

Две стороны одной медали: роль недостаточного и избыточного веса в патогенезе хронической болезни почек

А. Асанбек к.¹, С. Сезер^{2,3}

¹ Ошский Государственный Университет, Международный Медицинский Факультет, 723500, ул. Водозаборная, 215, г. Ош, Кыргызская Республика

² Атылимский Университет, Медицинский Факультет, 06836, ул. Гельбаши, г. Анкара, Турция

³ Международная кыргызско-турецкая клиника, 723500, ул. Моминова, 5, г. Ош, Кыргызская Республика

Two sides of the same coin: role of insufficient and excessive weight in patogenesis of the chronic kidney disease

A. Asanbek k.¹, S. Sezer^{2,3}

¹ Osh State University, International Medical Faculty, 215, Vodozabornaya st., 723500, Osh, Kyrgyz Republic

² Atylim University, Medical Faculty, Golbashi st., 06836, Ankara, Turkey

³ International Kyrgyz-Turkish Clinic, 5, Mominova st., 723500, Osh, Kyrgyz Republic

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диализ, нутриционный статус, ожирение, белково-энергетическая недостаточность, метаболический синдром

Резюме

В последние годы отмечается глобальный рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП). Проблема эта носит как медицинский характер – высокие показатели смертности от кардиоваскулярных причин в этой популяции, так и экономический характер – крупные затраты системы здравоохранения на сравнительно небольшую категорию пациентов. Поэтому поиск решений для уменьшения бремени ХБП является актуальной задачей современной нефрологии.

Нарушения нутриционного статуса широко распространены и являются предикторами неблагоприятных исходов при ХБП, но при своевременном выявлении могут быть относительно легко скорректированы при правильном рационе и режиме питания. Вариации нарушений нутриционного статуса включают как недостаточный вес, так и избыточный вес. Влияние нарушений нутриционного статуса на прогрессирование и клинические исходы ХБП варьирует в зависимости от стадии: белково-энергетическая недостаточность (БЭН) является неблагоприятным фактором и может обнаруживаться во всех стадиях ХБП, но более характерна для поздних стадий, тогда как, ожирение играет бóльшую роль в прогрессировании ХБП на ранних стадиях, однако у пациентов на диализе начинает ассоциироваться с лучшей выживаемостью (обратная эпидемиология). Сочетание БЭН и ожирения (комплекс саркопения-ожирение), обнаруживаемое во всех стадиях ХБП, позволяет предположить, что при нормальном или избыточном весе, именно потеря мышечной массы и неравномерное распределение жировой ткани по центральному типу неблагоприятно влияет на прогноз.

Нарушения нутриционного статуса поддаются коррекции, и их своевременная идентификация, модификация образа жизни, коррекция диетического режима и рациона питания могут облегчить бремя ХБП в группе пациентов высокого риска. Однако на практике важности определения и коррекции нарушений нутриционного статуса часто не придается должное значение.

Цель данного обзора – выявление роли избыточного и недостаточного веса на патогенез и прогрессирование ХБП, обсуждение результатов последних исследований, посвященных данной теме,

Адрес для переписки: Айпері Асанбек кызы

e-mail: iperyipery@gmail.com

Corresponding author: Dr. Aiperi Asanbek kyzy

e-mail: iperyipery@gmail.com

и улучшение понимания механизмов нарушения нутриционного статуса при ХБП, что, несомненно, может способствовать разработке эффективных стратегий по их профилактике, диагностике и лечению.

Abstract

In recent years, a global increase in the incidence of Chronic Kidney Disease (CKD) has been observed. This problem has both medical (high mortality from cardiovascular causes in this population) and economic (large costs of the health care system for a relatively small category of patients) character. Therefore, a search for solutions for reduction of the CKD burden is an important problem of modern nephrology.

Nutritional status impairments are widespread. They are predictors of adverse outcomes in CKD. However, with early detection they can be relatively easily corrected with special diet. Variations of nutritional status impairments include both underweight and overweight. The impact of nutritional status disorders on the progression and clinical outcomes of CKD varies depending on the stage: protein-energy wasting (PEW) is an unfavorable factor and can be found in all stages of CKD. It is more common at the later stages, whereas, obesity plays a greater role in CKD progression on its early stages. However, in dialysis patients, obesity is associated with better survival (reverse epidemiology). The combination of PEW and obesity (sarcopenia-obesity complex), was found in all stages of CKD. It was suggested that in patient with normal weight or overweight, it is the loss of muscle mass and the uneven distribution of adipose tissue by the central type, adversely affect the prognosis.

The nutritional status disorders are amenable to correction and their timely identification, modification of lifestyle, correction of dietary regime and ratio can ease the burden of CKD in the group of high-risk patients. However, in practice, the importance of determining and correcting nutritional status impairments is often underestimated.

The *purpose* of this review was to identify the role of overweight and underweight in the pathogenesis and progression of CKD, to discuss the results of the recent studies on this topic and to improve understanding of the mechanisms of violation of nutritional status in CKD, which will undoubtedly contribute to the development of effective strategies for their prevention, diagnosis and treatment.

