

11. Litton J., Eralp Y., Broglio K. Multifocal Breast cancer in women <35 years old // Cancer. – 2007. – № 7. – P. 1445–1451.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 С МОЧОЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕФРОЛИТИАЗОМ

© *Россоловский А.Н., Попков В.М., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И., Захарова Н.Б., Березинец О.Л.*

Кафедра урологии, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии
Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, Саратов
E-mail: rossol@list.ru

Целью настоящей работы явилась оценка значимости IGF-1 в прогрессировании почечных дисфункций и процессов нефрофиброза у больных МКБ. Проанализированы результаты операций у 90 больных мочекаменной болезнью. Пациентам определяли содержание IGF-1 и β 2МГ в моче и ЭТ-1 в сыворотке крови. Установлено, что хроническая болезнь почек на разных стадиях течения МКБ приводит к существенному повышению IGF-1 в моче и отражает тяжесть течения и прогноз заболевания. Корреляция уровня IGF-1 в моче с концентрацией β 2МГ подтверждает вовлечение в патологический процесс тубулоинтерстициального аппарата.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), нефрофиброз.

CLINICAL IMPORTANCE OF INSULIN-SIMILAR GROWTH FACTOR-I IN PROGRESSION OF RENAL DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

Rossolovskiy A.N., Popkov V.M., Ponukalin A.N., Blyumberg B.I., Zakharova N.B., Berezinets O.L.

Urology Department, SRI of Fundamental & Clinic Uronephrology
of the V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov

The aim of present work was to estimate the importance of IGF-1 in progression of renal dysfunctions and processes of nephrofibrosis in patients with urolithiasis. The results of operations of 90 patients were analysed. Defined concentrations of IGF-1 and β 2MG in urine and ET-1 in blood serum were defined. Chronic kidney disease on different stages of urolithiasis leads to essential increase of IGF-1 in urine and reflects the duration of treatment and prognosis of disease. Correlation of IGF-1 level in urine with concentration of β 2MG confirms the involving of tubulointerstitial tissue in the pathological process.

Keywords: urolithiasis, insulin-similar growth factor-I, IGF-1, nephrofibrosis.

Мочекаменная болезнь (МКБ) занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний, составляя в среднем по России около 34,2% [1]. При этом, у больных МКБ нередко выявляются скрытые формы почечной недостаточности: у 30% пациентов дебютом уrolитиаза является повышение уровня эндогенного креатинина. Обструкция мочевыводящих путей, являясь одним из факторов повреждения, приводит к ишемии почечной ткани [11]. Наиболее уязвимыми к ишемическому повреждению являются эпителиальные клетки дистального сегмента (S3) проксимальных канальцев [14]. Присоединяющиеся в последующем протеинурия, воспаление и уменьшение плотности перитубулярных капилляров усугубляют имеющуюся гипоксию и вносят вклад в прогрессирование хронической болезни почек, запуская процессы нефрофиброза [8].

Воспалительный ответ определяется взаимодействием между активированными макрофагами и лимфоцитами с участием цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов. Существуют доказательства, что макрофаги и лимфоциты производят фибробластстимулирующий инсулиноподобный фактор роста (insulin-like growth factor-I, IGF-1), представляющий собой 70-аминокислотный пептид с дополнительной N-терминальной последовательностью, профибротический медиа-

тор, действующий как мощный митоген и стимулятор синтеза коллагена фибробластами [10]. В ряде экспериментальных работ повышение уровня IGF-1 при почечном повреждении сопровождалось одновременным повышением уровней известных профибротических маркеров: TGF- β , PDGF, интерлейкина-1 и MCP-1 [4]. Современные исследования указывают, прежде всего, на роль IGF-1 в различных формах компенсационного почечного роста [21]. Вместе с тем некоторые из них связывают изменения концентрации IGF-1 с угнетением почечной функции, протеинурией и развитием фиброза [19].

