

УДК 616.61:613.84

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КУРЕНИЯ  
НА РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ  
(Обзор литературы)**

*И.Г. Кинванлун, Б.А. Какеев, И.С. Сабиров, А.М.-Т. Мухамедов*

Рассмотрены механизмы влияния курения на функциональный статус почек у хронических и бывших курильщиков. Описаны патогенетические механизмы развития ренальной дисфункции при курении табака и состоянии ранних маркеров почечной патологии.

*Ключевые слова:* курение; маркеры почечной дисфункции; клубочковая гиперфилтрация; протеинурия; ХБП.

---

**PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE INFLUENCE OF SMOKING  
ON DEVELOPMENT OF PRIMARY RENAL PATHOLOGY  
(Review)**

*I.G. Kinvanlun, B.A. Kakeev, I.S. Sabirov, A.M.-T. Mukhamedov*

The paper examines the mechanisms of smoking for the functional status of the kidneys in chronic and former smokers. The pathogenetic mechanisms of the development of renal dysfunction in smoking tobacco and the state of early markers of renal pathology are described.

*Keywords:* smoking; glomerular hyperfiltration; proteinuria; CKD.

Хроническая болезнь почек (ХБП) с развитием конечного этапа почечной недостаточности характеризуется увеличением развития сердечно-сосудистых заболеваний [1] и смертности от всех причин [2]. Изучение факторов риска развития ХБП является особенно актуальным из-за быстрого увеличения ее распространенности, особенно в развивающихся странах [3]. Остроту данной проблеме придает факт наличия длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции [4]. Данное состояние может длиться десятилетиями, постепенно усугубляясь и перерастая в явную патологию, проявляющуюся клиническими маркерами хронической почечной недостаточности и декомпенсацией функции почек [5]. Курение сигарет является лидирующей предотвратимой причиной заболеваемости и смертности в мире. В настоящее время в мире насчитывается около 1,25 млрд курильщиков [6]. Ожидается, что при сохранении нынешних тенденций к 2030 г. смертность в результате курения достигнет 8 млн человек ежедневно [7]. Основными органами-мишенями курения являются легкие, сердечно-сосудистая, пищеварительная,

а также мочеполовая системы. Роль курения в развитии первичных заболеваний почек менее известна, но исследования показали связь с развитием протеинурии у курящих пациентов с поликистозом почек [8]. В доступной литературе имеется множество экспериментальных данных, показывающих, что курение сигарет вызывает повреждение почек [9].

Курение, гипертония и гиперлипидемия действуют как промоторы прогрессирования ХБП независимо от основной причины [10]. Курение провоцирует системные и внутрпочечные гемодинамические изменения. Оно также вызывает дисфункцию тубулярных клеток, которая дополнительно способствует тубулоинтерстициальным повреждениям и прогрессированию ХБП [11].

Механизмы почечных повреждений, связанные с курением, выяснены не полностью. Эндотелиальная дисфункция и атеросклеротическое повреждение сосудов, вызванные курением, были признаны двумя основными факторами развития почечной патологии [12]. Показано, что риск развития атеросклероза при курении увеличивается

1,5–6 раз [13]. Нарушение вазомоторной функции эндотелия и сдвиг равновесия в сторону вазоконстрикторов с уменьшением вазодилататоров приводит к формированию вазоспазма, нарушению микроциркуляции и локальной ишемии. В связи с особенностями кровоснабжения почечная ткань очень чувствительна к дефициту кислорода. Недавнее исследование показало, что эффективный почечный плазменный поток был ниже у курильщиков, чем у некурящих. Такие данные приводят к гипотезе о том, что курение будет не только способствовать прогрессированию нефропатии, но также может вызвать почечную дисфункцию у людей без исходной почечной патологии. Длительное курение связано с риском развития клубочковой гиперfiltrации и протеинурии в ранней стадии заболевания почек.

