

**СИМПТОМЫ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ КЛАСТЕРА
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

С.И. КСЕНЕВА, Е.В. БОРОДУЛИНА, В.В. УДУТ

НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, ул. Нахимова, д. 1А, г. Томск, 634028, Россия

Аннотация. Концепция метаболического синдрома как совокупность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа за последние годы претерпела ряд эволюционных изменений. Считается, что с метаболическим синдромом ассоциированы симптомы нижних мочевых путей, значимо влияющие на качество жизни пациентов, но требующие уточнения патофизиологических взаимодействий. Проведено комплексное обследование пациентов с метаболическим синдромом молодого возраста для оценки взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с частотой встречаемости симптомов нижних мочевых путей. Основу для анализа составили результаты обследования 62 мужчин (30 пациентов с метаболическим синдромом в возрастном диапазоне $36,47 \pm 2,52$ лет и 32 пациента без метаболического синдрома сопоставимого возраста – $38,11 \pm 3,06$ лет). У мужчин молодого возраста с метаболическим синдромом выявлена высокая частота встречаемости увеличения размеров и объема предстательной железы, количество баллов по опроснику *IPSS* на фоне инсулинорезистентности и нормального уровня андрогенов. Не было выявлено зависимостей уровней тестостерона или дегидротестостерона и концентраций инсулина, глюкозы и индекса инсулинорезистентности. Выявленная в исследовании вегетативная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом, проявляющаяся гиперсимпатикотонией в покое, выступает главным фактором в патогенезе учащенного ночного мочеиспускания и свидетельствует о метаболическом неблагополучии и нарушении иннервации и энергетического обеспечения мочевого пузыря.

Ключевые слова: метаболический синдром, вегетативная дисфункция, симптомы нижних мочевых путей.

**LOWER URINARY SYMPTOMS AS A COMPONENT OF THE METABOLIC
SYNDROME CLUSTER**

S.I. KSENEVA, E.V. BORODULINA, V.V. UDUT

Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E. D. Goldberg of the Tomsk State Scientific Research Center, Nakhimov Str., 1A, Tomsk, 634028, Russia

Abstract. The concept of metabolic syndrome as a combination of risk factors for cardiovascular diseases and diabetes type 2 has undergone a number of evolutionary changes in recent years. It is believed that symptoms of lower urinary tract are associated with metabolic syndrome, significantly affecting the quality of life of patients, but requiring clarification of the pathophysiological interactions. A comprehensive examination of patients with metabolic syndrome of a young age was carried out to assess the relationship of the components of the metabolic syndrome with the frequency of occurrence of lower urinary tract symptoms. The analysis was based on the results of a survey of 62 men (30 patients with metabolic syndrome in the age range of 36.47 ± 2.52 years and 32 patients without metabolic syndrome of comparable age - 38.11 ± 3.06 years). In young men with metabolic syndrome, a high frequency of occurrence of an increase in the size and volume of the prostate gland was revealed. This is the number of points on the *IPSS* questionnaire against the background of insulin resistance and a normal level of androgens. The study did not find an association between levels of testosterone or dihydrotestosterone and insulin concentrations, insulin resistance and glucose index. The autonomic dysfunction revealed in the study in patients with metabolic syndrome, manifested by hypersympathicotonia at rest. This dysfunction is a main factor in the pathogenesis of rapid nightly urination and indicates metabolic distress and impaired innervation and energy supply of the bladder.

Keywords: metabolic syndrome, autonomic dysfunction, lower urinary symptoms.

Актуальность. Повышенный интерес к проблеме *метаболического синдрома* (МС) прежде всего связан с тем, что его присутствие у пациента значимо повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений *сахарного диабета* (СД) 2 типа [2]. Однако данные клинических и экспериментальных работ последних лет свидетельствуют, что наличие у пациента мужского пола МС, который включает в себя многочисленные находящиеся во взаимосвязи сосудистые и обменные факторы, сказывается на течении и прогнозе урологических заболеваний [4].