Key words: chronic kidney disease, dialysis, nutritional status, obesity, protein energy wasting, metabolic syndrome

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) – понятие, охватывающее ряд нарушений функции и структуры почек (от повреждения до потери), сохраняющиеся в течение трех месяцев и более [1]. В соответствии с диагностическими критериями – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурия в разовой порции мочи >30 мг/г – предположительная глобальная распространенность ХБП составляет 10-15% [2]. Кроме широкой распространенности, для этой популяции больных также характерна высокая смертность, в основном, в результате сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений [3]. Также большие сложности представляют высокие затраты на лечение больных с ХБП. Поэтому перед системой здравоохранения стоит задача разработки и внедрения эффективной превентивной стратегии по диагностике и лечению ХБП для уменьшения смертности и улучшения качества жизни больных в этой группе не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. И одним из важных предикторов выживаемости пациентов с ХБП, особенно на ГД, является нутриционный статус.

Нутриционный статус – комплекс клинических, антропометрических и лабораторных данных, характеризующих количественное соотношение мышеч-

ной и жировой массы тела. Вариации нарушений нутриционного статуса могут включать как избыточную, так и недостаточную массу тела.

Исследования среди пациентов с ХБП и терминальной почечной недостаточностью (ТПН) позволяют предположить, что около 18-75% из них страдают различными видами нарушения нутриционного статуса [4, 5]. В англоязычной литературе для описания состояний, развивающихся при нарушениях питания, связанных с недостаточным поступлением и всасыванием нутриентов, используется термин "malnutrition", который в русскоязычной литературе ассоциируется с термином недостаточное питание или недоедание [6, 7]. Однако ряд нарушений нутриционного статуса развиваются и при нормальном пищевом рационе и режиме. Поэтому в 2007 г. экспертной группой International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) была предложена концепция синдрома белково-энергетической недостаточности (БЭН) при хронической болезни почек – синдрома, характеризующегося прогрессирующим нарушением белкового обмена и потерей мышечной массы вплоть до кахексии [7, 8]. Существует ряд факторов, ассоциированных с ХБП, которые могут приводить к БЭН: уремия, коморбидные состояния, метаболический ацидоз, воспаление, анализ-ассоциированный гиперкатаболизм, гиперпаратиреонизм, остеодистрофия, анемия и т.д. [9].

Избыточный вес – еще один немаловажный фактор развития и прогрессирования ХБП. У лиц с высоким индексом массы тела (ИМТ) могут запускаться механизмы повреждения почек с развитием ХБП *de novo* и прогрессированием уже существующей ХБП. Ожирение может оказывать прямое патофизиологическое действие на почки путем увеличения метаболических потребностей организма, приводящих к гиперфилтрации в почечных клубочках, внутриклубочковой гипертензии и гипертрофии с развитием гломерулосклероза и протеинурии [10].

В популяции пациентов с поздними стадиями ХБП также наблюдается так называемый феномен "обратной эпидемиологии", когда избыточный вес и гиперлипидемия, наоборот, ведут к улучшению выживаемости [11]. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что избыточный вес на поздних стадиях ХБП не всегда является преимуществом, и следует отличать ожирение центрального типа, особенно в сочетании с саркопенией, которые оказывают негативное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов [12].

В данном литературном обзоре рассматриваются проблемы определения оптимального нутриционного статуса, факторов, предрасполагающих к нарушениям нутриционного статуса и их роль в патогенезе и прогрессировании ХБП. Обзор сфокусирован на популяции пациентов с ХБП 3-5 стадии, включая диализ-зависимую ХБП, и направлен на сбор и интерпретацию мнений авторов статей по данной теме и не является систематическим обзором.

Белково-энергетическая недостаточность и ХБП

Распространенность нарушений питания в виде БЭН наиболее высока при поздних стадиях ХБП и заместительной почечной терапии (ЗПТ): ХБП 1-2-й стадии – до 2%, ХБП 3-5-й стадии – 11-46%, на хроническом диализе – 28-54%, и зависит от метода диагностики [13, 14, 15]. Эти цифры могут быть существенно выше, так как, несмотря на несомненную значимость, симптомы БЭН не всегда выявляются рутинно при поступлении и дальнейшей курации пациентов. Кроме того, сама процедура определения нутриционного статуса и его нарушений у пациентов с ХБП до сих пор варьирует от региона к региону и не стандартизирована повсеместно.

Текущие рекомендации ISRNM по диагностике БЭН включают четыре категории критериев:

- 1) *биохимические индикаторы* (сывороточный альбумин <3,8 г/л, сывороточный пре-альбумин <30 мг/л, сывороточный холестерин <100 мг/л);
- 2) *масса тела* (ИМТ <23, непреднамеренная потеря веса более 5% за три месяца или более 10% за шесть месяцев, общее содержание жира в организме <10%);

3) *мышечная масса* (потеря мышечной массы более 5% за три месяца или более 10% за шесть месяцев, уменьшение окружности плеча >10%, снижение креатинина крови);

4) *режим питания* (непреднамеренно низкое потребление с пищей белков (<0,8 г/кг/день) и калорий (<25 ккал/кг/д) за последние два месяца) [16].

