

Динамика маркеров повреждения почек, состояние азотистого и водно-электролитного обмена у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, до и после радикального хирургического лечения

В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко, А.В. Алексеев, А.А. Измайлов
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Контакты: Яков Владимирович Кондратенко yakov.kondratenko@gmail.com

Изучены показатели азотистого обмена, водно-электролитного баланса и его гормонов-регуляторов в сыворотке (плазме) крови и моче у 49 пациентов мужского пола с переходно-клеточным раком мочевого пузыря стадий T2a T2b до и после радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой. Выявлены сдвиги в азотистом и водно-электролитном балансах, усугубляющиеся после радикального хирургического лечения. Обнаружены изменения концентрации гормонов, регулирующих водно-солевой обмен, а также уровней биомаркеров в сыворотке крови и моче.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, водно-электролитный и азотистый обмен, илеоцистопластика

Dynamics of the kidney lesion markers, nitrogen and water-electrolyte metabolism in patients with urinary bladder cancer before and after radical surgery

V.N. Pavlov, A.M. Pushkaryev, Ya. V. Kondratenko, A.V. Alexeyev, A.A. Izmailov
Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

Summary: we have studied indicators of nitrogen metabolism, water-electrolyte balance and its hormones-regulators in blood and urine serum (plasma) in 49 male patients with transitional cell tumour of the urinary bladder of T2a-T2b stages before and after radical cystectomy with ileocystoplasty. Shifts in nitrogen and water-electrolyte balance aggravating after radical surgery have been identified. Changes have been noted in the concentration of hormones regulating water-salt metabolism as well as biomarkers' levels in blood and urine serum.

Key words: urinary bladder cancer, water-electrolyte and nitrogen metabolism, ileocystoplasty

Введение

Водно-электролитный гомеостаз имеет сложную многоуровневую нейрогуморальную регуляцию, ведущую роль в которой играют эндокринная и мочевыделительная системы [1, 2]. Как известно, существует определенная взаимосвязь между опухолевым поражением организма и развивающимся при этом нарушением функции почек. При распространении опухолевого процесса и лизисе злокачественных клеток усугубляется почечная дисфункция, приводящая к сдвигам в кислотно-основном и водно-электролитном балансах [3]. Нарушение водно-солевого обмена также может вызвать паранеопластический синдром, при котором происходит эктопическая продукция опухолью биологически активных веществ, обладающих свойствами различных гормонов [4].

В современной медицинской науке проблема злокачественных новообразований является одной из основных в связи с увеличением заболеваемости и смертности от них, в том числе от опухолей мочевого пузыря. При раке мочевого пузыря (РМП) часто возникают нарушения оттока мочи из верхних мочевых путей с угрозой возникновения дисфункции почек. Среди всех зло-

качественных новообразований на долю РМП в России приходится 2,7%. Заболеваемость РМП неуклонно растет, в среднем на 1,5% за год. В 2010 г. в России было зарегистрировано более 13 тыс. новых случаев РМП [5].

«Золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного РМП остается радикальная цистэктомия (РЦЭ) [6–9]. Качество и продолжительность жизни больных РМП зависят от способа деривации мочи. В настоящее время наиболее распространенными методами деривации мочи после цистэктомии являются ортотопическая илеоцистопластика по методу Штудера [10–13] и формирование кондуита по Бриккеру [14–16].

Изменения техники оперативных вмешательств при опухолях мочевого пузыря улучшили результаты лечения и повысили качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [17]. Любой вид оперативного вмешательства сопровождается высокой частотой осложнений, обусловленных травматичностью операции, тяжелым течением инфекционных процессов, снижением иммунореактивности организма, расстройством водно-солевого обмена. С учетом возраста оперируемых больных даже незначительные сдвиги

водно-электролитного гомеостаза могут осложнить течение интра- и послеоперационного периодов лечения [18]. У пациентов урологического профиля в послеоперационном периоде нередко наблюдаются сдвиги в водно-электролитном обмене [19], которые сопровождаются адаптивными и компенсационными ренальными и экстраренальными изменениями [20]. Изменения водно-солевого обмена выявлены и у пациентов после цистэктомии [21].