Между тем даже незначительное угнетение почечных функций, проявляющееся снижением скорости клубочковой фильтрации, ограничивает возможности таких хирургических вмешательств, как дистанционная литотрипсия и эндоскопические манипуляции [3]. Кроме того, было установлено, что даже умеренная гиперкреатининемия или небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [13]. Очевидно, что все применяемые в настоящее время инвазивные методы лечения мочекаменной болезни сопровождаются различной степенью повреждения почечной паренхимы, которое в большинстве случаев носит обратимый харак-

тер [2]. Развивающиеся в последующем каскадные воспалительные реакции в итоге также приводят к фиброзу части почечной ткани. В случае возникающего почечного повреждения происходит увеличение экспрессии IGF-1 [14], что косвенно указывает на его репаративные возможности.

По данным B.J. Padanilam et al. [18], IGF-1 не обладает митогенным действием на клетки проксимальных канальцев в нормальных условиях. Усиление синтеза ДНК под действием IGF-1 в регенерирующих клетках проксимальных канальцев происходит только при ишемии и/или реперфузионной травме [5, 15, 16].

В то же время концентрация IGF-1 отражает степень выраженности фиброза и серьезность клинической стадии заболевания [12]. Так, IGF-1 в моче у пациентов с хронической почечной недостаточностью был, по данным M. Fujihara et al. [9], достоверно выше по сравнению с контролем. Кроме того, имеется опосредованное влияние IGF-1 на регуляцию СКФ через активацию вазодилатационных механизмов, в том числе через рост концентрации NO [14], физиологическим антагонистом которого является эндотелин-1 (ЭТ-1) [7]. По данным Национального института сердца, легких и крови [6], концентрация IGF-1 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с возрастом, индексом массы тела, уровнем холестерина и скоростью клубочковой фильтрации. Мочевой IGF-1, кроме того, положительно коррелирует у пациентов с нарушением функции почек с экскрецией $\beta 2$ микроглобулина ($\beta 2$ МГ), являющегося надежным показателем наличия тубулоинтерстициального повреждения [20].

При этом введение рекомбинантного IGF-1 людям с нормальной и умеренно сниженной функциональной способностью почек повышает скорость клубочковой фильтрации [17].

В современной литературе имеются лишь единичные работы, посвященные оценке IGF-1 в ранней диагностике функциональных нарушений, свидетельствующих о прогрессировании хронической болезни почек у больных МКБ.

Цель исследования: определить роль IGF-1 в оценке прогрессирования почечных дисфункций и процессов нефрофиброза у больных МКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты операций у 90 больных МКБ, находившихся на лечении в клинике уронефрологии клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Средний возраст пациентов составил $39 \pm 8,4$ года. Все пациенты были разделены на 2 группы по степени выраженности патологического процесса: первую группу составили 40 больных с коралловидным нефролитиазом, вторую – 50 больных с одиночными и множественными конкрементами чашечно-лоханочной системы. Из исследования были исключены пациенты в возрасте старше 60 лет с явлениями острого пиелонефрита или блокады мочевыводящих путей с выраженным гидро- и пионефрозом, а также больные с острой почечной недостаточностью, конкрементами мочеточников и нижних мочевыводящих путей, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией.

Объем и характер выполненных оперативных вмешательств варьировал от дистанционной литотрипсии до открытой нефрокаликотомии. Всем пациентам, кроме стандартных лабораторных и инструментальных исследований, методом твердофазного ИФА определяли уровни IGF-1 и $\beta 2$ -микроглобулина в моче, а также ЭТ-1 в сыворотке крови на дооперационном этапе и в разные сроки после оперативного вмешательства (на 7-10-е сутки и через 1-3 месяца после операции).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ «STATISTICA-7» с использованием критерия достоверности Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе уровней IGF-1, ЭТ-1 и $\beta 2$ МГ у пациентов с МКБ было выявлено достоверное увеличение концентрации этих факторов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Увеличение концентрации IGF-1 ЭТ-1 и $\beta 2$ МГ в моче у пациентов с нефролитиазом ($M \pm m$)

Группы сравнения	IGF-1	ЭТ-1	$\beta 2$ МГ
МКБ (n=90)	$10,8 \pm 7,5^*$	$0,9 \pm 0,38^*$	$0,45 \pm 0,27^*$
Контроль (n=30)	$1,8 \pm 0,6$	$0,2 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,02$

Примечание: * – $p < 0,05$.