Исследования, посвященные изучению роли компонентов МС в патогенезе *симптомов нижних мочевых путей* (СНМП) начались не так давно, и появляющиеся в научной литературе данные носят зачастую противоречивый характер [4]. Авторы научных работ придают ведущую роль в патогенезе СНМП у пациентов с МС и возрастному андрогенному дефициту, и стойкой гипергликемии с развитием инсулинорезистентности, и нарушению липидного обмена, и дискоординации работы вегетативной нервной системы [3]. Однако данных о взаимосвязи этих факторов между собой и с их влиянием на СНМП крайне мало, что позволяет считать актуальным дальнейшее изучение влияния патогенетических составляющих МС на развитие СНМП у мужчин.

Цель исследования – изучение частоты встречаемости и характера СНМП у лиц молодого возраста с верифицированным МС, а также поиск патогенетического единства этих ассоциированных патологических состояний.

Материалы и методы исследования. На базе клиники НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, ТНИМЦ проведено одномоментное поперечное исследование с участием 62 мужчин (у 30-ти из них $36,47 \pm 2,52$ лет) был верифицирован МС, 32 пациента не имели МС и были сопоставимого возраста – $38,11 \pm 3,06$ лет). Все пациенты в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации подписали форму информированного согласия на обследование. Диагностику МС проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (2009 г.).

Пациентам на этапе сбора жалоб и анамнеза, проводился клинический осмотр, включавший определение *индекса массы тела* (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (м)². Для верификации МС проводилось суточное мониторирование артериального давления (с помощью системы «Meditech» ABPM-04, Венгрия) и биохимический анализ крови (общепринятыми лабораторными методами). Всем пациентам проводилось урологическое обследование. Проводилась количественная оценка расстройств мочеиспускания и качества жизни по опроснику *IPSS-QOI* (*International Prostate Symptom Score – Quality of life*), *трансректальное ультразвуковое исследование* (ТРУЗИ) предстательной железы, мочевого пузыря (с определением наличия и количества остаточной мочи), органов брюшной полости и почек проводили на ультразвуковом сканере *ClearVue 550* (США). Для оценки гормонального статуса пациентов определяли уровень инсулина, тестостерона, дегидротестостерона определялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе *Lisa Scan EM (ERBA, Чехия)*. Инсулинорезистентность определялась по индексу *НОМА-R* расчетным методом, по формуле $НОМА-R = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Значение больше 2,27 считали показателем инсулинорезистентности.

Всем пациентам с помощью аппаратно-программного комплекса «Поли-спектр» (ООО «Нейро-Софт», Россия) проводился анализ *вариабельности ритма сердца* (ВРС). Регистрация и интерпретация результатов ВРС проводилась в соответствии со стандартами рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества по электростимуляции и электрофизиологии измерения [10]. Определяли параметр *TP*, характеризующий общую мощность спектра, *HF* – его высоко-, *LF* – низкочастотные и *VLF* – очень низкочастотные составляющие. Разграничение трех частотных диапазонов связано с различием их формирования: диапазон очень низких частот характеризует функциональное состояние надсегментарных структур; диапазон низких частот – активность симпатической и диапазон высоких частот – парасимпатической нервной системы на сегментарном уровне. Оценка показателей проводили с учетом абсолютных и относительных (%*VLF*, %*LF*, %*HF*) значений мощности спектра каждого частотного диапазона в исходном состоянии и направленности их реагирования в ответ на активную ортостатическую пробу.