Предупреждение и коррекция сдвигов в водно-электролитном балансе позволят снизить риск развития послеоперационных осложнений, уменьшить тяжесть послеоперационного периода, повысить выживаемость больных после хирургического лечения РМП. Поэтому изучение показателей водно-солевого обмена и его основных гормонов-регуляторов, биомаркеров раннего повреждения почек до и после радикального хирургического лечения РМП является актуальной задачей.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2011 г. в отделении урологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова РЦЭ выполнена 49 пациентам мужского пола с гистологически верифицированным переходно-клеточным РМП. Средний возраст пациентов составил $61,8 \pm 3,7$ года. Цистэктомия с формированием гетеротопического мочевого кондукта из подвздошной кишки по Бриккеру выполнена 27 пациентам. Больных с T2a стадией РМП было 7 (25%), T2b — 20 (75%). Операция Штудера выполнена 22 пациентам, из них у 13 была T2a стадия заболевания (58%), у 9 — T2b (42%). В контрольную группу были включены 30 здоровых добровольцев.

В комплексное клиническое обследование больных было включено определение мочевины и креатинина, параметров водно-электролитного статуса (концентрации ионов натрия, калия, хлоридов, осмолярность) в сыворотке крови и моче; уровня нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL), β -2-микроглобулина, антидиуретического гормона (АДГ) вазопрессина, адренкортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови; альдостерона, кортизола в сыворотке крови; NGAL, β -2-микроглобулина, микроальбумина в моче до операции и через 14 сут после нее. Для получения плазмы кровь брали утром натощак в охлажденные пробирки с ЭДТА (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid), затем центрифугировали образцы при 0°C в течение 30 мин, переносили плазму в пластиковые микропробирки и хранили при -20°C (при -70°C — для определения вазопрессина). Для заготовки сыворотки кровь брали утром натощак в сывороточные пробирки, после ее сворачивания центрифугировали с охлаждением в течение 30 мин. Суточную мочу собирали в сухую чистую емкость. Образцы сыворотки крови и мочи хранили в микропробирках при -20°C до момента исследования.

Осмолярность определяли на криоскопическом осмометре Osmomat 030, концентрацию электролитов — на анализаторе EasyLyte (Medica, США), уровень креатинина и мочевины — на анализаторе Hitachi 902 кинетическим методом с использованием тест-наборов фирмы Roche Diagnostics. Концентрацию гормонов и биомаркеров определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100 (США). Расчет концентрации проводился по кусочно-линейной калибровке. Обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS 8.0. Данные исследования представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1-Q_3). Для анализа количественных признаков при сравнении 3 групп использован тест Краскела–Уоллеса. При достоверности межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения (уровень значимости $p < 0,017$).

Результаты и обсуждение

Средний срок нахождения в стационаре пациентов после оперативного лечения составил $19,6 \pm 3,7$ дня. Хирургические вмешательства повторно не проводились, летальных исходов не зарегистрировано. У пациентов после проведенного радикального хирургического лечения наблюдались осложнения в виде нарушения моторики кишечника (45%), обострения сердечно-сосудистых заболеваний (27%), бактериальных инфекций (28%), расстройств центральной нервной системы (17%).

При анализе показателей водно-электролитного и азотистого обмена у пациентов до и после оперативного лечения выявлены различия (табл. 1). Уровень мочевины у пациентов до операции существенно не отличался от группы контроля, после оперативного лечения наблюдалось снижение данного показателя, не достигшее уровня статистической значимости (табл. 2). Концентрация креатинина до операции у больных была несколько выше, чем в группе контроля, а после операции отмечалось статистически незначимое снижение показателя. Возможно, такую динамику можно объяснить уменьшением мышечной массы в связи с дефицитом поступления нутриентов в послеоперационном периоде. Также следует отметить, что изменения вышеуказанных показателей были в пределах нормативных значений. Концентрация ионов калия после оперативного лечения статистически незначимо снизилась, оставаясь в пределах нормальных значений, что, возможно, связано с усилением поступления калия в клетки. Отмечались незначительные различия в концентрации ионов натрия и хлоридов от нормы до и после цистэктомии. Многоуровневые регуляторные системы, реагирующие на осмотические и объемные стимулы, по-видимому, позволяют сохранять постоянство кон-