Принимая во внимание имеющиеся литературные данные о прямой корреляционной зависимости между величиной СКФ и уровнем IGF-1, все обследуемые пациенты подверглись анализу, при котором изучена функциональная способность почек у больных обеих групп. У всех обследуемых больных отмечались различные стадии хронической болезни почек (ХБП, классификация National Kidney Foundation, 2002 г.), проявляющейся повреждением почечной паренхимы, что выражалось в изменении состава мочи (протеинурия, лейкоцитурия), наличии артериальной гипертензии, а также признаков нарушения гемодинамики при проведении визуализирующих методов исследования. Согласно существующему алгоритму обследования для категории пациентов с хроническими почечными заболеваниями, у всех больных МКБ была оценена

СКФ, в результате чего они были разделены по стадиям ХБП (рис. 1).

Проведенный корреляционный анализ выявил обратную корреляцию IGF-1 и клиренса эндогенного креатинина у этих больных ($r = -0,55$; $p < 0,05$) (рис. 2).

Кроме того, проанализирована взаимосвязь IGF-1 с различными факторами риска ренальной дисфункции у пациентов с МКБ, которая выявила корреляцию уровня IGF-1 с длительностью анамнеза, толщиной слоя действующей паренхимы по данным ультразвукового исследования почек, наличием предшествующих оперативных вмешательств на почке в анамнезе, частыми рецидивами МКБ (табл. 2). Так, при длительности анамнеза более 10 лет, толщине действующей паренхиме менее 1,5 и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² концентрация мочевого IGF-1 составила $42 \pm 3,9$ нг/мл.

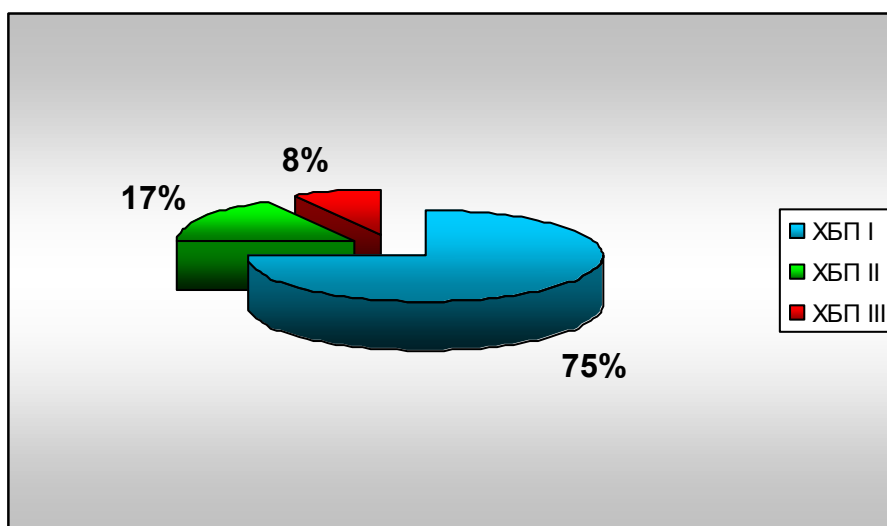


Рис. 1. Распределение больных с МКБ по стадиям ХБП.

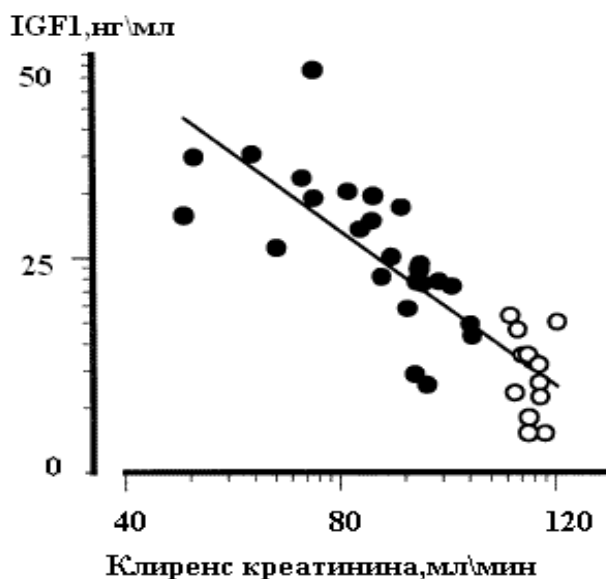


Рис. 2. Корреляция уровня IGF1 в моче и СКФ у пациентов с нефролитиазом.

