

7. Focal therapy for localized prostate cancer: A critical appraisal of rationale and modalities / SE Eggener [et al.] // J Urol. – 2007. – Vol. 178. – P. 2260-2267.
8. Polascik T.J. Nerve-sparing focal cryoablation of prostate cancer / TJ Polascik, JM Mayes, V. Mouraviev // Curr Opin Urol. – 2009. – Vol. 19. – P. 182-187.
9. Focal therapy in prostate cancer: determinants of success and failure / HU Ahmed [et al.] // J Endourol. – 2010. – Vol. 24 (5). – P. 819-825.
10. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience / A Gelet [et al.] // Eur Urol. – 1996. – Vol. 29. – P. 174-183.
11. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A Blana [et al.] // Urology. – 2004. – Vol. 63. – P. 297-300.
12. High-intensity focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. AURO. The association of italian urologists: guidelines, Prostate Cancer PCa / HU Ahmed [et al.] // Br J Cancer. – 2009. – Vol. 101. – P. 19-26.
13. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer PCa: a prospective two-centre study / E Baco [et al.] // BJU Int. – 2014. – Vol. 114. – P. 532-540.
14. Ahmed, H.U. Active surveillance and radical therapy in prostate cancer: Can focal therapy offer the middle way? / HU Ahmed, M. Emberton // World J Urol. – 2008. – Vol. 26. – P. 457-467.
15. Simmons L.A. Detection, localization and characterization of prostate cancer by Prostate HistoScanning (TM) / L.A. Simmons, P. Autier, F. Zatura // BJU Int. – 2012. – Vol. 110, № 1. – P. 28-35.

УДК 616.62-006-089:616-089-06
© Коллектив авторов, 2017

А.И. Тарасенко, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко, А.В. Алексеев, В.Н. Павлов
**МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ И СТРУКТУРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ ИНВАЗИВНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ЕГО РАДИКАЛЬНОМ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Проведена оценка нарушения функции почек с использованием функционального (скорость клубочковой фильтрации) и структурных (NGAL, β 2-микроглобулин в плазме крови и моче) биомаркеров до и на различных этапах после радикальной цистэктомии. Определено, что структурный биомаркер NGAL в моче является наиболее информативным и клинически значимым для прогнозирования развития хронической болезни почек в отдаленном послеоперационном периоде.

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

A.I. Tarasenko, A.M. Pushkarev, Ya.V. Kondratenko, A.V. Alekseev, V.N. Pavlov
**MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION AND STRUCTURAL LESIONS IN
INVASIVE URINARY BLADDER CANCER AND ITS RADICAL SURGERY**

We have studied renal dysfunction using functional (glomerular filtration rate) and structural (NGAL, β 2-microglobulin in blood serum and urine) biomarkers before and at different stages after radical cystectomy. The NGAL structural biomarker in urine has been proven to be the most informative and clinically significant for predicting the development of chronic kidney diseases in the remote postoperative period.

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

В настоящее время с целью повышения качества помощи больным, а также для стандартизации подходов и пониманий нарушения функции почек используется термин «острое повреждение почек» (ОПП) вместо ранее употребляемого «острая почечная недостаточность» [1]. Острое повреждение почек – это быстро прогрессирующее снижение почечной функции, приводящее к нарушению водно-электролитного и кислотно-основного гомеостазов [2,3].

Диагностика ОПП, как правило, основывается на определении значения функционального биомаркера – сывороточного креатинина, концентрация которого в сыворотке крови и его клиренс отражают величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [4]. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови отражает уже

развившееся глубокое повреждение почек, что является недостатком данного показателя [5]. Использование биомаркеров для раннего обнаружения структурного повреждения почек позволяет предсказать риски прогрессирующего ухудшения их функции и определить прогноз течения заболевания [6].

Применение биомаркеров повреждения почек в клинике требует использования доступных образцов для анализа, таких как кровь или моча, применения экспрессных стандартизированных методик анализа, которые специфичны для ОПП и дают возможность дифференцировать ОПП от преренальной острой почечной недостаточности или хронических заболеваний почек [7,8]. Потенциальными ранними маркерами стрессовой реакции почек на их острое повреждение яв-

ляются несколько молекул, таких как нейтрофильный желатиназаассоциированный липокалин (NGAL) и β_2 -микроглобулин [9].

Злокачественные заболевания, сопровождающиеся водно-электролитным дисбалансом, синдромом лизиса опухоли, паранеопластическим синдромом, приводят к нарушению почечной функции. Кроме того, указанные нарушения возникают при противораковой химиотерапии, а также при хирургическом лечении злокачественного новообразования [10].

В структуре онкологической заболеваемости среди населения России в 2015 году доля рака мочевого пузыря (РМП) составила 2,7%. Частота заболеваемости у мужчин при этом была значительно выше и составила 4,58%, у женщин – 1,14% [11].

