

УДК 616.61-006.694-612.43: 616- 021.5

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ

¹Тюзиков И.А., ²Иванов А.П.¹Медицинский центр диагностики и профилактики, Ярославль, e-mail: ymc2003@list.ru;²ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,

Ярославль, e-mail: rector@yma.ac.ru

Проведенное пилотное исследование выявило патогенетические связи между компонентами метаболического синдрома (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) и функционально-гемодинамическими характеристиками единственной почки у мужчин. Низкий уровень тестостерона крови у них находился в достоверной корреляционной связи со скоростью клубочковой фильтрации. Это позволило высказать гипотезу, согласно которой критическим маркером функционального состояния единственной почки у мужчин может быть уровень эндогенного тестостерона, что делает необходимым его определение в крови у всех мужчин с единственной почкой. Это принципиально важно, так как чувствительных метаболических маркеров ранних (доклинических) нарушений функции единственной почки в урологической практике в настоящее время нет.

Ключевые слова: единственная почка, метаболический синдром, гипогонадизм, ожирение, инсулинорезистентность

NEW PATHOGENIC MECHANISMS OF A SOLITARY KIDNEY DISEASES

¹Tyuzikov I.A., ²Ivanov A.P.¹Medical Centre of Diagnostics and Preventive Maintenance, Yaroslavl, e-mail: ymc2003@list.ru;²Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: rector@yma.ac.ru

The carried out Pilot Study has revealed pathogenic correlations between components of the Metabolic Syndrome (Obesity, Insulin Resistance, Dyslipidemia) and functional and haemodynamic characteristics of a solitary kidney at the men. The low blood testosterone level at them was in authentic correlative connection with a speed of a glomerular filtration. It has allowed to state a hypothesis, in agrees with which by a critical marker of a functional condition of a solitary kidney at the men the level of endogenous testosterone could be, that makes necessary its definition in blood at all men with a solitary kidney. It is essentially important, as there is no sensitive Metabolic markers of early-on (preclinical) dysfunctions of a solitary Kidney in Urology Practice now.

Keywords: solitary kidney, metabolic syndrome, hypogonadism, obesity, insulin resistance

Проблема заболеваний единственной почки в современной урологии остается нерешенной и поэтому актуальной. Если принять во внимание, что в России по-прежнему наиболее частой причиной нефрэктомии является рак почки, то становится очевидной возможность профилактики как его рецидивов, так и в целом урологических заболеваний единственной почки после нефрэктомии путем раннего выявления и коррекции всех возможных гормонально-метаболических патогенетических механизмов онкогенеза [4, 7, 10].

Исследования последних лет наглядно демонстрируют роль компонентов метаболического синдрома в патогенезе многих урологических заболеваний у мужчин [1, 3, 4, 7, 10]. Описаны онкогенные эффекты ожирения и инсулинорезистентности как основных его компонентов [4, 7, 9]. По данным ряда исследований, сегодня ожирение среди причин рака у человека уступает только лишь курению, и борьба с ним рассматривается как основная цель любой противораковой лечебной и профилактической терапии [2, 5, 7]. Более того, стандартная противораковая терапия способна привести к инсулинорезистентно-

сти, ожирению, гипогонадизму, что замыкает «порочный круг» патогенеза [6, 8, 9].

Многообразие уже известных метаболических факторов риска развития рака почки и прогрессирования заболеваний единственной почки (курение, мужской пол, ожирение, гипертония, сахарный диабет, гиподинамия, питание fast food, гормональный дисбаланс) подсказывает, что решение проблемы заболеваний единственной почки следует искать только на стыке медицинских специальностей.

Подобных исследований у мужчин с единственной почкой в отечественной литературе мы не нашли, хотя проблема качества и продолжительности жизни мужской популяции с позиций современной демографической ситуации в стране является чрезвычайно актуальной проблемой медицины.

Цель исследования: изучить влияние гормонально-метаболических факторов (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, гипогонадизм) на функциональное состояние единственной почки у мужчин.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось поэтапно сплошным методом. На первом этапе был проведен анализ

историй болезни 144 больных с раком почки в стадии $T_1N_0M_0$. Всем им выполнялась радикальная нефрэктомия в сроки 1–10 лет назад. Диагностика заболевания осуществлялась на основании результатов УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Окончательная верификация диагноза выполнялась на основании послеоперационной биопсии удаленных опухолей (в 92,4% случаев выявлен светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака).

На втором этапе исследования обследовано 99 больных с единственной почкой после нефрэктомии, давших информированное согласие на участие в исследовании. У всех больных выполнялось УЗИ ложа удаленной и оставшейся почек (для выявления рецидива рака почки). Для оценки функционального состояния оставшейся почки использовались единые методы исследования: показатели креатинина крови, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта, исследование почечной гемодинамики (УЗ-доплерография).