По крайней мере три из четырех указанных категорий (или по крайней мере один критерий из каждой категории) необходимы и достаточны для диагноза БЭН при ХБП. Следует иметь в виду, что показатели сывороточного альбумина могут быть пониженными не только при потенциальной БЭН, но и при других потерях, например, через мочевыделительную систему и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Антропометрия пациентов должна выполняться опытным специалистом, желательно одним и тем же, через запланированные промежутки времени и учитывать флюктуации в весе в зависимости от наличия отеков и достижения "сухого" веса (у пациентов с диализ-зависимой ХБП). И наконец, дневники питания для определения режима питания пациентов довольно субъективны и могут значительно различаться с реальностью.

Существуют и другие методики оценки нутриционного статуса. Например, в клиническом руководстве Научного общества нефрологов России от 2014 г. "Оценка и коррекция статуса питания у пациентов на программном гемодиализе", кроме вышеуказанных, включены дополнительные параметры – показатель pPNA (нормализованный белковый эквивалент выведения азота), средняя концентрация бикарбоната, С-реактивный белок (СРБ) и субъективная глобальная оценка (СГО) [17]. "Модификация СГО – Malnutrition-inflammation score (MIS) успешно используется для выявления не только нарушений питания, но и воспаления у пациентов с ХБП на ГД и перитонеальном диализе (ПД) [18] Malnutrition Screening Tool (MST) и Nutrition Risk Screening 2002 (NRS) позволяют проводить эффективный мониторинг пациентов с ХБП на наличие симптомов БЭН и рекомендованы European Society of Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [19]. Определенный интерес в отношении больных на ГД представляет методика скрининга БЭН "МЕГАСКРИН", которая продемонстрировала высокую специфичность (72,5-92,5%) и чувствительность (92-71%) [20].

Этиология БЭН при ХБП мультифакторна (Табл. 1) и может включать недостаточное пищевое потребление и поглощение белков через ЖКТ, рост энергетических потребностей организма, хроническое воспаление, метаболический ацидоз, гиперкатаболизм, уремию, гормональные нарушения, коморбидные состояния, низкую физическую активность, недостигнутая "доза диализа" и т.д. [8, 16].

В течении десятилетий одной из эффективных стратегий замедления прогрессирования ХБП, наряду с медикаментозными методами, остается дне-

Таблица 1 | Table 1

Причины БЭН у пациентов с ХБП (адаптировано из [11])
Causes of PEW in patients with CKD (adapted from [11])

Метаболический ацидоз
Пониженная физическая активность
Уменьшение потребления белка и энергии
Анорексия
Диетические ограничения
Изменения в органах, участвующих в потреблении нутриентов
Депрессия
Отсутствие/ограничение возможности к приобретению или приготовлению пищи
Гиперметаболизм
Увеличение расхода энергии
Гормональные нарушения
Повышенный анаболизм
Снижение потребления нутриентов
Резистентность к ГР/ИФР1
Коморбидности
Диабет, СН, депрессия, КБС, поражение периферических сосудов
Диализ
Потеря нутриентов с диализатом
Диализ-ассоциированное воспаление
Диализ-ассоциированный гиперметаболизм
Потеря остаточной функции почек

Сокращения: ГР – гормон роста, ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста 1, СН – сердечная недостаточность, КБС – коронарная болезнь сердца

тический режим ограничения потребления определенных пищевых нутриентов. Диета при ХБП, особенно 3-5-й стадий, должна включать коррекцию и профилактику нарушений фосфорно-кальциевого, липидного и пуринового обменов, метаболического ацидоза, гиперкалемии и гипернатриемии. При ХБП 3-5 стадий рекомендуется ограничение белков до 0,6-0,8 г/кг/сут при энергетической ценности рациона 30-35 ккал/кг/сут, так как на фоне отрицательного азотистого баланса снижение энергетической ценности рациона питания может приводить к утилизации незаменимых аминокислот в качестве источника энергии и развитию БЭН [21]. Поэтому в качестве дополнительного источника калорий могут использоваться непротеиновые ресурсы – жиры и углеводы [22]. При переходе на диализ, в связи с рядом причин (высокие потери белка во время процедур, прекращение необходимости в нефропротекции, хорошая коррекция метаболического ацидоза, вызванного употреблением белков, диализ-ассоциированный гиперкатаболизм и др.), рекомендуются более высокие уровни потребления белка – до 1,2-1,4 г/кг/сут [8, 9].

Малобелковая диета (МБД) и низкобелковая диета (НБД) при диализ-независимой ХБП с замещением белков животного происхождения на растительные, способствует снижению уровня мочевины крови [23], коррекции метаболического ацидоза [24]

и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [25], улучшению микробиоты кишечника [26] и снижению уровня фосфора крови [27]. Но при назначении МБД и, в особенности НБД, могут возникать опасения по поводу потенциального риска развития или усугубления БЭН. Исследование Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) обнаружило, что не было преимуществ от применения МБД для снижения прогрессирования ХБП и, что применение МБД ассоциировалось с высоким риском развития БЭН [28]. Однако недавний систематический обзор Cochrane Library о МБД у взрослых пациентов без сахарного диабета (СД) с ХБП позволяет предположить, что МБД достоверно замедляла прогрессирование ХБП 3-й стадии до ТПН и данные о потенциальных рисках развития БЭН и неблагоприятных изменениях в весе на сегодняшний день ограничены [29]. Мета-анализ *Li A. et al.* показал, что использование кето-аналогов аминокислот в сочетании с МБД ассоциировалось с уменьшением прогрессирования ХБП без развития симптомов недостаточного питания [30]. Таким образом, режим диетического ограничения белков требует тщательного регулярного контроля нутриционного статуса и энергетической ценности рациона питания, так как не исключен риск развития и усугубления БЭН.

