 10.2337/dc12-0306.
45. Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int.* 2016;89(4):886-96. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.034.
46. Nam KH, Chang TI, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al.; KNOW-CKD (KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease) Investigators. Association Between Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Progression of Chronic Kidney Disease: Results From the KNOW-CKD. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(6):e011162. DOI: 10.1161/JAHA.118.011162.
47. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):979-86. DOI: 10.1681/ASN.2012080870.
48. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
49. Арутюнов А. Г., Батлук Т. И., Башкинов Р. А., Трубникова М. А. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4808. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4808
50. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501-12. DOI: 10.12659/msm.899852.
51. Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):179-188. DOI: 10.1007/s11926-012-0240-z.
52. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):991-999. DOI: 10.1002/art.40807.
53. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(5):694-700. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201254.
54. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:762820. DOI: 10.1155/2015/762820.

55. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):153–159. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
56. Skocznyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczyk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. *Reumatologia*. 2020;58(5):312-323. DOI: 10.5114/reum.2020.100140.
57. Reginato AM, Mount DB, Yang I, Choi HK. The genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(10):610-621. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.144.
58. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Sánchez-Lozada LG, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Uric acid—a uremic toxin? *Blood Purif*. 2006;24(1):67-70. DOI: 10.1159/000089440.
59. Lee TH, Chen JJ, Wu CY, Yang CW, Yang HY. Hyperuricemia and Progression of Chronic Kidney Disease: A Review from Physiology and Pathogenesis to the Role of Urate-Lowering Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1674. DOI: 10.3390/diagnostics11091674.
60. Kim S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Lee SJ, Shin H, et al. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(2):173-181. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
61. Bardin T, Nguyen QD, Tran KM, Le NH, Do MD, Richette P, et al. A cross-sectional study of 502 patients found a diffuse hyperechoic kidney medulla pattern in patients with severe gout. *Kidney Int*. 2021;99(1):218-226. DOI: 10.1016/j.kint.2020.08.024.
62. Sánchez-Lozada LG. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol*. 2018;192:17-24. DOI: 10.1159/000484274.
63. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(4):F1134-41. DOI: 10.1152/ajprenal.00104.2008.
64. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6. DOI: 10.1161/hy1101.092839.
65. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013;304(5):F471-80. DOI: 10.1152/ajprenal.00560.2012.
66. Verzola D, Ratto E, Villaggio B, Parodi EL, Pontremoli R, Garibotto G, et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4. *PLoS One*. 2014;9(12):e115210. DOI: 10.1371/journal.pone.0115210.
67. Kim YJ, Oh SH, Ahn JS, Yook JM, Kim CD, Park SH, et al. The Crucial Role of Xanthine Oxidase in CKD Progression Associated with Hypercholesterolemia. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7444. DOI: 10.3390/ijms21207444.
68. Zhou F, Yu G, Wang G, Liu Y, Zhang L, Wang W, et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(7):871-879. DOI: 10.1007/s10157-019-01705-w.
69. Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170393. DOI: 10.1371/journal.pone.0170393.
70. Ye M, Hu K, Jin J, Wu D, Hu P, He Q. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):190. DOI: 10.1186/s12882-018-0982-6.
71. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362-370. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.017
72. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-2413. DOI: 10.1681/ASN.2008010080.
73. Liu N, Wang L, Yang T, Xiong C, Xu L, Shi Y, et al. EGF Receptor Inhibition Alleviates Hyperuricemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2716-29. DOI: 10.1681/ASN.2014080793.
74. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003;41(6):1183-90. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
75. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:382918. DOI: 10.1155/2015/382918.
76. Xia X, Luo Q, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2016;65(9):1326-1341. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.009.
77. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, Ting IW, Yeh HC, Kuo CC. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: a novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):231-241. DOI: 10.1093/ndt/gfx297.
78. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, Singh JA. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211016661. DOI: 10.1177/1759720X211016661.
79. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю., Петрова М.С., Инамова О.В. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. *РМЖ*. 2021;29(6):56-62. eLIBRARY ID: 46433904
80. Luo Q, Xia X, Li B, Lin Z, Yu X, Huang F. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):18. DOI: 10.1186/s12882-018-1143-7.
81. Wu N, Xia J, Chen S, Yu C, Xu Y, Xu C, et al. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease: a national cohort study and updated meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18(1):94. DOI: 10.1186/s12986-021-00618-4.
82. Xu X, Hu J, Song N, Chen R, Zhang T, Ding X. Hyperuricemia increases the risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):27. DOI: 10.1186/s12882-016-0433-1.
83. Yang H, Chen Q, Huang A, Yu X, Chen G, Hu X, et al. The Impact of hyperuricemia on long-term clinical outcomes of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:292-307. DOI: 10.18433/jpps31620.
84. Zhang K, Tang L, Jiang SS, Wang YF, Meng Y, Wang MD, et al. Is hyperuricemia an independent prognostic factor for IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Ren Fail*. 2022;44(1):70-80. DOI: 10.1080/0886022X.2021.2019589.

85. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-2642. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
86. *Obesity: missing the 2025 global targets. Trends, Costs and Country Reports*. World Obesity Federation. London, 2020.
87. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(24):2959-71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn387.
88. Аметов А.С., Цыганкова О.В. Комплексная метаболическая протекция как современная стратегия управления сахарным диабетом 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):93-104. DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-93-104.
89. Sharma K. The link between obesity and albuminuria: adiponectin and podocyte dysfunction. *Kidney Int*. 2009;76(2):145-8. DOI: 10.1038/ki.2009.137.
90. Ellington AA, Malik AR, Klee GG, Turner ST, Rule AD, Mosley TH Jr, et al. Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension*. 2007;50(4):708-14. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095257.
91. Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:175-183. DOI: 10.1159/000095328.
92. Kopple JD, Feroze U. The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):66-71. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.10.009.
93. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2594-7. DOI: 10.1093/ndt/gfi201.
94. Weinberg J.M. Lipotoxicity. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(9):1560-6. DOI: 10.1038/sj.ki.5001834.
95. Panwar B, Hanks LJ, Tanner RM, Muntner P, Kramer H, McClellan WM, et al. Obesity, metabolic health, and the risk of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2015;87(6):1216-22. DOI: 10.1038/ki.2014.384.
96. Cao X, Zhou J, Yuan H, Wu L, Chen Z. Chronic kidney disease among overweight and obesity with and without metabolic syndrome in an urban Chinese cohort. *BMC Nephrol*. 2015;16:85. DOI: 10.1186/s12882-015-0083-8.
97. Chang A, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Liu K, Muntner P, Newsome B, et al. Lifestyle-related factors, obesity, and incident microalbuminuria: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(2):267-75. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.363.
98. Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: Prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173515. DOI: 10.1371/journal.pone.0173515.
99. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73(1):19-33. DOI: 10.1038/sj.ki.5002586.
100. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int*. 2017;91(5):1224-1235. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.013.
101. Zhang J, Jiang H, Chen J. Combined effect of body mass index and metabolic status on the risk of prevalent and incident chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(22):35619-35629. DOI: 10.18632/oncotarget.10915.
102. Hashimoto Y, Tanaka M, Okada H, Senmaru T, Hamaguchi M, Asano M, et al. Metabolically healthy obesity and risk of incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):578-83. DOI: 10.2215/CJN.08980914.
103. Jung CH, Lee MJ, Kang YM, Hwang JY, Kim EH, Park JY, et al. The risk of chronic kidney disease in a metabolically healthy obese population. *Kidney Int*. 2015;88(4):843-50. DOI: 10.1038/ki.2015.183.
104. Lin L, Peng K, Du R, Huang X, Lu J, Xu Y, et al. Metabolically healthy obesity and incident chronic kidney disease: The role of systemic inflammation in a prospective study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(3):634-641. DOI: 10.1002/oby.21768.
105. Nam KH, Yun HR, Joo YS, Kim J, Lee S, Lee C, et al. Changes in obese metabolic phenotypes over time and risk of incident chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(12):2778-2791. DOI: 10.1111/dom.13458.
106. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4.
107. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
108. Pinto KR, Feckingham CM, Hirakata VN. Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2021;54(4):e10022. DOI: 10.1590/1414-431X202010022.
109. Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):415-25. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.10.005.

Информация об авторах

Башкинов Роман Андреевич, Медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9344-1304; bashkinov-roman@mail.ru.

Батлук Татьяна Ивановна, к.м.н.; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-0210-2321; tatianabatluk92@gmail.com.

Мельников Евгений Сергеевич, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-8521-6542; melnikovzhenya@mail.ru.

Трубникова Марина Александровна, медицинский советник «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; врач-нефролог ООО «Фрезениус Медиал Кеа Кубань», г. Сочи, Россия.

Арутюнов Александр Григорьевич, д.м.н.; вице-президент «Евразийской Ассоциации Терапевтов», Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-1180-3549; agarutyunov@mail.ru

Information about the authors

Roman A. Bashkinov, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; postgraduate of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care n. a. E. E. Eichwald, «North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9344-1304; bashkinov-roman@mail.ru.

Tatiana I. Batluk, PhD; Assistant of Department of Internal Medicine Propaedeutics of the Pediatric Faculty, «Pirogov Russian National Research Medical University», Moscow, Russia; medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-0210-2321, tatianabatluk92@gmail.com.

Evgeny S. Melnikov, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; postgraduate of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care n. a. E. E. Eichwald, «North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov», Saint-Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-8521-6542; melnikovzhenya@mail.ru.

Marina A. Trubnikova, Medical advisor of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; nephrologist of LLC «Fresenius Medical Care Kuban», Sochi, Russia.

Alexander G. Arutyunov, MD, Vice President of the «Eurasian Association of Therapists», Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1180-3549; agarutyunov@mail.ru.andex.ru

Получено / Received: 15.05.2022

Принято к печати / Accepted: 09.06.2022