На третьем этапе из группы больных с единственной почкой выделена группа мужчин, у которых, кроме выше описанных стандартных урологических исследований, проведены биохимические и гормональные исследования крови (уровни глюкозы, инсулина, лептина, общего тестостерона, холестерина, липидный спектр (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды). За нижнюю границу референтных значений уровня общего тестостерона крови принимали уровень 12 нмоль/л. Оценка других показателей метаболизма проводилась на основании общепринятых нормативов, доступных в справочной литературе.

При объективном обследовании диагноз «абдоминальное ожирение» выставлялся всем мужчинам с окружностью талии ≥ 94 см (Критерии IFD, 2005). В ходе физикального осмотра выявлялись возможные кожные проявления инсулинорезистентности (acantosis nigricans, кожный папилломатоз, гиперкератоз крупных кожных складок и сгибов). Статистическая обработка материала проводилась по программе Statistica 6.0, корреляционный анализ проводился с расчетом коэффициента Пирсона (r). Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Количество обследованных больных с единственной почкой уменьшалось в зависимости от времени выполнения нефрэктомии практически в геометрической прогрессии. Так, в течение первых 5 лет после нефрэктомии мы наблюдали 48 больных, через 7 лет их количество уменьшилось вдвое (24 человека), а через 10 лет – их стало втрое меньше (15 человек). «Критическим» временем наблюдения явился временной период после 10 лет выполнения нефрэктомии, после которого прироста наблюдаемых больных мы не отметили. Статистически значимые различия по уровню креатинина крови отмечены лишь у пациентов, начиная с 7-10-летнего периода носительства единственной почки. Если до указанного срока показатели азотовыделительной и фильтрационной функций оставались нормальными

у всех больных, то после указанного времени они были нарушены практически у всех обследованных ($p < 0,05$). Таким образом, выявлена достаточно удовлетворительная степень компенсации указанных функций единственной почки в течение 7-10 лет после нефрэктомии. У больных после 10 лет носительства единственной почки выявлены объективные достоверные нарушения функций единственной почки с клиническими проявлениями. Средняя годовая потеря фильтрационной функции единственной почки (СКФ) составила около 2% в год при стаже носительства единственной почки менее 10 лет и в среднем 5% – при большем стаже ($p < 0,05$). Через 10 лет после нефрэктомии у большинства больных функция единственной почки по СКФ в сравнении с исходными оказалась сниженной на 45% ($p < 0,05$). Сочетанные нарушения основных функций единственной почки в разные сроки после нефрэктомии выявлены у 24,4% больных (практически у каждого четвертого больного с единственной почкой). Частота рецидивов рака в единственной почке в 10-летних наблюдениях составила 13/144 (9,02%), при этом рецидив чаще наблюдался у мужчин (8/13 (61,5%) больных), чем у женщин (5/13 (38,5%)) ($p < 0,05$). Частота ожирения у мужчин с рецидивом рака почки составила 62% (5/8 больных). Частота впервые выявленной инсулинорезистентности у них же достигла 38% (3/8 мужчин с рецидивом рака).

На третьем этапе из общего количества обследованных больных с единственной почкой создана выборка из 28 мужчин в возрасте 48–65 лет, которые в зависимости от уровня общего тестостерона крови разделены на две подгруппы: подгруппа 1 (18 чел.) – с нормальным тестостероном крови, подгруппа 2 (10 чел.) – с погранично-низким тестостероном крови. В подгруппе 1 абдоминальное ожирение и повышение ИМТ наблюдалось у 5/18 (27,8%) больных, в подгруппе 2 – у 6/10 (60,0%) больных. Статистически значимое повышение лептина, инсулина и снижение уровня ЛПВП крови отмечено в подгруппе 2 в сравнении с 1-й ($p < 0,05$), при этом выявлены обратные корреляции между указанными показателями и СКФ ($r = -0,316$, $p < 0,05$). Повышение креатинина крови в подгруппе 1 отмечалось у 7/18 (38,9%) больных, в подгруппе 2 – у 5/10 (50%) обследованных. СКФ в обеих подгруппах статистически достоверно не различалась, но в подгруппе 2 СКФ ниже 80 мл/мин (гипофильтрация) выявлена у 5/10 (50%), в подгруппе 1 – только у 4/18 (22,2%) больных. В подгруппе 2 у 3/10 (30%) человек СКФ была более 120 мл/мин (гиперфильтрация).

Именно она является ранним доклиническим маркером нефропатии.

В ходе исследования продемонстрирована низкая диагностическая ценность определения уровня креатинина крови как маркера функции единственной почки у мужчин с дефицитом мужских половых гормонов (гипогонадизмом). Наиболее достоверным признаком начальной нефропатии единственной почки оказалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которая достоверно коррелировала с уровнем эндогенного тестостерона у мужчин с единственной почкой ($n = 48$; $r = +0,245$, $p < 0,05$). Более низкие показатели почечного кровотока были выявлены у гипогонадных мужчин по сравнению с нормогонадными больными и по результатам доплерографических исследований почечной гемодинамики ($p > 0,05$).