Таблица 2

Корреляционный анализ факторов риска неблагоприятного течения МКБ и уровня IGF-1 в моче

Факторы риска	r	p
Длительность анамнеза	0,7	0,03
Толщина слоя паренхимы	0,57	0,01
$\beta 2$ микроглобулинурия	0,7	0,005
СКФ	-0,55	0,04

При сопоставлении показателей между группами на дооперационном этапе у больных 1 группы отмечалось достоверное повышение концентрации IGF-1 ($p < 0,05$) по сравнению с больными 2 группы, что соответствует клиническим данным: длительность анамнеза, степень выраженности нефролитиаза. Сохранялась выраженная корреляция между уровнем IGF-1 в моче и концентрацией $\beta 2$ МГ ($r = 0,7$) и тенденция к повышению среднего уровня ЭТ-1 у больных обеих групп (табл. 3).

В раннем послеоперационном периоде (7-10 сутки) у большинства пациентов отмечалось повышение концентрации IGF-1 в моче, что свидетельствует об активации репаративных процессов на фоне операционной травмы (табл. 4).

Несмотря на проведенное успешное оперативное вмешательство, через 1-3 месяца после операции у пациентов с коралловидным нефролитиазом и в меньшей степени у больных с одиночными и множественными конкрементами чашечно-лоханочной системы второй группы не отмечалось достоверного снижения показателей по сравнению с дооперационными данными, а у части пациентов обеих групп отмечалось даже нарастание IGF-1, $\beta 2$ МГ и ЭТ-1 в послеоперационном периоде (табл. 5).

В результате проведенного анализа было выявлено нарастание этих показателей у большинства пациентов имеющих резидуальные камни. Подобные изменения были отмечены у 35 (39%) больных. Данная тенденция отмечалась у больных обеих групп независимо от вида оперативного вмешательства. Ниже приведены графики, отражающие эту зависимость (рис. 3, 4).

Таким образом, уровень IGF-1 в моче пациентов с нефролитиазом может быть использован в качестве неинвазивного маркера неблагоприятного течения МКБ с точки зрения развития нефрофиброза.

При оценке эффективности хирургического лечения различных форм нефролитиаза должны учитываться не только технические аспекты выполнения оперативного вмешательства и радикальность удаления камня, но и функциональные изменения в органе, имеющиеся как исходно, так и в раннем послеоперационном периоде. В по-

следнее время получило подтверждение, что наличие даже весьма умеренной хронической почечной недостаточности существенно сокращает продолжительность жизни больных, страдающих различными хроническими заболеваниями [3].

Данная ситуация диктует необходимость разработки новых подходов к ведению пациентов с МКБ в плане объективной оценки и выявления хронического почечного заболевания с точки зрения предупреждения и профилактики осложнений. Следует иметь в виду, что оценка функционального состояния почек должна основываться не только на определении концентрации эндогенного креатинина и данных различных визуализирующих методик. В многочисленных исследованиях было установлено, что при сохраненной фильтрационной способности почек, когда гипертрофия остаточных функционирующих нефронов компенсирует снижение скорости клубочковой фильтрации под влиянием различных факторов, происходит вторичное повреждение почечных канальцев, способствующее потере остаточной почечной функции еще при достаточной перфузии в клубочках. Именно поэтому необходим поиск новых маркеров, характеризующих не только клубочковое повреждение, но и отражающих изменения в почечных канальцах, которые являются наиболее уязвимыми к ишемическому повреждению [14]. Одним из таких маркеров может являться IGF-1, который, по данным M. Fujihara et al. [9], был значительно повышен в моче у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

В проведенном исследовании подтверждена обратная корреляция между концентрацией IGF-1 и СКФ у пациентов с нефролитиазом ($r = -0,55$; $p < 0,05$), а уровень IGF-1 в моче оказался достоверно выше у больных МКБ. Кроме того, показано, что на фоне операционной травмы на 7-10 сутки после вмешательства происходит повышение концентрации IGF-1 в моче, что свидетельствует об активации репаративных процессов, а значит о возможной обратимости тубулярных повреждений, что подтверждается рядом исследований [2, 5, 15, 16].