Диетические рекомендации по ограничению ряда продуктов для профилактики осложнений ХБП без их адекватной замены часто могут приводить к непреднамеренно низкому потреблению необходимых нутриентов даже при нормальном аппетите и достаточной калорийности питания [31]. У больных может развиваться *анорексия* – отсутствие аппетита органического, психогенного и лекарственного генеза [32]. Более того, причинами недоедания и потери мышечной массы вплоть до кахексии при ХБП могут быть стоматологические проблемы, хронические гастриты и энтероколиты уремиического и не уремиического происхождения, диспепсия, функциональные расстройства и бактериальная инфекция кишечника [16, 33]. Тем не менее, лишь недоеданием нельзя объяснить распространенную при ХБП БЭН. В исследовании *Яковенко А.А. et al.* распространенность стойкого снижения аппетита и неадекватного потребления нутриентов составляла 5% и 9,7% соответственно, тогда как распространенность БЭН составила от 51,2 до 75,3% [34]. *Ikezler et al.* после серии исследований с измерениями синтеза и распада белков перед, через 2 часа после начала и через 2 часа после процедуры ГД пришли к выводу, что, хотя увеличение потребления белков и калорий и улучшало в некоторой степени показатели белкового обмена, в целом, оно не могло восполнить потери мышечной массы при запущенных уремии процессах клеточного катаболизма [8]. В экспериментах на грызунах было обнаружено, что при ХБП происходило угнетение возможности инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) регулировать син-

тез и распад мышечных протеинов, а также повреждение клеток-предшественниц мышц с частичной дисфункцией рецепторов к ИФР1 [36]. Более того, метаболический ацидоз ассоциировался со снижением маркеров синтеза протеинов – серин/треонин-протеинкиназы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и рибосомальной протеинкиназы S6 (p70S6K) и повышением распада белков и незаменимых аминокислот путем стимулирования убиквитин-протеосомной системы (УПС) [37].

У пациентов с ХБП повышенные уровни таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин 6 (ИЛ 6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), сывороточный амилоид А и СРБ вызывали подавление рецепторов к инсулину и ИФР1 с последующей мышечной атрофией [38]. Кроме того, состояние хронического воспаления ассоциировалось с дефектами гипоталамической регуляции аппетита [32,38] и дисбалансом уровней миостатина и ИФР1 [37].

Среди других причин развития БЭН при ХБП важную роль играет состояние экосистемы кишечника. При избыточном весе, сахарном диабете, сердечно-сосудистых заболеваниях и ХБП распространены явления *дисбиоза* кишечника [39]. Уремия, ограничение употребления фруктов и овощей в пище для предотвращения гиперкалемии, повышение мочевой кислоты, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов способствуют развитию нарушений в кишечной микрофлоре и барьерной функции кишечника [40]. Происходит рост числа бактерий, способных синтезировать уремические токсины: индоксил сульфат, Р-крезил сульфат, индол-уксусную кислоту, триметиламин-N-оксид [41], которые затем через поврежденный кишечный барьер перемещаются в системный кровоток, способствуя еще большему прогрессированию ХБП и сердечно-сосудистых заболеваний, воспалению и оксидативному стрессу, резистентности к инсулину и БЭН [39, 42]. Более редкие причины поражения ЖКТ, ассоциированные с ХБП, которые могут не только осложнить явления БЭН, но и нести потенциальную опасность для жизни – АН-амилоидоз [43] и ассоциированная с *Clostridium difficile* диарея [44].

Ожирение и ХБП

Избыточный вес и ожирение – факторы риска развития ХБП *de novo*, альбуминурией при ХБП 1-2-й стадии и прогрессированием до ХБП 3-й и более стадии [45, 46]. С ними ассоциированы ряд структурных и гемодинамических изменений в почках: увеличение СКФ и размеров почек, гломеруломегалия и гипертрофия подоцитов, мезангиальная пролиферация и утолщение гломерулярной базальной мембраны, увеличение распространенности и величины альбуминурии/протеинурии [47]. Избыточный вес, особенно с раннего подросткового возраста, яв-

ляется фактором риска развития почечной карциномы [48]. При крайних степенях ожирения часто развиваются так называемая нефропатия, связанная с ожирением и фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [45, 49]. Если БЭН более характерна для ХБП 5-й стадии и диализ-зависимой ХБП [15], то пик распространенности избыточного веса приходится на пациентов с ХБП 3-4-й стадий [50].

