

Тарасенко А.И.³, Пушкарев А.М.^{1,2}, Кондратенко Я.В.²,
Галимзянов В.^{3,1}, Алексеев А.В.^{1,2}, Боярко А.В.^{1,2}, Павлов В.Н.¹

Диагностика острого почечного повреждения после оперативного лечения инвазивного рака мочевого пузыря

1 – Кафедра урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Республика Башкортостан,
2 - ГБУЗ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, урологическое отделение, г. Уфа, Республика Башкортостан,
3 - Департамент медицинского образования и кадровой политики Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Tarassenko A.I., Pushkaryev A.M., Kondratenko Ya.V., Galimzyanov V.Z., Alekseyev A.V.,
Boyarko A.V., Pavlov V.N.

Diagnostics of acute kidney injury after surgery for invasive urinary bladder cancer

Резюме

Изучены способы диагностики нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации) и повреждения ренальных структур (NGAL, β_2 -микроглобулин в плазме крови и моче) до и на различных этапах радикального хирургического лечения. Выявлены диагностические критерии острого повреждения почек при отсутствии изменений концентрации функциональных маркеров. Проведена оценка возможности прогнозирования развития хронической болезни почек в отдаленном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: маркеры повреждения почек, рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, хроническая болезнь почек.

Summary

We have studied diagnostic techniques for renal dysfunction (glomerular filtration rate) and renal structure lesions (NGAL, β_2 -microglobulin in blood serum and urine) before and at different stages of radical surgery. Diagnostic criteria of acute kidney injury without changes in the concentration of functional markers have been identified. Evaluation of the predictability of the development of chronic kidney diseases in the remote postoperative period has been made.

Key words: markers of renal lesions, bladder cancer, radical cystectomy, chronic kidney disease.

Введение

Острое повреждение почек (ОПП) – быстро прогрессирующее снижение почечной функции, приводящее к нарушению водно-электролитного и кислотно-основного гомеостаза [1,2]. ОПП часто имеет скрытое течение, и диагностика основывается на определении концентрации сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и измерения диуреза. Данные критерии являются ненадежным по целому ряду причин, одна из которых – изменение целевых показателей свидетельствует об уже развившемся повреждении почек [3,4]. Современный уровень оказания помощи урологическим пациентам предполагает разработку мероприятий по профилактике и лечению ОПП до изменения стандартных диагностических критериев

травмы почки. В последние годы обсуждается использование ряда молекул в качестве потенциальных маркеров почечного повреждения. Изучается возможность раннего обнаружения структурного повреждения почек, оценки риска прогрессирующего ухудшения их функции и прогнозирования течения заболевания [5].

Основные требования к современным биомаркерам: доступность биоматериала (кровь или моча), быстрота анализа, специфичность для ОПП, возможность дифференцировать ренальную ОПП от преренальной и хронических заболеваний почек [6,7]. Потенциальными ранними маркерами реакции почек на их острое повреждение являются несколько молекул, такие как нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL) и β_2 -микроглобулин [8,9].

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации в 2015 году рак мочевого пузыря (РМП) составил 2,7%. Частота заболеваемости у мужчин существенно выше (4,58% против 1,14% у женщин) [10]. Радикальная цистэктомия с различными видами илеоцистопластики является наиболее распространенной операцией при мышечно-инвазивном РМП, после которой качество и продолжительность жизни в значительной степени зависят от функции почек [11-15].

Злокачественные опухоли могут приводить к почечной дисфункции в результате водно-электролитных нарушений при росте и распространении опухолей вследствие паранеопластического синдрома (эктопической продукции опухоли гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен), а также синдрома лизиса опухоли с повреждением ультраструктурных элементов почки [16]. Кроме того, указанные нарушения усугубляются при химиотерапии и хирургическом лечении [17]. Так, включение части кишечника в мочевыделительный тракт приводит к изменению баланса электролитов из-за контакта цилиндрического эпителия с мочой, а нарушение уродинамики и инфекция усугубляют структурные повреждения [18]. После цистэктомии и илеоцистопластики в среднем у каждого четвертого пациента развивается стойкое ухудшение функции почек [19].