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови у включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа, n = 30		Больные РМП, до операции, n = 67		Больные РМП, через 14 сут после операции, n = 67		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Мочевина, ммоль/л	7,7	7,4 – 8,3	7,2	5,2 – 8,5	5,6	5,0 – 7,1	p ₁ = 0,56 p ₂ = 0,08 p ₃ = 0,53
Креатинин, мкмоль/л	98,0	80,0 – 105,0	118,0	97,0 – 140,5	91,0	85,5 – 103,5	p ₁ = 0,17 p ₂ = 0,77 p ₃ = 0,04
K ⁺ , ммоль/л	4,2	4,1 – 4,8	4,7	4,2 – 5,0	4,1	3,9 – 4,8	p ₁ = 0,47 p ₂ = 0,56 p ₃ = 0,18
Na ⁺ , ммоль/л	146,0	145,0 – 147,0	141,0	136,5 – 142,5	140,0	139,0 – 143,0	p ₁ = 0,01* p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,86
Cl ⁻ , ммоль/л	114,0	113,0 – 115,0	107,5	105,0 – 110,0	108,0	105,5 – 110,0	p ₁ = 0,02 p ₂ = 0,04 p ₃ = 0,75
Осмолярность, мосм/л	299,0	298,0 – 312,0	268,0	256,0 – 272,0	269,5	259,0 – 280,0	p ₁ = 0,01* p ₂ = 0,03 p ₃ = 0,45

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p₁ – сравнение контроля и группы больных РМП до операции; p₂ – сравнение контроля и группы больных РМП после операции; p₃ – сравнение больных РМП до и после операции.
*Статистически значимые значения.

Таблица 2. Биохимические показатели мочи у включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа, n = 30		Больные РМП, до операции, n = 67		Больные РМП, через 14 сут после операции, n = 67		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Мочевина, ммоль/сут	386,1	331,4 – 389,1	254,9	163,4 – 323,0	149,0	133,8 – 180,9	p ₁ = 0,11 p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,02
Креатинин, ммоль/сут	17,8	9,7 – 19,5	15,5	10,6 – 20,9	6,6	4,4 – 9,9	p ₁ = 0,89 p ₂ = 0,03 p ₃ = 0,01*
K ⁺ , ммоль/сут	79,5	46,8 – 80,0	57,0	46,4 – 110,2	28,9	22,8 – 35,7	p ₁ = 0,89 p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,001*
Na ⁺ , ммоль/сут	205,2	196,1 – 253,8	127,7	109,4 – 225,7	139,8	110,2 – 159,6	p ₁ = 0,19 p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,56
Cl ⁻ , ммоль/сут	173,3	164,2 – 197,6	80,6	57,8 – 147,4	88,9	60,8 – 137,6	p ₁ = 0,08 p ₂ = 0,02 p ₃ = 1,0
Осмолярность, мосм/сут	1067,0	795,0 – 1275,3	772,2	454,5 – 1046,5	505,4	344,3 – 545,7	p ₁ = 0,19 p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,03

Таблица 3. Показатели гормонов, биомаркеров крови у включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа, n = 30		Больные РМП, до операции, n = 67		Больные РМП, через 14 сут после операции, n = 67		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Вазопрессин, пг/мл	9,0	6,2 – 33,0	16,5	10,2 – 29,0	16,8	8,4 – 25,0	p ₁ = 0,50 p ₂ = 0,87 p ₃ = 0,85
Альдостерон, пг/мл	325,6	307,9 – 457,2	205,4	188,0 – 254,0	209,9	165,2 – 243,5	p ₁ = 0,03 p ₂ = 0,02 p ₃ = 0,55
Кортизол, мкг/дл	43,5	39,8 – 51,2	34,0	24,8 – 44,5	29,6	27,5 – 31,9	p ₁ = 0,31 p ₂ = 0,03 p ₃ = 0,45
АКТГ, пг/мл	8,6	7,8 – 13,6	18,4	12,0 – 27,8	11,8	9,4 – 20,0	p ₁ = 0,18 p ₂ = 0,45 p ₃ = 0,24
NGAL, нг/мл	15,0	15,0 – 36,0	45,0	33,0 – 60,0	36,0	33,0 – 48,0	p ₁ = 0,06 p ₂ = 0,10 p ₃ = 0,59
β-2-микроглобулин, мг/мл	2,3	1,7 – 3,2	4,9	2,4 – 8,7	5,9	2,5 – 8,8	p ₁ = 0,09 p ₂ = 0,18 p ₃ = 0,94