Концентрация IGF-1 в моче у больных с коралловидным нефролитиазом была достоверно

Таблица 3

Уровни исследуемых показателей на дооперационном этапе ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=50)
IGF-1	16,3±5,7*	4,6±2,1
$\beta 2\text{MG}$	0,5±0,03*	0,3±0,02
ЭТ-1	0,45±0,05	0,6±0,03

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Концентрация IGF-1, ЭТ-1 и $\beta 2\text{MG}$ в моче у пациентов с нефролитиазом на 7-10 сутки после операции ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=50)
IGF-1	17,1±3,7*	6,2±1,7
$\beta 2\text{MG}$	0,67±0,35*	0,42±0,17
ЭТ-1	0,6±0,16	0,6±0,28

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 5

Уровни IGF-1, ЭТ-1 и $\beta 2\text{MG}$ в моче у пациентов с нефролитиазом через 1-3 месяца после хирургического лечения ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=50)
IGF-1	8,4±3,2*	4,4±2,3
$\beta 2\text{MG}$	0,6±0,2*	0,19±0,08
ЭТ-1	0,7±0,3	0,7±0,24

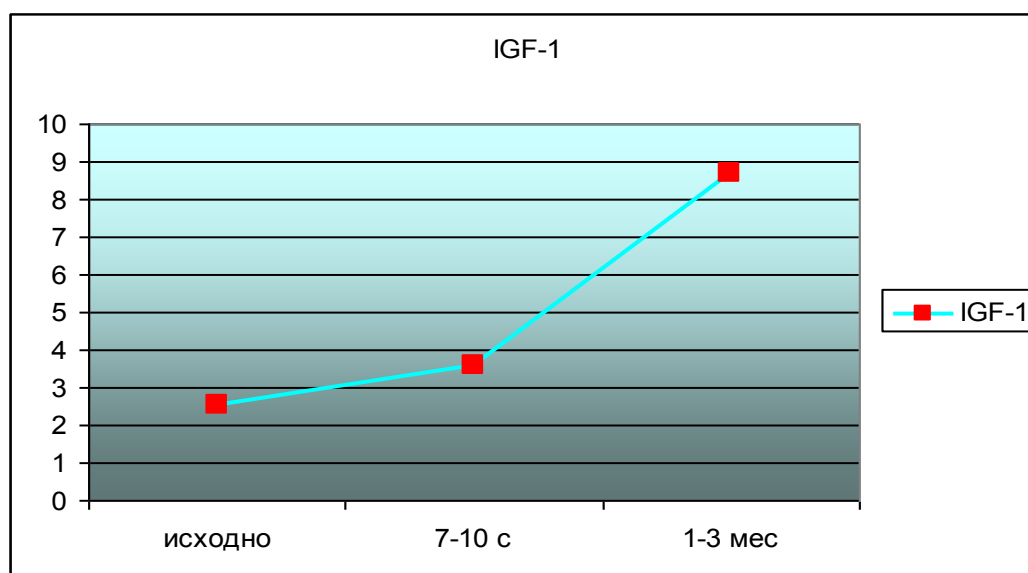
Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика нарастания уровня IGF-1 (нг/мл) через 1-3 мес после операции у пациентов с резидуальными камнями.

выше по сравнению с больными 2 группы, с менее агрессивным характером процесса, что отражает тяжесть течения МКБ и степень выраженности фиброза [12]. Однако при оценке функциональной способности почек всех обследованных больных на основании измерения СКФ с помощью расчетных формул (MDRD и Cockcroft-Gault)

большинство пациентов обеих групп было отнесено к I стадии ХБП. Таким образом, определение нарушений только гломерулярной функции, а точнее клиренса эндогенного креатинина недостаточно для полной характеристики функционального состояния почек.