В связи с высокой значимостью для предотвращения стойкой почечной дисфункции, ранней диагностики повреждения структур нефрона, разработки прогностических критериев и способов профилактики развития хронической болезни почек актуально изучение роли биомаркеров в решении поставленных клинических задач.

Материалы и методы

Радикальная цистэктомия проведена 56 мужчинам с мышечно-инвазивным переходно-клеточным РМП. Т2а стадия диагностирована у 8 (32%), Т2b у 17 (68%) паци-

ентов, которым выполнено формирование гетеротопического мочевого кондукта из подвздошной кишки по Bricker (n=25). Илеоцистопластика по Studer проведена 31 пациенту, из них у 9 - Т2а стадия заболевания (29%), у 22 - Т2b (71%). Средний возраст прооперированных - 62,6±5,4 года. После анализа концентрации биомаркеров больные ретроспективно разделены на 2 группы: 1-я группа (n=35) с высоким уровнем биомаркеров до операции и 2-я группа (n=21), у которых концентрация биомаркеров была статистически значимо ниже.

Концентрацию креатинина сыворотки определяли на аппарате Hitachi 902 (Япония) диагностическими наборами Roche Diagnostics (Швейцария). Концентрацию биомаркеров определяли методом иммуноферментного анализа на фотометре Stat Fax-2100 (США). Для исследования функции почек применялась динамическая нефросцинтиграфия.

Обработку данных осуществляли с помощью программы SPSS 8.0. Для анализа количественных признаков при сравнении трех 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 $p < 0,017$). Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрических критериев Спирмена и Кендалла [20].

Результаты и обсуждение

Показатель СКФ до илеоцистопластики (рис. 1) в первой группе был достоверно ниже, чем во второй, в раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки) в обеих группах установлено существенное уменьшение СКФ по сравнению с дооперационными значениями. Через 3 месяца у пациентов обеих групп СКФ выросла, достигнув во 2-й группе уровня статистической значимости. Различия в величине СКФ между группами через 3 месяца после цистэктомии

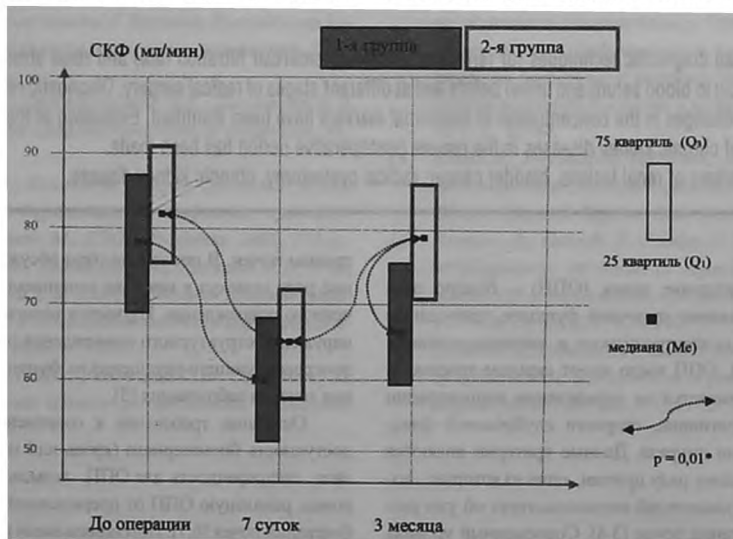


Рисунок 1. Расчетный маркер функции почек больных РМП до, через 7 суток и 3 месяца после операции

также были достоверны.

Полученные данные указывают на снижение ренальной функции почки после цистэктомии с илеоцистопластикой, носящее стойкий характер у больных первой группы. В то же время, следует принять во внимание ненадежность СКФ для оценки функции почки у данной категории пациентов вследствие таких искажающих его истинное значение факторов, как контакт мочи с кишечной стенкой и реабсорбцию последней азотистых метаболитов, особенно в раннем послеоперационном периоде.