Курильщики имели более высокую СКФ, чем некурящие, при этом курение было связано с повышенной СКФ, а количество выкуриваемых сигарет в день имело прямую связь с клубочковой гиперfiltrацией [14]. Isseki Maeda и соавт. оценивали воздействие курения на функцию почек у 23647 здоровых участников, где уровень СКФ была более 117,0 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. Им был выставлен диагноз “Клубочковая гиперfiltrация”, было показано, что курение сигарет сопровождается увеличением числа случаев клубочковой гиперfiltrации и протеинурии. Хотя механизм клубочковой гиперfiltrации при курении неясен, имеется предположение, что это является следствием нарушения резистентности к инсулину, что увеличивает риск развития будущего диабета 2 типа [15]. У пациентов без диабета с заболеваниями почек более высокая устойчивость к инсулину связана с увеличением СКФ, измеренной путем внутривенной болюсной инъекции Тс-диэтилентриамин-пента-уксусной кислоты [16]. По данным польских ученых, при исследовании молодых людей с накопленными метаболическими факторами риска, включая нарушение резистентности к инсулину, определялась более высокая распространенность клубочковой гиперfiltrации, чем у лиц без метаболических нарушений [17]. Никотин также влияет на хеморецепторы синокаротидной зоны с рефлекторным возбуждением дыхания и повышением АД, возбуждает Н-холинреактивные структуры надпочечников, увеличивая секрецию катехоламинов и, как правило, стимулирует симпатические ганглии [13]. Активация симпатической нервной системы в сочетании с эндотелиальной дисфункцией, возможно, дает основной вклад в развитие клубочковой гиперfiltrации, поскольку основная роль в развитии внутриклубочковой гипертензии принадлежит дисбалансу тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочка [18]. В норме диаметр приносящей артериолы приблизительно в 2 раза больше, чем диаметр выносящей артериолы, за счет чего и создается градиент внутриклубочкового давления, обеспечивающего процесс ультраfiltrации крови с образованием первичной мочи. При воздействии различных факторов (вазодилататоров) тонус приносящей артериолы снижается, она расширяется и “зияет”, в то время как выносящая артериола сохраняет свой нормальный диаметр или даже несколько сужается вследствие воздействия различных вазоконстрикторов (активация САС, ангиотензина II, эндотелина I и др.). В результате в капиллярах клубочка резко повышается градиент внутриклубочкового гидростатического давления (т. е. развивается внутриклубочковая гипертензия) [19]. Воздействие внутриклубочковой гипертензии в каждом отдельном нефроне приводит к суммарной гиперfiltrации в органе в целом [20]. Показатели микроальбуминурии и протеинурии, являющиеся важными и ранними показателями повреждения почек, имеют прямую связь с хроническим курением сигарет [21–23]. Клиренс креатинина ассоциировался с выраженным риском протеинурии у хронических и бывших курильщиков. Повышенное внутриклубочковое давление воздействует на базальные мембраны капилляров и мезангиума в области шейки клубочка. Начальные изменения базальных мембран капилляров проявляются потерей их отрицательного заряда, а это приводит к повышению их проницаемости и увеличению клиренса сначала низкомолекулярных белков, а затем к возникновению микроальбуминурии и в дальнейшем – к появлению протеинурии. По данным исследования Nana Guberina и соавт., почечная ауторегуляция у курильщиков может варьировать в зависимости от пола. Данные показывают, что мужчины могут быть более восприимчивыми к индуцированным курением изменениям внутривисочечной гемодинамики, чем женщины, возможно, это связано с защитным свойством эстрогена у женщин до наступления менопаузы. При этом кровяное давление, значения креатинина, а также СКФ и filtrationная фракция были выше у мужчин.

Таким образом, хроническое курение табака имеет прямую корреляционную связь с уровнем клубочковой гиперfiltrации и выраженностью протеинурии, причем эта связь не зависит от наличия сопутствующих заболеваний, инициирующих почечную патологию.