центраций ионов в любых, даже таких критических для организма ситуациях, как обширная операционная травма и длительный тяжелый послеоперационный период. У пациентов до операции отмечалась гипоосмолярность сыворотки крови (p = 0,01), сохраняющаяся в послеоперационном периоде, по сравнению с группой контроля. По-видимому, это связано с уровнем антидиуретического гормона, концентрация которого статистически незначимо до и после операции была выше, чем в контрольной группе (табл. 3). Возможно, высокий уровень АДГ у больных РМП объясняется снижением чувствительности к нему рецепторов дистальных отделов нефрона. Нельзя исключить и эктопическую продукцию вазопрессина тканью опухоли. О нарушении механизма тканевого эффекта АДГ свидетельствует и то, что выделение вазопрессина стимулируется стрессом и оказывает синергетический эффект совместно с кортикотропинвысвобождающим гормоном, вызывая усиление секреции АКТГ. Уровень АКТГ у пациентов до оперативного лечения был выше (p = 0,18), чем в группе контроля, а после операции снизился. Концентрация NGAL у больных до операции была выше по сравнению с группой контроля, после операции отмечалось снижение данного показателя. Возможно, синтез данного секреторного гликопротеина усиливается под действием

стресса (инфекции, воспаления, в процессе инволюции при ишемии или неопластической трансформации). Изменения вышеуказанного показателя были статистически незначимы. Уровень β-2-микроглобулина в исследуемой группе до оперативного лечения был повышен по сравнению с группой контроля, после операции отмечалось дальнейшее статистически незначимое повышение показателя. С одной стороны, высокая концентрация данного белка отражает напряженность клеточного иммунитета, с другой – β-2-микроглобулин повышается за счет клеточного оборота при опухолевом поражении организма.

Результаты биохимического исследования суточной мочи представлены в табл. 2. Исходный уровень мочевины в исследуемой группе был ниже, чем в группе контроля, после операции статистически значимо снизился. Разница в концентрации креатинина в суточной моче у больных до операции и в группе контроля была незначительна (p = 0,89), а после операции снизилась (p = 0,03), при этом разница в концентрации до и после операции была статистически значима. При анализе вышеуказанных показателей необходимо учитывать контакт мочи с эпителием кишечной стенки, так как цилиндрический эпителий кишечника, в отличие от уротелия мочевого пузыря, предназначен

Таблица 4. Показатели биомаркеров в моче у включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа, n = 30		Больные РМП, до операции, n = 67		Больные РМП, через 14 сут после операции, n = 67		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
NGAL, нг/мл	0,4	0,3 – 0,5	7,2	3,7 – 18,3	6,2	1,9 – 7,3	p ₁ = 0,01* p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,43
β-2-микроглобулин, мг/мл	0	0	0,2	0,1 – 0,4	0,1	0 – 0,6	p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,17 p ₃ = 0,57
Микроальбумин, мг/мл	4,2	2,9 – 12,9	450,0	400,0 – 558,3	215,3	80,3 – 391,7	p ₁ = 0,01* p ₂ = 0,01* p ₃ = 0,01*

для абсорбции низкомолекулярных веществ, возможно, поэтому наблюдалось снижение уровня азотистых метаболитов. В суточной моче исследуемой группы отмечалась пониженная дооперационная концентрация ионов калия ($p = 0,89$), которая достоверно снизилась после цистэктомии, различия между группами до и после операции были также статистически значимы. Это может быть вызвано как уменьшением пассивной секреции ионов калия в просвет канальцев из-за изменения электрохимического градиента (т.к. концентрация ионов натрия мочи у больных после операции повысилась по сравнению с дооперационным значением), так и пониженным уровнем альдостерона у больных до и после операции. Концентрация кортизола в основной группе до операции была ниже ($p = 0,31$) по сравнению с группой контроля, а после операции отмечалось дальнейшее уменьшение уровня кортизола ($p = 0,03$), что, в свою очередь, также может объяснить динамику изменений концентрации ионов калия у пациентов до и после оперативного лечения. Суточная экскреция осмотически активных веществ у пациентов до операции ниже ($p = 0,19$), чем в группе контроля, после операции отмечается статистически значимое снижение, что объясняется изменением мочевого концентрации ионов калия, натрия и хлоридов. Концентрация ионов натрия у пациентов до операции была ниже ($p = 0,19$), чем в группе контроля, после оперативного лечения статистически значимо увеличивается. Уровень хлоридов исследуемой группы до и после операции был ниже по сравнению с группой контроля, однако установленные различия статистически незначимы.