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), диагноз избыточный вес ставится при ИМТ >25, а ожирение – при ИМТ >30 [51]. В популяции пациентов с ХБП постановка диагноза ожирение/избыточный вес лишь измерением ИМТ может не отразить истинного состояния нутриционного статуса. Так как среди этой категории пациентов может наблюдаться нормальный или избыточный вес на фоне потери мышечной массы, гипергидратация при недостижении "сухого" веса у пациентов на диализе, неравномерное распределение жировой ткани при нормальном или недостаточном весе [11]. Риск развития ХБП у лиц с избыточным весом и ожирением лучше коррелирует с показателями окружности талии (ОТ) и отношением окружности талии к окружности бедер (СТБ) и увеличивается при превышении >102 см и >0,9 у мужчин и >88 см и >0,8 см у женщин соответственно [52]. Висцеральное (центральное, абдоминальное) ожирение – один из диагностических критериев метаболического синдрома (МС) [53]. Для более точной оценки состояния мышечной и жировой массы тела эффективны двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DXA), биоэлектрический импедансный анализ (BIA) и воздушная вытеснительная плетизмография (ADP) [54, 55, 56].

Важный компонент механизмов повреждения почек при избыточном весе – эндокринная, паракринная и аутокринная активность жировой ткани [57]. Жировая ткань представлена тремя типами: белой, бурой и буроподобной, которые имеют различную структуру и функции (Табл. 2) [58]. Белая жировая ткань (WAT – white adipose tissue) участвует в хранении энергетических запасов, а бурая жировая ткань (BAT – brown adipose tissue) специализируется на рассеивании энергии за счет производства тепла (несократительный термогенез) [59]. Буроподобная жировая ткань (BWAT – brown-in-white adipose tissue) выявлена лишь недавно в местах локализации белой жировой ткани, но с фенотипом более близким к бурой жировой ткани. Буроподобная жировая ткань изначально выполняет функции сходные с белой, но при адекватном стимулировании может трансформироваться в бурую, и это преобразование имеет благоприятные метаболические последствия [60].

Жировой тканью производится выработка адипонектина (АДПК), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), интерлейкинов 6 (ИЛ6), ингибиторов активации плазминогена первого типа (РА1 1), лептинов, резистина, ИФР1 и трансформирующего фактора

Таблица 2 | Table 2

Сравнение между различными типами жировой ткани (адаптировано из [58])
Comparison between different types of adipose tissue (adapted from [58])

	Белая жировая ткань	Бурая жировая ткань	Буроподобная жировая ткань
Морфология	Сферические клетки с одной большой каплей липидов, занимающей 90% пространства клетки; митохондрии тонкие, удлиненные	Полигональные клетки, липиды содержатся в виде множественных мелких вакуолей; митохондрии крупные, в большем количестве; лучшая васкуляризация	Изначально схожа с белой, но при стимулировании (холодовое, фармакологическое, нутриционное) преобразуется в бурую
Функции	Энергетический резервуар и эндокринный орган	Термогенез и эндокринный орган	Адаптивный термогенез
Белковые маркеры	Лептин, адипонектин	PGC1 α , PRDM16	CD137, PRDM16, Tmem26
Роль в организме человека	Большие объемы связаны с повышением риска развития патологий, связанных с ожирением	Большие объемы связаны с уменьшением риска развития патологий, связанных с ожирением	Сходные с бурой жировой тканью, улучшение гомеостаза глюкозы, уменьшение объема жировой ткани

Сокращения: PGC1 α – Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 α , PRDM16 – PR domain containing 16, CD137 – cluster of differentiation 137, Tmem26 – transmembrane protein 26

роста бета (TGF- β), увеличенная секреция которых связана с развитием ХБП, ассоциированного с ожирением [57]. Часть выделяемых адипоцитами веществ (АДПК, ИФР1), контролируют массу тела и энергетический баланс, а другие (ФНО α , ИЛ6) являются провоспалительными цитокинами.

АДПК – полипептидный гормон, состоящий из 244 аминокислот и молекулярной массой 30 кДа. АДПК обладает антиатерогенным и противовоспалительным эффектами, подавляет адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, увеличивает чувствительность к инсулину. Замечено, что снижение уровня адипонектина, наблюдающееся при избыточном весе, сахарном диабете 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваниях, ассоциировалось с инсулинорезистентностью, гипергликемией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативным стрессом и микровоспалением [57]. В то же время, наблюдавшееся в некоторых исследованиях почти трехкратное повышение адипонектина при ТПН ассоциировалось с риском развития БЭН, снижением минеральной плотности костей и высокой смертностью [61, 62, 63]. По-видимому, гиперадипонектинемия при ХБП, подобно ожирению, парадоксальна и вместо улучшения прогноза ухудшает его, и эти механизмы еще предстоит изучить.

Лептин – гормон из группы адипокинов, регулирует массу тела путем влияния на гипоталамус через снижение аппетита и увеличение потребления энергии [64]. Кроме того, лептин регулирует процессы ангиогенеза, коагуляции, инсулин-ассоциированные функции и ремоделирование сосудов [57], способствует метастазированию рака [65], влияет на когнитивные и поведенческие функции [66]. Выведение лептина осуществляется почками и при ХБП происходит его накопление с активацией ряда механизмов, неблагоприятно влияющих на прогноз ХБП. В частности, лептин, наряду с другими адипокинами, играет немаловажную роль в развитии БЭН и уреми-

ческой кахексии [61, 67]. При ожирении происходит развитие селективной резистентности гипоталамуса к действию лептина при сохранной чувствительности других тканей и органов [66]. Гиперлептинемия приводит к повышенной эндотелиальной продукции ФНО α и гломерулярной эндокапиллярной пролиферации, с последующим фиброзом и протеинурией [64, 68].