## Литература

1. *Astor B.C., Hallan S.I., Miller III E.R., Yeung E. Coresh J.* Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population // *Am J Epidemiol.* 2008; 167: P. 1226–1234.
2. *Wen C.P., Cheng T.Y.D., Tsai M.K., Chang Y.C., Chan H.T., Tsai S.P., Chiang P.H., Hsu C.C., Sung P.K., Hsu Y.H., Wen S.F.* All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462, 293 adults in Taiwan // *Lancet.* 2008; 371: P. 2173–2182.
3. *Weiner D.E.* Causes and consequences of chronic kidney disease: implications for managed health care // *J Manag Care Pharm* 007; 13:P.1–9.
4. *Моисеев В.С.* Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, Ж.Д. Кобалава и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008. № 4. С. 8–20.
5. *Wahba I.M.* Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease / I.M. Wahba, R.H. Mak // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 550–562.
6. World Health Organization. Regional Office for Europe. The European Tobacco Control Report 2007. Geneva, 2007; available at: [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0005/68117/E89842.pdf](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/68117/E89842.pdf) (last date accessed 3 October 2013).
7. Harvard School of Public Health. The Greek Tobacco Epidemic. Center for Global Tobacco Control. Boston, December 2011; available at: <http://www.smokefreegreece.org> (last day accessed 27 March 2013).
8. *Chapman A.B., Johnson A.M., Gabow P.A., Schrier R.W.* Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease // *J Am Soc Nephrol.* 1994. 5: P. 1349–1354.
9. *Gambaro G., Verlato F., Budakovic A., Casara D., Saladini G., Del Prete D., Bertaglia G., Masiero M., Checchetto S., Baggio B.* Renal impairment in chronic cigarette smokers // *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9: P. 562–567.
10. *Ruggenti P., Schieppati A., Remuzzi G.* Progression, remission, regression of chronic renal diseases // *Lancet.* 2001. 357:P. 1601–1608.
11. Orth SR. Smoking – A renal risk factor // *Nephron.* 2000. 86:P. 12–26.
12. *Mimran A., Ribstein J., DuCailar G., Halimi J.M.* Albuminuria in normals and essential hypertension // *J Diabetes Complications.* 1994; 8:P. 150–156.
13. *Кваша Е.А.* Курение и сердечно-сосудистые заболевания / Е.А. Кваша // *Украинский кардиологический журнал.* 2004. № 6. Режим доступа: [http://www.rql.ua/cardio\\_j/2004/6/kvasha.htm](http://www.rql.ua/cardio_j/2004/6/kvasha.htm)
14. *Yoon H.J., Park M., Yoon H., Son K.Y., Cho B., Kim S.* The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population // *Hypertens Res.* 32:P. 214–219, 2009 [PubMed]
15. *Willi C., Bodenmann P., Ghali W.A., Faris P.D., Cornuz J.* Active smoking and the risk of type 2 diabetes – A systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 298:P. 2654–2664, 2007 [PubMed]
16. *Dengel D.R., Goldberg A.P., Mayuga R.S., Kairis G.M., Weir M.R.* Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury // *Hypertension.* 28:P. 127–132, 1996 [PubMed]
17. *Tomaszewski M., Charchar F.J., Maric C., McClure J., Crawford L., Grzeszczak W., Sattar N., Zukowska-Szczechowska E., Dominiczak A.F.* Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk // *Kidney. Int* 71: P. 816–821, 2007 [PubMed]
18. *Фомина И.Г.* Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40–60 лет / И.Г. Фомина, А.Е. Брагина, Н.Е. Гайламакина, Ю.Н. Салимжанова // *Рациональная терапия в кардиологии.* 2007. № 5. С. 69–72.
19. *Bidani A.K.* Pathophysiology of hypertensive renal damage / A.K. Bidani, K.A. Griffin // *Hypertension.* 2004. Vol. 44. P. 595–602.
20. *Карпов П.С.* Особенности внутривисцерального кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в доклинической стадии нефроангиопатии / П.С. Карпов, О.А. Кошельская, Е.В. Ефимова и др. // *Сахарный диабет.* 2001. № 3. С. 35–39.
21. *Briganti E.M., Branley P., Chadban S.J., Shaw J.E., McNeil J.J., Welborn T.A., Atkins R.C.* Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab kidney study. Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study // *Am J Kidney Dis.* 2002. 40: P. 704–712.
22. *Долгалев Д.В.* Изучение частоты и величины микроальбуминурии при хронической обструктивной болезни легких в условиях низкогогорья // *Долгалев Д.В. и др. // Вестник КРСУ.* 2014. Т. 14. № 12. С. 96–98.
23. *Ishizaka N., Ishizaka Y, Toda E., Shimomura H., Koike K., Seki G., Nagai R., Yamakado M.* Association between cigarette smoking and chronic kidney disease in Japanese men // *Hypertens Res.* 2008; 31: P. 485–492.