

Урологические аспекты метаболического синдрома

И.М. Антонян, А.И. Зеленский, В.Ю. Белов, Т.А. Налбандян, В.А. Горячая, А.А. Михайлюта
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Более 70 лет назад клиницисты впервые заподозрили, что резистентность тканей к воздействию инсулина может играть роль в патофизиологии некоторых хронических заболеваний (Himsworth H., 1936). Однако, только в конце 80-х годов прошлого века исследователи установили, что инсулинорезистентность и главное ее эндокринное нарушение – компенсаторно повышенный уровень инсулина – представляет собой единую связь между сахарным диабетом II типа, заболеваниями коронарных артерий, гипертензией, ожирением и дислипидемией (Reavan G.M., 1988; DeFronzo R.A., 1991; Haffner S.M. et al., 1992). На сегодняшний день эту группу заболеваний обобщенно называют метаболическим синдромом (МС).

Доброкачественная гиперплазия и рак предстательной железы Многолетним объектом исследований является возможная связь МС с доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) (Hammarsten J. et al., 2009), а именно – различные клинические, гемодинамические, антропометрические, метаболические и эндокринные аспекты МС. Вышеуказанные исследования позволили предположить, что эти опухоли сами являются составной частью обсуждаемого синдрома. Так, при сравнении группы пациентов с диагностированным МС и группы без такового диагноза был установлен повышенный годовой показатель роста ДГПЖ в группе больных с МС (Ozden C. et al., 2007). Трофическое влияние на предстательную железу (ПЖ) МС и связанных с ним нарушений, включая увеличение ПЖ и обструкцию нижних мочевыводящих путей, свидетельствует о том, что ДГПЖ является новым аспектом МС. Также считается доказанным, что повышенный уровень инсулина натощак является важным фактором в прогрессировании ДГПЖ, однако нельзя исключать влияния и других факторов роста.

Гипотетический механизм влияния на рост опухоли МС включает такие факторы, как несоответствующая диета и низкая физическая активность, что приводит к инсулинорезистентности и вторично повышенному уровню инсулина (Reavan G.M., 1994). В этом механизме представляется биологически правдоподобным то, что инсулин, хорошо известный митоген и фактор роста эпителиальных простатических клеток, может быть связующим звеном между МС, ДГПЖ и РПЖ (Barnard R.J., 2002). Более того, повышенный уровень инсулина вызывает рост плотности рецепторов гормона роста в печени (Giovannucci E., 2003), приводя к повышению продукции печенью инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Повышенные уровни IGF-1 сами по себе были связаны с риском РПЖ (Chan J.M. et al., 1998). Таким образом, комбинированный эффект инсулина и IGF-1 усиливает рост опухолей предстательной железы.

Несколько других исследовательских групп также изучали связь между компонентами МС и РПЖ (Hsing A.W. et al., 2001; Ma J. et al., 2008). В этих публикациях высокий уровень инсулина натощак, высокая концентрация С-пептида, повышенный индекс массы тела и показатель окружности талии были подтверждены как факторы риска для РПЖ. Однако нарушения гомеостаза инсулина как следствие МС является более важным событием для развития РПЖ (наряду с митогенной ролью инсулина и влиянием его на рост эпителиальных клеток предстательной железы), чем другие факторы, связанные с РПЖ, такие, как гипертензия, ожирение, дислипидемия и другие. Оказалось, что 7 из 16 составляющих МС являются факто-

рами риска возникновения РПЖ, 13 из 16 аспектов являются факторами риска развития агрессивного РПЖ и 7 из 16 являются факторами риска летального РПЖ, при этом 15 из 16 аспектов МС ассоциированы с РПЖ в целом. Общее впечатление, которое производят результаты этих исследований, – это более выраженная связь МС с агрессивным и летальным РПЖ, чем с начальными клиническими формами.

Непостоянство этих результатов может быть объяснено включением большого количества пациентов с РПЖ стадии T1 (Hammarsten J., 2010). Говоря о погрешности селекции, уточним, что у мужчин с МС снижен уровень тестостерона и соответственно – уровень ПСА (Laaksonen D.E. et al., 2004), поскольку продукция ПСА находится под контролем андрогенов. Ожирение может быть еще одним механизмом возникновения погрешности, поскольку приводит к снижению диагностики РПЖ у мужчин с МС. У мужчин с высоким индексом массы тела наблюдается повышение объема плазмы крови и следовательно гемодилуция ПСА, приводящая к пониженным результатам измерений (Freedland S.J., 2007). Как следствие, мужчины с МС реже подвергаются обследованию на предмет РПЖ.