Среди других факторов повреждения почек при ожирении можно отметить липотоксичность конечных продуктов метаболизма жирных кислот в нежировых тканях (сердце, печень, поджелудочная железа, мышцы) с развитием в них фибротических изменений [69] и связь МС с повышенными цифрами мочевого кислоты и нефролитиазом [70].

Однако в некоторых случаях избыточный вес и ожирение могут играть защитную роль. У пациентов с ТПН и на ЗПТ наблюдается феномен "парадокса ожирения", когда избыточный вес вместо ухудшения прогноза выживаемости, наоборот, ассоциируется со снижением смертности и даже лучшим качеством жизни пациентов [71]. Возможно, это связано с тем, что в данной популяции пациентов недостаточный вес и БЭН являются более сильными предикторами смертности, а также с тем, что неблагоприятные исходы нарушений метаболизма, связанные с ожирением, являются более отдаленными по сравнению с таковыми при потере мышечной массы [9, 71]. По-видимому, мышечная масса превосходит жировую в обеспечении лучшей выживаемости.

Комплекс "саркопения-ожирение" или саркопеническое ожирение – избыточное накопление жировой ткани, преимущественно по висцеральному типу, в сочетании с потерей мышечной массы и силы, ассоциируется с высокой смертностью и низким качеством жизни, а также высокой частотой инфекционных осложнений и падений [72]. Последнее, в сочетании с уремической остеодистрофией, нередкой для пациентов с ХБП, может вести к появлению патологических переломов. Висцеральная жировая

ткань продуцирует провоспалительные цитокины, которые оказывают катаболический эффект на мышечную ткань, происходит уменьшение синтеза белка в мышцах и увеличение миофибриллярной деградации [73].

Заключение

Значительные различия в техниках оценки и интерпретации параметров нутриционного статуса у пациентов с ХБП приводят к недостаточной диагностике их нарушений. При ХБП распространены как избыточный, так и недостаточный вес, которые могут приводить к различным неблагоприятным исходам, поэтому необходим персонализированный подход с учетом всех особенностей пациентов. Кроме того, довольно распространенное при ХБП саркопеническое ожирение создает необходимость более всестороннего и дифференцированного понимания потребностей в белке и энергии в этой популяции. Поэтому в будущем может быть необходима разработка объединенной стратегии диагностики, профилактики и лечения синдрома белково-энергетической недостаточности и метаболического синдрома при ХБП.

Авторы не имеют конфликта интересов

Authors declare no conflict of interest

Список литературы

1. KDIGO, 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:1-136.
2. De Nicola L, Zoccali C. Chronic kidney disease prevalence in the general population: Heterogeneity and concerns. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31:331-335. doi: 10.1093/ndt/gfv427.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 2013 May 31. Review. Erratum in: *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):208.
4. Gracia-Iguacel C., González-Parra E., Pérez-Gómez M. V., et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia.* 2013;33:495-505.
5. Kalantar-Zadeh K, Ikizler T.A., Block G. et al. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: 864-881
6. Амреева З.К. Нарушения нутриционного статуса у пациентов с хронической болезнью почек. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2018 (1), 208-212.
Amreeva Z.K. Narusheniya nutritsionnogo statusa u patsientov s hronicheskoy boleznью почек. Vestnik Kazahskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta, 2018 (1), 208-212.
7. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73(4):391-398.
8. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013 Dec;84(6):1096-107. doi: 10.1038/ki.2013.147.
9. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, et al. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):254-262. doi:10.1097/MCO.0000000000000171
10. Mount PF, Juncos LA. Obesity-Related CKD: When Kidneys Get the Munchies. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(12):3429-3432. doi:10.1681/ASN.2017080850
11. Speakman JR, Westerterp KR. Reverse epidemiology, obesity and mortality in chronic kidney disease: modelling mortality expectations using energetics. *Blood Purif.* 2010;29(2):150-7. doi: 10.1159/000245642.
12. Dierkes, J., Dabl, H., Lervaag Welland, N., et al. High rates of central obesity and sarcopenia in CKD irrespective of renal replacement therapy – an observational cross-sectional study. *BMC nephrology.* 19(1), 259. doi:10.1186/s12882-018-1055-6
13. Koppe L, Fouque D, Kalantar-Zadeh K. Kidney cachexia or protein-energy wasting in chronic kidney disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019 Apr 12. doi: 10.1002/jcsm.12421.
14. Эйдельштейн В.А., Земченков А.Ю., Райхельсон К.А. и соавт. Проблемы оценки белково-энергетической недостаточности у диализных больных. *Нефрология и диализ.* Т 5 №3 2003 г.
Eydelshteyn V.A., Zemchenkov A.Yu., Raybelson K.L. i soavt. Problemy otsenki belkovo-energeticheskoy nedostatocnosti u dializnyh bolnyih. Nefrologiya i dializ. T 5 #3 2003 g.
15. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr.* 2018 Nov;28(6):380-392. doi:10.1053/j.jrn.2018.08.006.
16. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013 Mar;23(2):77-90. doi: 10.1053/j.jrn.2013.01.001.
17. Строчков А.Г., Гуревич К.Я., Шилов Е.М. Клинические рекомендации. Оценка и коррекция статуса питания у пациентов на программном гемодиализе. Москва 2014 г.
Strokov A.G., Gurevich K.Ya., Shilov E.M. Klinicheskie rekomendatsii. Otsenka i korrektsiya statusa pitaniya u patsientov na programmnom gemodialize. Moskva 2014 g.
18. Muñoz-Pérez E, Espinosa-Cuevas MLÁ, Miranda-Alariste PV, et al. Combined assessment of nutritional status in patients with peritoneal dialysis using bioelectrical impedance vectors and malnutrition inflammation score. *Nutr Hosp.* 2017 Oct 24;34(5):1125-1132. doi: 10.20960/nh.890.
19. Velasco C, Garcia E, Rodriguez V, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospi-

talized patients: a multicentre study. *European journal of clinical nutrition*. 2011;65(2):269-74.