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики. Количественные показатели выражали в виде среднего \pm стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для всех статистических тестов различия были достоверными при $p < 0,05$. Внутри- и межгрупповые различия для порядковых признаков оценивали непараметрическими тестами: ранговым тестом Уилкоксона и *U*-тестом Манн-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали метод углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение. Исходно, даже при активном опросе, ни один пациент не предъявлял жалоб, характерных для урологических заболеваний. Однако при тестировании по опроснику *IPSS* у 90% пациентов с МС суммарное количество баллов было от 1 до 9, а среднее количество баллов было $5,73 \pm 0,70$ (табл. 1), тогда как у пациентов без МС среднее количество баллов по опроснику *IPSS* было $2,13 \pm 0,82$. Максимальное количество баллов пациенты с МС указывали в отношении *ноктурии*. Согласно стандартам обследования и лечения, принятым в урологии, симптом *ноктурии* является профильным симптомом доброкачественной гиперплазии предстательной железы, в связи с чем в проведенном исследовании было проведено ультразвуковое исследование предстательной железы для оценки ее состояния. У пациентов с МС выявлено увеличение ее размеров относительно как нормальных величин (верхне-нижний размер не должен превышать 41 мм, переднезадний – 23 мм, поперечный – 43 мм), так и в сравнении с размерами, полученных в группе пациентов без МС. Следует отметить, что у 3 пациентов с МС суммарное количество баллов по опроснику *IPSS* равнялось 0, однако именно у этих пациентов по данным ТРУЗИ отмечались максимальные размеры предстательной железы, что говорит о диссоциации раз-

меров предстательной железы и СНМП у этой категории пациентов. У 90,6% пациентов без МС по *IPSS* количество баллов было 0, а размеры предстательной железы не выходили за верхние границы референтных значений. У каждого пациента в обеих группах для определения должного размера предстательной железы использовали формулу А. И. Громова: объем = 0,13 (лет) + 16,4. Превышение объема предстательной железы, относительно должностующего, отмечалось у 52,5% пациентов с МС. Средний объем предстательной железы в этой группе пациентов был 28,17±1,13 мл, что выше общепринятого граничного допустимого значения (26 мл), тогда как в группе пациентов без МС средний объем предстательной железы составил 23,09±3,01 мл.

Таблица 1

Данные ТрУЗИ предстательной железы и тестирования по опроснику *IPSS-QOI*, $M \pm m$

Показатель	Пациенты без МС ($n=32$)	Пациенты с МС ($n=30$)
Объем предстательной железы, мл	23,09±3,01	28,17±1,13*
Поперечный размер, мм	41,19±3,03	44,66±2,01
Верхне-нижний размер, мм	39,12±1,87	42,10±1,03
Передне-задний размер, мм	22,12±1,01	29,97±0,75*
<i>IPSS</i> , баллы	2,13±0,82	5,73±0,70*

Примечание: * – достоверно при $p < 0,01$ по сравнению с данными группы пациентов без МС

При оценке гормонально-метаболического гомеостаза у мужчин молодого возраста выявлено, что гиперинсулинемия в группе пациентов с МС отмечалась только у одного пациента, у остальных уровень базального инсулина не превышал референтные значения. Тем не менее, в 100% случаев у пациентов с МС отмечалась инсулинорезистентность (индекса *НОМА-R* был выше 2,27) (табл. 2). У пациентов без МС уровень инсулина и индекс *НОМА-R* не имели отклонений от общепринятых «нормальных» величин.

Таблица 2

Показатели гормонального статуса пациентов молодого возраста, $M \pm m$

Показатель	Пациенты без МС ($n=32$)	Пациенты с МС ($n=30$)
Инсулин, мкЕд/мл	7,31±0,69	8,24±0,98
Индекс <i>НОМА-R</i>	2,12±0,11	2,50±0,33
Общий тестостерон	6,23±0,67	6,75±0,42
Дегидротестостерон	548±22,12	504,02±16,38

Примечание: * – достоверно при $p < 0,01$ по сравнению с данными группы пациентов без МС

Одним из основных механизмов единства МС и урологических симптомов считается инсулинорезистентность/гиперинсулинемия [5]. Другим механизмом может выступать андрогенный дефицит [4], маркерами которого являются возникновение и прогрессирование ожирения и инсулинорезистентность. В результате проведенного исследования у пациентов с МС не выявлялось снижения уровня андрогенов – как тестостерона, так и дегидротестостерона (табл. 2). Более того, у 16,7% пациентов с МС отмечался уровень тестостерона, превышающий референтные значения. Следует подчеркнуть, что зависимостей уровней тестостерона или дегидротестостерона и концентраций инсулина, глюкозы и индексом инсулинорезистентности выявлено не было. В большинстве проанализированных исследований, где имеется указание на четкую взаимосвязь частоты выявления увеличения предстательной железы с уровнем инсулина, акцент делается на возрастной андрогенный дефицит, а обследованные мужчины были старших возрастных групп.