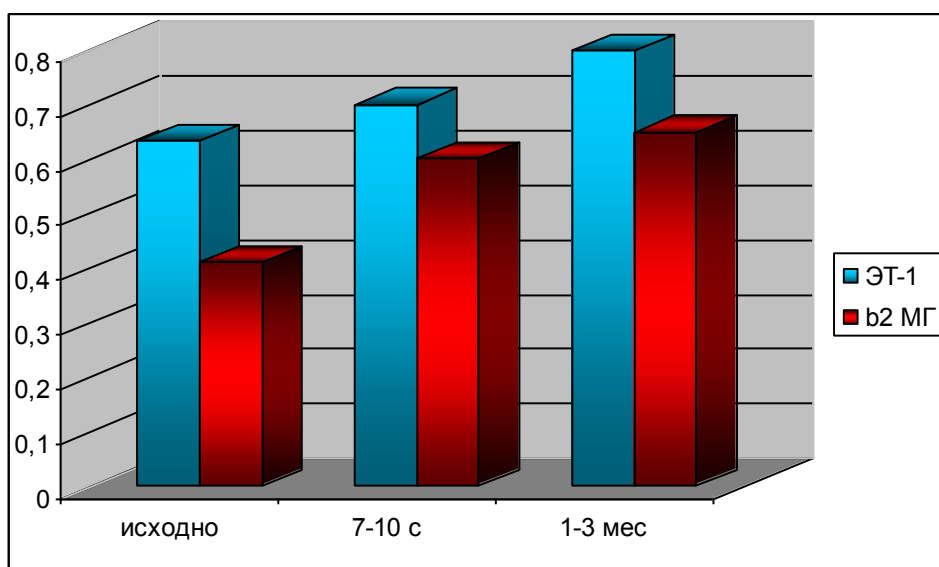


Рис. 4. Концентрация ЭТ-1 и $\beta 2$ МГ у пациентов с резидуальными камнями через 1-3 мес после операции.

Нарастающие концентрации IGF-1 в моче через 1-3 месяца у пациентов с резидуальными камнями также свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания. Проведенный корреляционный анализ IGF с различными факторами риска ренальной дисфункции у пациентов с МКБ также выявил его взаимосвязь с длительностью анамнеза, толщиной слоя действующей паренхимы и наличием предшествующих оперативных вмешательств в анамнезе, что также подтверждает возможность использования повышения концентрации IGF-1 в раннем послеоперационном периоде в качестве маркера неблагоприятного прогноза заболевания.

Повышение концентрации $\beta 2$ МГ в моче свидетельствовало о значительной степени повреждения тубулоинтерстициального аппарата почки у обследуемых больных. Корреляция уровня IGF-1 в моче с концентрацией $\beta 2$ МГ, обнаруженная в некоторых исследованиях [20], подтверждает активное участие протеинурии в развитии тубулоинтерстициального повреждения. Вместе с тем, имеющиеся сообщения об использовании рекомбинантного IGF-I у больных с нормальной и умеренно сниженной функциональной способностью почек, способствующего повышению скорости клубочковой фильтрации [17], открывает новые возможности нефропротективной терапии и делает определение его концентрации еще более актуальным. Своевременная идентификация клеточного ответа, ведущего к развитию фиброза, может позволить предотвратить его дальнейшую активацию, а значит и ограничить масштаб повреждения почечной паренхимы.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Изменение концентрации IGF-1 в моче может вносить существенный вклад в процессы фиброгенеза и прогрессирования почечных дисфункций у больных с нефролитиазом.

2. Корреляция уровня IGF-1 в моче с концентрацией $\beta 2$ МГ подтверждает вовлечение в патологический процесс тубулоинтерстициального аппарата.

3. Хроническая болезнь почек на разных стадиях течения МКБ приводит к существенному повышению IGF-1 в моче и отражает тяжесть течения и прогноз заболевания.

4. Активация репаративных процессов на фоне операционной травмы, сопровождающаяся повышением IGF-1, открывает новые возможности для формирования нефропротективной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзеранов Н.К., Лопаткин Н.А. Мочекаменная болезнь. – М.: Оверлей; 2007. – 296 с.
2. Казаченко А.В. Пути профилактики повреждения почек при выполнении нефролитотомии или дистанционной литотрипсии по поводу нефролитиаза // Урология и нефрология. – 1998. – № 4. – С. 10–13
3. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. – 2007. – № 6. – С. 5–10
4. Томилини Н.А., Багдасарян А.Р. Механизмы нефросклероза и фармакологическая ингибция внутри почечной ренин-ангиотензиновой системы как основа нефропротективной стратегии при хронических заболеваниях нативных почек и почечного трансплантата // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 3 – С. 121–128