20. *Яковенко А.А., Румянцев А.И., Копылов Е.А., и соавт.* Трудности скрининга белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Клиническая нефрология* 2018;(3):25-30. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.25-30>

Yakovenko A.A., Romyancev A.Sh., Kopylov E.A., i soavt. Trudnosti skringinga belkovo-energeticheskoy nedostatochnosti u pacientov, poluchayushih lechenie programmnyy gemodializom. *Klinicheskaya nefrologiya* 2018;(3):25-30. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2018.3.25-30>

21. *Kovesdy CP, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K.* Management of protein-energy wasting in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: reconciling low protein intake with nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1163-1177. doi:10.3945/ajcn.112.036418

22. *Wu HL, Sung JM, Kao MD, et al.* Nonprotein calorie supplement improves adherence to low-protein diet and exerts beneficial responses on renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013 Jul;23(4):271-6. doi: 10.1053/j.jrn.2012.09.003.

23. *Di Iorio BR, Marzocco S, Bellasi A, et al.* Nutritional therapy reduces protein carbamylation through urea lowering in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 May 1;33(5):804-813. doi: 10.1093/ndt/gfx203.

24. *Di Iorio BR, Di Micco L, Marzocco S, et al.* Very Low-Protein Diet (VLPD) Reduces Metabolic Acidosis in Subjects with Chronic Kidney Disease: The "Nutritional Light Signal" of the Renal Acid Load. *Nutrients*. 2017;9(1):69. Published 2017 Jan 17. doi:10.3390/nu9010069

25. *Lau WL, Vaziri ND.* The Leaky Gut and Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*. 2017 Nov;27(6):458-461. doi: 10.1053/j.jrn.2017.02.010.

26. *Koppe L, Fouque D.* The Role for Protein Restriction in Addition to Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in the Management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019 Feb;73(2):248-257. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.016.

27. *Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):257-64. doi: 10.2215/CJN.05040610.

28. *Menon V., Kopple J.D., Wang X., et al.* Effect of a very low-protein diet on outcomes: Long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am. J. Kidney Dis*. 2009;53:208-217. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.08.009.

29. *Hahn D, Hodson EM, Fouque D.* Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 4;10:CD001892. doi: 10.1002/14651858.CD001892.pub4.

30. *Li A, Lee HY, Lin YC.* The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5). pii: E957. doi:10.3390/nu11050957.

31. *Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al.* Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr*. 2013 May;23(3):164-71. doi: 10.1053/j.jrn.2012.10.004.

32. *Jadeja YP, Kher V.* Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional inter-

ventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Mar;16(2):246-51. doi: 10.4103/2230-8210.93743.

33. *Ioannidou E, Swede H, Fares G, et al.* Tooth loss strongly associates with malnutrition in chronic kidney disease. *J Periodontol*. 2014;85(7):899-907. doi:10.1902/jop.2013.130347

34. *Яковенко А.А. Румянцев А.И.* Распространенность белково-энергетической недостаточности у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ*. 2019;21(1):66-71. doi: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

Yakovenko A.A. Romyancev A.Sh. Rasprostranennost belkovo-energeticheskoy nedostatochnosti u pacientov, poluchayushih lechenie programmnyy gemodializom. *Nefrologiya i dializ*. 2019;21(1):66-71. doi: 10.28996/2618-9801-2019-1-66-71

35. *Burrowes, J.D., Larive, B., Chertom, G.M., et al.* Self-reported appetite, hospitalization and death in haemodialysis patients: findings from the hemodialysis (HEMO) study. *Nephrol Dial Transpl*. 2005; 20: 2765-2774

36. *Ding H, Gao XL, Hirschberg R, et al.* Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. Evidence for a postreceptor defect. *J Clin Invest*. 1996;97:1064-1075.

37. *Thomas SS, Mitch WE.* Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Apr;17(2):174-82. doi: 10.1007/s10157-012-0729-9.

38. *Wang, Xiaonan H, William E Mitch.* Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology* vol. 10,9 (2014): 504-16. doi:10.1038/nrneph.2014.112.

39. *Tang W.H.W., Kitai T., Hazen S.L., et al.* Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ. Res*. 2017;120:1183-1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.

40. *Vaziri N.D., Zhao Y.Y., Pahl M.V.* Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015;31:737-746. doi: 10.1093/ndt/gfv095.

41. *Carrero JJ.* Mechanisms of altered regulation of food intake in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2011 Jan;21(1):7-11. doi: 10.1053/j.jrn.2010.10.004.