Помимо андрогенного дефицита в научной литературе выдвигаются предположения, что причиной СНМП и увеличения предстательной железы на фоне МС в молодом возрасте может являться и ухудшение кровообращения предстательной железы, и хроническое низкоинтенсивное воспаление предстательной железы, и нейрогенная диссоциация [3], на поиск которой и было направлено наше исследование. Для оценки состояния вегетативного обеспечения функций, пациентам было проведено исследование variability ритма сердца в покое и при проведении функциональной пробы.

Выявлено, что у пациентов с МС по сравнению с группой пациентов без него отмечается увеличение фоновой активности симпатических влияний на сердечный ритм в покое [1]. Такое перераспреде-

ние в вегетативном обеспечении функций в виде гиперсимпатикотонии покоя является адаптивным ответом на метаболические нарушения и фиксируется многими исследователями [6]. При проведении функциональных проб вектор направленности реагирования вегетативной нервной системы меняется. Ответом на ортостатическую пробу у пациентов с МС является статистически значимое снижение $\%HF$, что отражает ослабление парасимпатических влияний и свидетельствует о перераспределении вегетативного обеспечения при физической нагрузке с перенапряжением регуляторных систем организма. При этом практически не отмечалось логичного смещения симпатовагального баланса в сторону преобладания симпатических влияний ($\%LF$), что может быть связано с истощением резервов для адекватной реакции со стороны вегетативного обеспечения функции, учитывая выраженную симпатикотонию в покое. Снижение вклада парасимпатических влияний в диапазон вегетативного спектра при отсутствии реагирования симпатического звена ВНС происходила за счет увеличения вклада надсегментарных влияний в регуляцию ВРС, фиксируемых по показателю $\%VLF$. Такое доминирование центрального управления при физической нагрузке над сегментарным связано с переходом на уровень ауторегуляции и возрастанием влияния нейругоморальных систем.

Согласно представлениям нейроанатомии мочевого пузыря, функция накопления и удержания мочи контролируется за счет адренореактивных структур, а функция ее изгнания регулируется холиноэргическими структурами. По современным представлениям релаксация мочевого пузыря в фазе накопления реализуется через β -адренэргические рецепторы, тогда как изгнание мочи из мочевого пузыря вследствие сокращения детрузора, происходит при активации α -адренэргических и M -холинорецепторов [11]. β -адренорецепторы преобладают в проксимальных отделах мочевого пузыря, однако их плотность уменьшается по направлению к шейке при одновременном возрастании концентрации α -адренорецепторов. В сокращении детрузора ведущую роль играют холинергические рецепторы (M_3 -холинорецепторы), с одновременным торможением его симпатически-опосредованного расслабления (M_2 -рецепторы) [8]. Таким образом, M_2 и M_3 -рецепторы действуют однонаправленно, способствуя опорожнению мочевого пузыря. В нормальных условиях скоординированная нейрогенная вегетативная регуляция мочевого пузыря является важным механизмом удержания мочи в фазу накопления [5]. У пациентов с МС нормальное взаимодействие этих нейрогенных регуляторных механизмов нарушается, что в значительной степени является причиной формирования СНМП. В первую очередь это касается возрастающей функциональной значимости α -адренорецепторов, отвечающих за усиление контрактильности мочевого пузыря (рис.).