Заключение

Как показало проведенное пилотное исследование, при наличии компонентов МС (ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия) гипогонадизм наблюдался у 60% мужчин с единственной почкой, что ассоциировалось с более существенными нарушениями ее функции по сравнению с нормогонадными мужчинами. При этом в 50% случаев выявлены признаки клинически значимой нефропатии единственной почки, а в 30% – ее доклинический ранний маркер (гиперфильтрация). Только у 20% гипогонадных мужчин нарушений функции единственной почки не выявлялось.

Низкий уровень тестостерона (наряду с другими компонентами МС) напрямую или опосредованно является фактором риска нарушения функции единственной почки и, возможно, рецидивов рака почки в отдаленном периоде. Возможно, патогенетическая терапия гипогонадизма и ассоциированного с ним МС способна как уменьшить риск рецидивирования рака почки, так и улучшить функцию единственной почки после нефрэктомии. Это рабочая гипотеза, сформировавшаяся в результате исследования, которая требует проведения дальнейших фундаментальных исследований роли гормонально-метаболических факторов в патогенезе урологических и онкологических заболеваний человека.

Выводы

1. У мужчин с единственной почкой ожирение и метаболический синдром в 60% случаев сочетаются с андрогенодефицитом, что приводит к нарушению основных функций единственной почки различной степени практически у каждого второго больного.

2. Компоненты метаболического синдрома (ожирение, инсулинорезистентность,

дислипидемия) наряду с гипогонадизмом, являются факторами риска рецидивов рака почки после нефрэктомии у мужчин, а также способствуют развитию и прогрессированию у них нарушений функции единственной почки в отдаленном периоде.

3. В настоящее время для мониторинга функций единственной почки у мужчин рутинное определение уровня креатинина крови нельзя назвать адекватным диагностическим набором.

4. Наиболее информативным критерием функционального состояния единственной почки у мужчин является скорость клубочковой фильтрации как интегративный сосудисто-нейрогенный показатель регионарного кровотока, находящийся под гормональной регуляцией.

5. У мужчин с единственной почкой целесообразен гормонально-биохимический скрининг на компоненты метаболического синдрома и дефицит мужских половых гормонов, роль которых в нарушении функций единственной почки требует дальнейшего исследования в целях решения актуальной задачи современной урологии – ранней профилактики и эффективного лечения ХПН единственной почки.

Список литературы

1. Belfiore A. The insulin receptor and cancer / A. Belfiore, M. Roberta // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – May 23. [Epub ahead of print]
2. Epidemiology and pathophysiology of obesity as cause of cancer / M. Ceschi, F. Gutzwiller, H. Moch, M. Eichholzer, N.M. Probst-Hensch // *J. Androl.* – 2009. – № 30(5). – P. 477–494.
3. Frasca F. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases / F. Frasca, G. Pandini, L. Sciacca // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – № 86(3). – P. 843–857.
4. Gorbachinsky I. Metabolic Syndrome and Urologic Diseases / I. Gorbachinsky, H. Akpinar, G. Assimos Dean // *Rev. Urol.* – 2010. – № 12(4). – P. 157–180.
5. Osório-Costa F. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer / F. Osório-Costa, G.Z. Rocha, M.M. Dias // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2008. – № 114(1). – P. 71–83.
6. Payer Jackuliak P. Obesity and a risk of carcinoma / P. Payer Jackuliak, M. Nagyová // *Drugs Today (Barc.)* – 2009. – № 45(5). – P. 363–378.
7. Sánchez-Lara K. Cancer and obesity / K. Sánchez-Lara, L. Morales-Graf, D. Green // *Causes Control.* – 2011. – № 22(2). – P. 291–299.
8. Tanaka S. Insulin receptor substrate 1 overexpression in human hepatocellular carcinoma cells prevents transforming growth factor beta1-induced apoptosis / S. Tanaka, J.R. Wands // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – May 23. [Epub ahead of print].
9. Wu Q.M. Metabolic disturbance and insulin resistance in patients with colorectal cancer / Q.M. Wu, Q.Y. Wu, A.Q. Zhang // *China Gac. Med. Mex.* – 2010. – № 146(5). – P. 326–331.
10. Yassin A.A. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone / A.A. Yassin, F. Saad, L.J. Gooren // *Andrologia.* – 2008. – № 40. – P. 259–264.

Рецензенты:

Стрельников А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии Ивановской государственной медицинской академии, г. Иваново;
Сафаров Р.М., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом ФГУ «НИИ урологии» МЗиСР, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 10.10.2011.