42. *Ramezani A, Masly ZA, Meijers B, et al.* Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(3):483-498. doi:10.1053/j.ajkd.2015.09.027

43. *Jimenez RE, Price DA, Pinkus GS, et al.* Development of gastrointestinal beta2-microglobulin amyloidosis correlates with time on dialysis. *Am J Surg Pathol*. 1998 Jun;22(6):729-35.

44. *Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al.* The Risks of Incident and Recurrent Clostridium difficile-Associated Diarrhea in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015 Oct;60(10):2913-22. doi: 10.1007/s10620-015-3714-9.

45. *Pommer W.* Preventive Nephrology: The Role of Obesity in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel)*. 2018 Nov;4(4):199-204. doi: 10.1159/000490247.

46. *Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, et al.* Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2017 Mar;39(1):65-69. doi: 10.5935/0101-2800.20170011. Review.

47. *Kopple JD, Feroze U.* The effect of obesity on chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2011;21:66-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.009>
48. *Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569-578, 2008.
49. *Whaley-Connell A, Sowers JR* Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017; 92: 313-323. doi: 10.1016/j.kint.2016.12.034.
50. *Chan S, Cameron A, Wang Z, et al.* Body mass index in an Australian population with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):209. Published 2018 Aug 20. doi:10.1186/s12882-018-1006-2.
51. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. WHO, Geneva; 2000
52. *Zoccali C, Torino C, Tripepi G, et al.* Assessment of obesity in chronic kidney disease: What is the best measure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 641-646, 2012
53. *Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
54. *Pinheiro ACDB, Filbo NS, França AKTDC, et al.* Sensitivity and specificity of the body mass index in the diagnosis of obesity in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a comparison between gold standard methods and the cut-off value purpose. *Nutr Hosp.* 2019 Mar 7;36(1):73-79. doi:10.20960/nh.1880.
55. *Johnson Stoklossa CA, Forban M, Padwal RS, et al.* Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Curr Obes Rep.* 2016 Dec;5(4):389-396. Review.
56. *Wong Vega M, Srivaths PR.* Air Displacement Plethysmography Versus Bioelectrical Impedance to Determine Body Composition in Pediatric Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2017 Nov;27(6):439-444. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.007.
57. *Kershaw EE, Flier JS.* Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. Review.
58. *Bargut TCL, Souza-Mello V, Aguila MB, et al.* Browning of white adipose tissue: lessons from experimental models. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017 Jan 18;31(1). doi:10.1515/hmbci-2016-0051. Review.
59. *Saely CH, Geiger K, Drexel H.* Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(1):15-23. doi: 10.1159/000321319.
60. *Lee YH, Mottillo EP, Granneman JG.* Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):358-369. doi:10.1016/j.bbadis.2013.05.011
61. *Markaki A, Grammatikopoulou MG, Venihaki M, et al.* Associations of adiponectin and leptin levels with protein-energy wasting, in end stage renal disease patients. *Endocrinol Nutr.* 2016 Nov;63(9):449-457. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.003.
62. *Kaynar K, Kural BV, Ulusoy S, et al.* Is there any interaction of resistin and adiponectin levels with protein-energy wasting among patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2014 Jan;18(1):153-62. doi: 10.1111/hdi.12072.
63. *Hyun YY, Lee KB, Oh KH, et al.* Representing KNOW-CKD Study Group. Serum adiponectin and protein-energy wasting in predialysis chronic kidney disease. *Nutrition.* 2017 Jan;33:254-260. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.014.
64. *Wolf G, Hamann A, Han DC, et al.* Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999;56:860-872.
65. *Zou H, Liu Y, Wei D, et al.* Leptin promotes proliferation and metastasis of human gallbladder cancer through OB-Rb leptin receptor. *Int J Oncol.* 2016 Jul;49(1):197-206. doi: 10.3892/ijo.2016.3530.
66. *Van Doorn C, Macht VA, Grillo CA, et al.* Leptin resistance and hippocampal behavioral deficits. *Physiol Behav.* 2017 Jul 1;176:207-213. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.002.
67. *Canpolat N, Sever L, Agbas A, et al.* Leptin and ghrelin in chronic kidney disease: their associations with protein-energy wasting. *Pediatr Nephrol.* 2018 Nov;33(11):2113-2122. doi:10.1007/s00467-018-4002-7.
68. *Mao S, Fang L, Liu F, et al.* Leptin and chronic kidney diseases. *J Recept Signal Transduct Res.* 2018 Apr;38(2):89-94. doi:10.1080/10799893.2018.1431278.
69. *Yazıcı D, Sezger H.* Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:277-304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12. Review.
70. *Wong YV, Cook P, Somani BK.* The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol* 2015;2015:570674. PMID: 25873954 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/570674>
71. *Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, et al.* *The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management.* *Kidney Int Rep.* 2017 Mar;2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009.
72. *Johansen KL, Lee C.* Body composition in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 May;24(3):268-75. doi: 10.1097/MNH.0000000000000120.
73. *Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А.* Саркопеническое ожирение. *РМЖ* 2017;(1):24-29
- Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Klimina N.A.* Sarkopenicheskoe ozhirenie. *RMZh* 2017;(1):24-29

Дата получения статьи: 28.06.2019

Дата принятия к печати: 18.07.2018

Submitted: 28.06.2019

Accepted: 18.07.2018