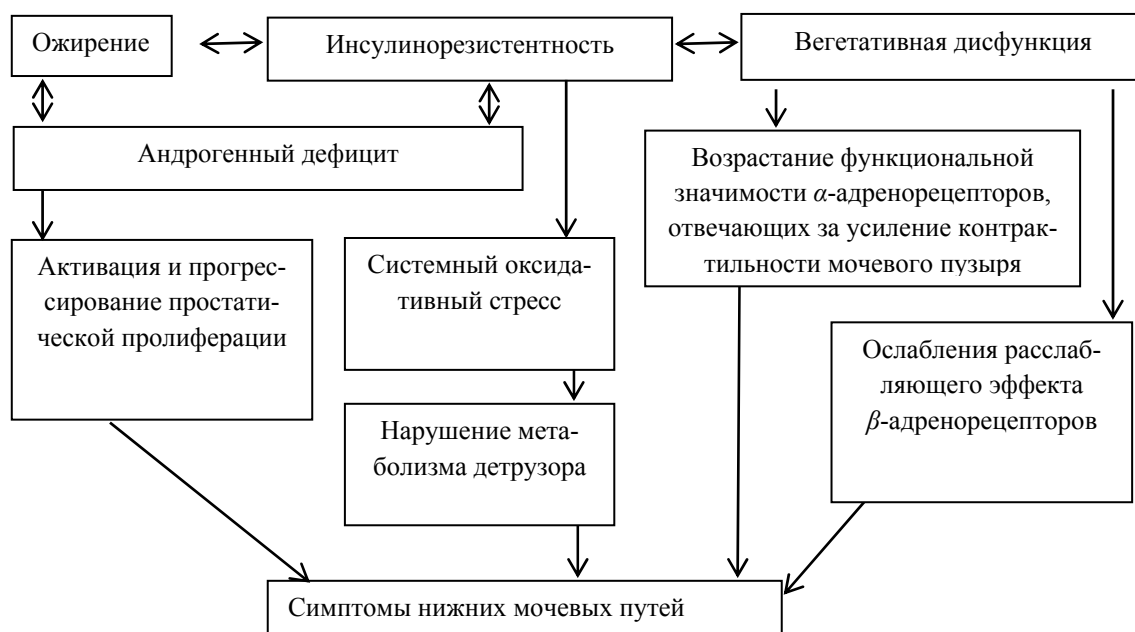


Рис. Обобщенная схема патогенеза симптомов нижних мочевых путей на фоне метаболического синдрома

Таким образом, нарушения в урологической сфере у мужчин с МС свидетельствуют о дискоординации висцеросенсорной иннервации мочевого пузыря и являются отражением глобальной вегетативной дисфункции. Такой же механизм формирования СНМП предположили и другие авторы. *G.I. Russo* и соавт. выявили достоверную взаимосвязь между МС и выраженными расстройствами мочеиспускания и объясняли это увеличением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, опосредованного стимулирующим воздействием инсулина на ядра вентромедиального гипоталамуса [7]. По

данным *S. Cellek* и соавт. длительно существующая гипергликемия ведет к усилению апоптоза нейронов тазовых нервных ганглиев, который более выражен в парасимпатический нейронах [9]. Таким образом, смещение симпатопарасимпатического баланса в сторону преобладания симпатической стимуляции преимущественно в покое, объясняет проявление именно ноктурии в качестве СНМП. Выявленная в исследовании вегетативная дисфункция, проявляющаяся гиперсимпатикотонией в покое, выступает главным фактором в патогенезе ночного мочеиспускания и детерминирует конфликт между двумя функциональными системами – процессами мочеобразования в ночное время и неудовлетворительным состоянием резервуарной функции мочевого пузыря.

Заключение. Появление *ноктурии* у пациента молодого возраста с метаболическим синдромом свидетельствует об их метаболическом неблагополучии и нарушениях иннервации и энергетического обеспечения органов мочевой системы, прежде всего, мочевого пузыря. Данные литературы и собственные клинические наблюдения показывают, что наличие ноктурии являются маркерами нарушений иннервации и, как следствие, метаболизма детрузора мочевого пузыря, и имеют диагностическое и прогностическое значение, намного превосходящее то, которое им придают в настоящее время урологи в клинической практике.