Концентрация NGAL сыворотки (рис. 2) во второй группе достоверно ниже, чем в первой. Через 7 суток после цистэктомии установлен незначительный рост показателя у всех обследованных, через 3 месяца синхронное его снижение в обеих группах. Несмотря на параллельные изменения уровня NGAL в группах в различные сроки послеоперационного периода, в первой группе его концентрация во всех контрольных точках была статистически достоверно выше.

Изменения в послеоперационном периоде и направ-

ленность отличий между группами установлена и для бета-2-микроглобулина сыворотки крови (рис. 2). Вероятно, рост данных показателей в сыворотке крови после цистэктомии с илеоцистопластикой обусловлен реакцией клеточного звена иммунной системы на увеличение активности воспалительного процесса при нарушении уродинамики верхних мочевых путей у больных с расширением чашечно-лоханочной системы, которые составляли более половины (54%) пациентов первой группы.

Поскольку основной вклад в увеличение концентрации маркеров повреждения почки вносит увеличение синтеза и выход молекул через поврежденные мембраны, исследована концентрация NGAL и бета-2-микроглобулина мочи (рис.3). До операции во второй группе пациентов NGAL мочи был достоверно ниже, чем в первой, при этом, у всех обследованных в раннем послеоперационном периоде отмечался рост данного показателя. Увеличение концентрации NGAL отмечено в моче пациентов обеих групп и через 3 месяца после операции (статистическая значимость

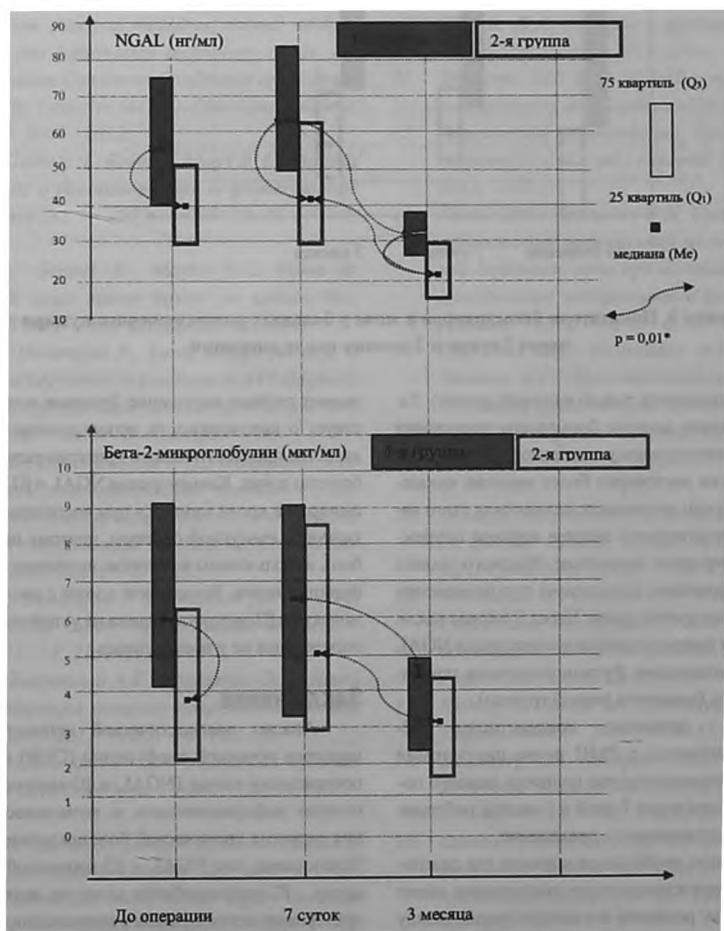


Рисунок 2. Показатели биомаркеров системной реакции организма и повреждения почек в крови у больных раком мочевого пузыря до, через 7 суток и 3 месяца после операции