Что касается погрешности определения, известно, что мужчины с МС имеют более крупную предстательную железу, что означает снижение вероятности выявления существующего РПЖ при одинаково проведенной биопсии по сравнению с предстательной железой нормального размера (Nandeesh N., 2006; Grundmark B. et al., 2010).

Эти обстоятельства могут объяснить, почему компоненты МС, включая уровень инсулина натощак, сахарный диабет II типа (Li Q. et al., 2010), гипертензию (Stocks T., 2010) и ожирение (Freedland S.J., 2008) демонстрируют менее постоянную связь с выявлением РПЖ, чем с его прогрессированием. Изложенные выше данные привели к появлению гипотезы, что МС маскирует ранний РПЖ. Ее подтверждение приведет к опасной комбинации. С одной стороны, это сочетание снижает диагностику РПЖ, с другой – повышенный уровень инсулина стимулирует ускоренный рост РПЖ.

Еще в одном исследовании по выявлению связи МС и РПЖ, при изучении факторов риска возникновения заболевания учитывали риск ранней смертности, так как МС сам по себе является фактором риска для этого показателя (Hammarsten J., 1999).

В ходе нескольких проспективных исследований были получены интересные результаты. В частности, у мужчин с РПЖ выявляли более высокие уровни инсулина натощак по сравнению с мужчинами без рака, при низкодифференцированном РПЖ уровни инсулина также были выше, чем при высокодифференцированной форме, также уровень инсулина выше у мужчин с летальным РПЖ, чем у мужчин с нелетальным РПЖ (Hammarsten J., 2004, 2005, 2010). Эти данные поддерживают теорию о том, что высокие уровни инсулина плазмы являются фактором риска для РПЖ.

Таким образом, современные исследования поддерживают гипотезу о том, что МС и вызванные им метаболические и эндокринные нарушения влияют не только на возникновение РПЖ, но и на его развитие.

Недавно также была высказана мысль о связи МС с другими важными состояниями в урологии, в частности с мужским гипогонадизмом, нефролитиазом и эректильной дисфункцией (ЭД).

Гипогонадизм. Связь МС и гипогонадизма была предположена в 2009 г. (Guay A.T., 2009). Исследователи установили, что практически все аспекты изучаемого синдрома ассоциированы со сниженным уровнем тестостерона (Corona G. et al., 2009). Существует несколько гипотез о механизме связи МС и мужского гипогонадизма. Активность ароматазы, адипозного энзима, который участвует в необратимой конверсии тестостерона в эстрадиол (Cohen P.G., 2008) выше у мужчин с избыточной массой тела, и, следовательно, у них прослеживается тенденция к снижению уровня тестостерона и повышению уровня эстрадиола (Vermeulen A., 1993). Таким образом, МС является эндокринным механизмом, объясняющим развитие гипогонадотропного гипогонадизма, поскольку считается, что влияние эстрадиола на супрессию гонадотропинов более выражено, чем таковое тестостерона (Cohen P.G., 1998).

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая (ГА) ось представляет еще один механизм, который может объяснять связь МС с гипогонадизмом. У пациентов, страдающих МС, выявлена повышенная активность ГА-оси и доказано, что кортизол подавляет репродуктивную ось на нескольких уровнях, включая секрецию ГнРГ и ЛГ, а также на тестикулярном уровне (Rosmond R., 1998). Проявившаяся связь МС и мужского гипогонадизма вследствие повышенной активности ароматазы, гипогонадотропного гипогонадизма и усиленной активности ГА-оси, свидетельствует в пользу предположения, что мужской гипогонадизм также является аспектом МС.

Нефролитиаз. Исследованиями последних лет выявлено, что заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) повышается параллельно с увеличением больных с МС (Stamatelou K.K., 2003), поэтому логично было предположить связь как непосредственно между этими двумя болезнями, так и отдельными аспектами МС, например, сахарным диабетом II типа, заболеваниями коронарных артерий, гиперхолестеринемией, индексом массы тела (ИМТ) и гипертензией (Hamano S. et al., 2005; Rendina D. et al., 2009; Cappuccio F.P. et al., 1999; Oblgado S.H., 2008).