Литература

1. Вегетативное обеспечение функций при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях / Ксенева С.И. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. № 2. С. 197–201.
2. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома / Мелихова С.П. [и др.] // Архив внутренней медицины. 2018. №8(5). С. 366–371.
3. Связь гипогонадизма с метаболическим синдромом у мужчин разных возрастных групп / Новикова Е.Г. [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10, Вып. 1. С. 54–62.
4. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Калинин С.Ю. Варианты клинического течения и морфометрических параметров доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом // Урология. 2015. Т. 5. С. 66–69.
5. Функциональная взаимосвязь и общность регуляции мочевого пузыря и предстательной железы / Кирпатовский В.И. [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2015. №3. С. 18–21.
6. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients / Constantinopoulos P. [et al.] // Eur J Endocrinol. 2015. Vol. 172(1). P. 69–78.
7. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review / Russo G.I. [et al.] // Int J Urol. 2015. Vol. 22(11). P. 982–990.
8. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder / Fetscher C. [et al.] // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 136. P. 641–643.
9. Selective nit-ergic neurodegeneration in diabetes mellitus - a nitric oxide-dependent phenomenon / Cellek S. [et al.] // Br J Pharmacol. 1999. Vol. 128(8). P. 1804–1812.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 1043–1065.
11. The expression of $\beta 3$ -adrenoceptors and their function in the human prostate / Suzuki T. [et al.] // Prostate. 2016. Vol. 76, №2. P. 163–171.

References

1. Kseneva SI, et al. Vegetativnoe obespechenie funkcij pri arterial'noj gipertenzii i metabolicheskikh narushenijah [Vegetative support of functions in arterial hypertension and metabolic disorders]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2016;2:197-201. Russian.
2. Melihova SP, et al. Izuchenie komorbidnoj patologii pri saharanom diabete 2 tipa kak oslozhenii metabolicheskogo sindroma [The study of comorbid pathology in type 2 diabetes mellitus as a complication of the metabolic syndrome]. Arhiv vnutrennej mediciny. 2018;8(5):366-71. Russian.
3. Novikova EG, et al. Svjaz' gipogonadizma s metabolicheskim sindromom u muzhchin raznyh vozrastnyh grupp [The relationship of hypogonadism with metabolic syndrome in men of different age groups]. Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina. 2012;10(1):54-62. Russian.
4. Tjuzikov IA, Grekov EA, Kalinchenko SJu. Varianty klinicheskogo techenija i morfometricheskikh parametrov dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy u muzhchin s metabolicheskim sindromom i androgennym deficitom [Variants of the clinical course and morphometric parameters of benign prostatic hyperplasia in men with metabolic syndrome and androgen deficiency]. Urologija. 2015;5:66-9. Russian.

5. Kirpatovskij VI, et al. Funkcional'naja vzaimosvjaz' i obshhnost' reguljicii mochevogo puzyrja i predstatel'noj zhelezy [The functional relationship and the general regulation of the bladder and prostate gland]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija. 2015;3:18-21. Russian.

6. Constantinopoulos P, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. Eur J Endocrinol. 2015;172(1):69-78.

7. Russo GI, et al. Emerging link between non-neurogenic lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction, metabolic syndrome and its components: a systematic review. Int J Urol. 2015;22(11):982-90.

8. Fetscher C, et al. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. Br. J. Pharmacol. 2002;136:641-3.

9. Cellek S, et al. Selective nitr-ergic neurodegeneration in diabetes mellitus - a nitric oxide-dependent phenomenon. Br J Pharmacol. 1999;128(8):1804-12.

10. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing Electrophysiology. Circulation. 1996;93:1043-65.

11. Suzuki T, et al. The expression of β_3 -adrenoceptors and their function in the human prostat. Prostate. 2016;76(2):163-71.

Библиографическая ссылка:

Ксенева С.И., Бородулина Е.В., Удут В.В. Симптомы нижних мочевых путей как составляющая кластера метаболического синдрома // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-2.pdf> (дата обращения: 05.11.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16516.*

Bibliographic reference:

Kseneva SI, Borodulina EV, Udut VV. Simptomy nizhnih mochevyh putej kak sostavljajushhaja klastera metabolicheskogo sindroma [Lower urinary symptoms as a component of the metabolic syndrome cluster]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Nov 05];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16516.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/e2019-6.pdf>