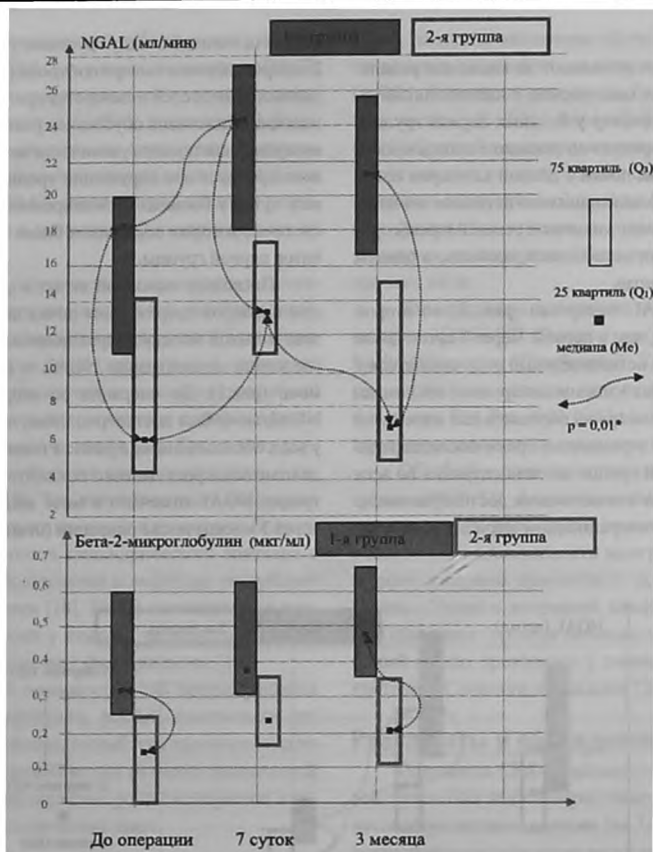


Рисунок 3. Показатели биомаркеров в моче у больных раком мочевого пузыря до, через 7 суток и 3 месяца после операции.

различий продемонстрирована только в первой группе). Таким образом, повышение данного биомаркера происходит во все сроки после цистэктомии у пациентов обеих групп, достигая статистически достоверно более высоких показателей в 1-й группе. Среди возможных механизмов этого явления, кроме непосредственного синтеза маркера поврежденными клетками, вероятно нарушение обратного захвата липокалина проксимальными канальцами при повышении его концентрации в сыворотке крови. Через 3 месяца после цистэктомии высокая дооперационная концентрация NGAL коррелировала со сниженными функциональными показателями функции почек (пациенты первой группы).

При анализе динамики концентрации β 2-микроглобулина у пациентов с РМП после цистэктомии установлена низкая диагностическая ценность данного показателя: после операции через 7 дней и 3 месяца наблюдалось статистически незначимое его повышение.

По нашему мнению, наибольшее значение для диагностики тубулярного повреждения после цистэктомии имеет NGAL мочи, поскольку различия его концентрации между группами статистически достоверны, а механизмы его мочевой экскреции мало зависят от причин, не связанных с повреждением почки. В то же время, снижение СКФ от-

ражает стойкое нарушение функции почек, что свидетельствует о невозможности использования этот показатель в качестве прогностического критерия развития хронической болезни почек. Концентрация NGAL и β 2-микроглобулина в сыворотке крови меняется при воспалении, повышении активности иммунной системы, поэтому они также не могут быть использованы в качестве надежных критериев оценки функции почек. Кроме того, в моче с кислым значением pH молекулы β 2-микроглобулина не устойчивы и данный белок определялся не у всех больных.