К механизмам, связывающих МС и МКБ, были отнесены несколько взаимосвязанных факторов, включая повышенную экскрецию мочевой кислоты, оксалатов и кальция и сниженную экскрецию цитрата (Gorbachinsky I., 2010). Также обсуждается связь МС с избыточной липотоксичностью – накоплением липидов в почке, что приводит к повреждению ренальной структуры и функции. Липотоксичность может приводить к повышению общей экскреции солей и снижению синтеза и экскреции аммиака, что вызывает снижение рН мочи. Эти метаболические нарушения вносят свой вклад в формирование кам-

ней почек. Однако, нефролитиаз является комплексным состоянием, включающим множество взаимосвязанных факторов, и возможная связь с МС еще должна быть подтверждена будущими исследованиями.

Эректильная дисфункция (ЭД) связана с множеством аспектов МС, включая сахарный диабет II типа, повышенный уровень глюкозы крови натощак, клиническую манифестацию атеросклеротических изменений, гипертензию и ожирение (Saigal C.S., 2006; Demir T., 2006; Bal K. et al., 2007). Доказано, что риск ЭД повышается соответственно количеству отдельно взятых аспектов МС, выявленных у пациента. Одним из очевидных механизмов может являться сниженный уровень тестостерона, который ассоциирован с тяжелой ЭД (Corona G. et al., 2009), возможно через механизм сниженного синтеза NO (Gorbachinsky I., 2010). Другой механизм – недостаточность периферического артериального кровообращения вследствие атеросклеротических изменений. Развитие ЭД артериального васкулярного генеза ассоциировано с ишемической болезнью сердца у мужчин в возрасте старше 40 лет (Shamloul R. et al., 2004). Повышенную α -адренергическую активность также связывают с несколькими аспектами МС и представляют потенциальным механизмом связи МС и ЭД. В ходе клинических исследований получено подтверждение, что терапия неселективными антагонистами α_1 -рецепторов, таких, как доксазозин и алфузозин улучшает сексуальную функцию, включая ЭД (Kirby R.S., 2005; De Rose A.F. et al., 2002; Liguori G. et al., 2009).

Все изложенное выше служит доказательством факта, что ЭД также является аспектом МС и может развиваться благодаря этому механизму.

ВЫВОДЫ

Метаболический синдром (МС) состоит из множества нарушений обмена, включая инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, атеросклероз, ожирение, дислипидемию и другие. Полученные результаты свидетельствуют о том, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы и клинически значимый рак предстательной железы могут считаться двумя новыми аспектами МС, при котором компенсаторное повышение уровней инсулина является промуотером развития этих опухолевых заболеваний. Доступные доказательства и теории механизмов позволяют предположить, что такие заболевания, как мужской гипогонадизм, нефролитиаз и эректильная дисфункция также связаны с МС. Поэтому урологи должны учитывать влияние, которое МС оказывает как на общее здоровье пациента, так и на течение ряда урологических заболеваний.

Особенности диагностики опухолевидных образований мочеточника

А.Н. Кваша, Е.М. Ухаль

Одесский национальный медицинский университет

Учитывая анатомические особенности, визуализация поражений мочеточника представляет собой сложную диагностическую проблему. Нами были дообследованы 15 больных с опухолевидными поражениями мочеточника на разных уровнях, вызывавшими выраженные нарушения уродинамики из верхних мочевых путей. Путем модификации протоколов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), диагноз папиллярного новообразования установлен и подтвержден лишь у 5 больных (33,3%), у 3

больных (20%) выявлен псевдотуморозный уретрит, у 1 больной (6,7%) – эндометриоз юкставезикального отдела мочеточника, у 3 больных (20%) болезнь Ормонда, у 3 больных (20%) мочеточник был вовлечен в инфильтративный или спаечный процесс после оперативных пособий в малом тазу. Таким образом, модификация и комбинация современных методов исследования позволяет с высокой диагностической точностью верифицировать причину опухолевидных изменений мочеточника и снизить число оперативных пособий, в том числе нефруртерэктомий.