В моче были изучены биомаркеры повреждения почек (табл. 4). Концентрация NGAL в моче до операции была выше, чем в группе контроля ($p = 0,01$), после опе-

рации отмечалось статистически значимое незначительное снижение показателя. Увеличение количества данного белка в моче и сыворотке происходит при повреждении почек, следствием чего является повышение его синтеза в клетках проксимальных канальцев. Уровень β-2-микроглобулина в исследуемой группе до операции был выше уровня контроля, после оперативного лечения снизился. Динамика последнего показателя была статистически незначима. Концентрация микроальбумина до операции была значительно выше по сравнению с контролем ($p = 0,01$), после операции уровень данного белка статистически значимо снизился вдвое. Возможно, комбинация таких факторов, как боль, стресс, дискомфорт от диагностических процедур вызывают увеличение синтеза катехоламинов, которые прямо и опосредованно вызывают спазм выносящей артериолы почечного клубочка, повышая фильтрационное давление и увеличивая количества экскретируемого микроальбумина и β-2-микроглобулина.

Заключение

При РМП развиваются сдвиги в азотистом и водно-электролитном балансах, усугубляющиеся после радикального хирургического лечения, вследствие дисфункции почки и изменения экскреции электролитов. Вероятной причиной нарушения гомеостаза у больных с переходно-клеточной карциномой мочевого пузыря является изменение синтеза гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен. Результаты исследования позволяют сделать вывод о необходимости контроля за состоянием водно-солевого баланса после цистэктомии с илеоцистопластикой и поиска методов коррекции выявленных нарушений для снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения результатов лечения пациентов с РМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уилкинсон А.У. Водно-электролитный обмен в хирургии. М.: Медицина, 1974.
2. Герасимов Л.В., Мороз В.В. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс у больных в критических состояниях. *Общ реаниматол* 2008;4(4):79–85.
3. Lameire N., Van Biesen W., Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer. *Semin Nephrol* 2010;30(6):534–47.
4. Shibata H. Cancer and electrolytes imbalance. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010;37(6):1006–10.
5. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2012. 260 с.
5. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. и др. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря. *Урология* 2003;4:3–8.
6. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. *Клиническая онкоурология*. Под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003. С. 195–406.
7. Павлов В.Н., Галимзянов В.З., Кутляров Л.М. и др. Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2009;4:37–41.
8. Stenzl A., Nigel C. Cowan, Maria De Santis et al. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle invasive and metastatic. *EAU Guidelines*. 2009;55:815–25.
9. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к ее решению // *Практ онкол* 2003;4(4):231–4.
10. Kock N.G., Nilson A.E., Nilsson L.O. et al. Urinary diversion via continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* 2002;167:1153–9.
11. Studer U.E., Burkhard F.C., Schumacher M. et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol* 2006;1:161–6.
12. Thuraija R., Burkhard F.C., Studer U.E. The orthotopic neobladder. *BJU Int* 2008; 102(9):1307–13.
13. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic exenteration. *Surg Clin North Am* 1950;30:1511–21.
14. Deliveliotis C., Papatsoris A., Chrisofos M. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? *Urology* 2005; 66(2):299–304.
15. Montie J.E. Ileal conduit diversion after radical cystectomy. *Urology* 1997; 49:559–662.
16. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Митряев Ю.И. и др. Качество жизни и отдаленные результаты радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря. *Саратовский научно-мед журн* 2008;3:97–101.
17. Малышев В.Д., Андрюхин И.М., Бочаров В.А. и др. Пожилой больной: острые нарушения водно-электролитного гомеостаза в периоперационном периоде. *Клин геронтол* 2000;6(3–4):28–33.
18. Nesa S. Severe and unexpected occurrence of water-electrolyte disorders in the postoperative period. *Acta Urol Belg* 1997;65(2):71–5.
19. Alcazar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2008; 28(3):87–93.
20. Frank Van der Aa, Steven Joniau, Marcel Van Den Branden et al. Metabolic Changes after Urinary Diversion. *Advances in Urology* 2011. Article № 764325.