Заключение

Анализ диагностической ценности традиционных маркеров почечной дисфункции (СКФ) и новых маркеров повреждения почки (NGAL и β 2-микроглобулин) показал низкую информативность и возможность прогнозирования развития хронической болезни почек по данным СКФ. Установлено, что NGAL и β 2-микроглобулин в сыворотке крови, β 2-микроглобулин мочи не являются надежными критериями оценки раннего повреждения почек. Наиболее информативным и клинически значимым для прогнозирования развития хронической болезни почек в отдаленном послеоперационном периоде является NGAL мочи.

Тарасенко Артем Игоревич - кандидат медицинских наук, заместитель директора департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации; **Пушкарев Алексей Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **Кондратенко Яков Владимирович** - кандидат медицинских наук, врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова; **Галимзянов Виталий Захитович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **Алексеев Александр Владимирович** - кандидат

медицинских наук, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова**; **Боярко Антон Валерьевич** - аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **врач-уролог Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова**; **Павлов Валентин Николаевич** - ректор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; **доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН; Автор, ответственный за переписку: Кондратенко Яков Владимирович, 450001, г. Уфа, ул. 8 Марта 19-95, 89173603309; e-mail: yakov.kondratenko@gmail.com**

Литература:

1. Ballomo R., Ronco C., Kellum J.A. [et al.]. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Crit. Care.* — 2004. — Vol. 8. — P. 2004—2012.
2. Shemans O., Golbetz H., Kriss J., Myers B. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* — 1985. — Vol. 28, № 5. — P. 830—838.
3. Ariarajah N., Gerstel E., Martin P.Y., Ponte B. Biomarkers in acute kidney injury: an update. *Rev. Med. Suisse.* — 2011. — Mar 2;7(284):P. 490-494.
4. Murray P.T., Devarajan P., Levey A.S., [et al.]. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — Vol. 3. — P. 864—868.
5. Глыбочко П.В., Россоловский А.Н., Понукалин А.Н. Моноцитарный хематаксический протеин-1 и β 2-микроглобулин в оценке повреждения почечной паренхимы при оперативном лечении нефролитиаза. *Урология.* — 2012. — № 1. — С. 4-10.
6. Nguyen M.T., Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Pediatr. Nephrol.* — 2008. — Vol. 23. — P. 2151—2157.
7. Горда И.И., Безродный А.Б., Василенко О.В., Данышев И.В. Маркеры остроого повреждения почек. *Сердце и судины.* — 2012. — № 3. — С. 108-113.
8. Parikh C.R., Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 4. — P. 159—165.
9. De Geus H.R., Bakker J., Lesaffre E.M., le Noble J.L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 183, № 7. — P. 907—914.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. 250 с.
11. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. *Клиническая онкоурология.* М.: Вердана, 2003. — 406 с.
12. Клинические рекомендации. Урология. Под ред. Лопаткина Н.А. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. — 416 с.
13. Коган М.И., Васильев О.Н. Сравнительный анализ результатов радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи при выполнении межклеточных анастомозов аппаратным и ручным швом. *Онкоурология.* — 2012. — № 1. — С. 36-42.
14. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Митряев Ю.И., Галкина Н.Г. Качество жизни и отдаленные результаты радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2008. — Т. 4, № 3. — С. 97-101.
15. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. [et al.]. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle invasive and metastatic. *EAU Guidelines.* - 2009. — Vol. 55. - P. 815-825.
16. Miltiadous G., Christidis D., Kalogirou M., Elisaf M. Causes and mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities in cancer patients. *Eur. J. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 19, № 1. — P. 1-7.
17. Shibata H. Cancer and electrolytes imbalance. *Gan To Kagaku Ryoho.* — 2010. — Vol. 37, № 6. — P. 1006-1010.
18. Eisenberg M.S., Thompson R.H., Frank I. [et al.]. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J. Urol.* — 2014. — Vol. 191, № 3. — P. 619-25.
19. Osawa T., Shinohara N., Maruyama S. [et al.]. Long-term renal function outcomes in bladder cancer after radical cystectomy. *Urol. J.* — 2013. — Vol. 10, № 1. — P. 784-9.
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2006. — 305 с.