Радикальная цистэктомия на сегодняшний день является «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного РМП [12-14]. Включение части кишечника в мочеиспускательный тракт для дальнейшей деривации мочи может способствовать рефлюксу, обструкции и бактериурии, которые являются основными причинами нарушения почечной функции [15].

В связи с этим для ранней диагностики повреждения структур нефрона, выработки прогностических критериев и способов профилактики развития хронической болезни почек актуально использование новых биомаркеров.

Материал и методы

В исследование включено 56 пациентов мужского пола с гистологически верифицированным переходно-клеточным РМП, которым выполнена радикальная цистэктомия в урологическом отделении ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова». Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 5,4$ года. Цистэктомия с формированием гетеротопического мочевого кондукта из подвздошной кишки по Bricker выполнена 25 пациентам. Больных с T2a-стадией РМП было 8 (32%), с T2b – 17 (68%). Операция по Studer выполнена 31 пациенту, из них у 9 (29%) была T2a-стадия заболевания, у 22 (71%) – T2b. В зависимости от уровня маркеров пациенты ретроспективно разделены на 2 группы: 1-я

группа ($n=35$) с исходно высоким уровнем биомаркеров и 2-я группа ($n=21$), в которой у пациентов концентрация биомаркеров была статистически значимо ниже. Среди прооперированных больных смертельных исходов не отмечалось.

Уровень креатинина определяли на анализаторе Hitachi 902 (Япония) кинетическим методом с использованием тест-наборов фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Концентрацию биомаркеров определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100 (США). Расчет концентрации проводили по кусочно-линейной калибровке. Функция почек исследована методом динамической нефросцинтиграфии, а также с использованием расчетного уравнения СКФ.

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 трех групп использовали 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 [16].

Результаты и обсуждение

Функция почек оценена с использованием функционального расчетного (СКФ) и структурных биомаркеров (NGAL, β_2 -микроглобулин в плазме крови и моче).

Результаты исследований показали, что исходный уровень СКФ в 1-й группе был ниже ($p=0,31$), после хирургического лечения на 7-е сутки в обеих группах отмечалось статистически значимое понижение показателя. Через 3 месяца в обеих группах отмечено повышение, причем во 2-й группе оно достигло уровня статистической значимости. При этом разница между группами в отдаленном периоде была достоверной (табл. 1).

Таблица 1

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

Показатель	1-я группа до операции		2-я группа до операции		1-я группа ч/з 7 суток после операции		2-я группа ч/з 7 суток после операции		1-я группа ч/з 3 месяца после операции		2-я группа ч/з 3 месяца после операции	
	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3	Me	Q_1-Q_3
СКФ, мл/мин	78	69-87	82	75-91	60	51-68	65	57-72	66	59-76	79	71-86
$p_1=0,51$; $p_2=0,15$; $p_3=0,01^*$; $p_4=0,01^*$; $p_5=0,01^*$; $p_6=0,24$; $p_7=0,01^*$.												

Примечание к табл. 1-3: p_1 - сравнение б-х 1- и 2-й групп до операции; p_2 - сравнение б-х 1- и 2-й групп после операции через 7 суток; p_3 - сравнение б-х 1- и 2-й групп после операции через 3 месяца; p_4 - сравнение б-х 1-й группы до и после операции через 7 суток; p_5 - сравнение б-х 2-й группы до и после операции через 7 суток; p_6 - сравнение б-х 1-й группы через 7 суток и через 3 месяца после операции; p_7 - сравнение б-х 2-й группы через 7 суток и через 3 месяца после операции.

Динамика данного показателя свидетельствует о снижении азотовыделительной функции почки в раннем послеоперационном периоде и восстановлении в отдаленном периоде у пациентов 2-й группы. Учитывая контакт мочи с кишечной стенкой, абсорбцию азотистых шлаков и осмотически активных веществ, СКФ не может достоверно свидетельствовать о нарушении функции почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов после илеоцистопластики.

В плазме крови исходный уровень NGAL (табл. 2) у больных 1-й группы был достоверно выше по сравнению со 2-й группой. В раннем послеоперационном периоде наблюдалось статистически незначимое повышение NGAL в обеих группах; через 3 месяца после операции отмечалось достоверное его снижение в 1- и 2-й группах, причем уровень данного показателя оставался статистически значимо выше в 1-й группе во все сроки наблюдения.

Таблица 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												
Показатель	1-я группа до операции		2-я группа до операции		1-я группа ч/з 7 суток после операции		2-я группа ч/з 7 суток после операции		1-я группа ч/з 3 месяца после операции		2-я группа ч/з 3 месяца после операции	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
NGAL, нг/мл	56,0	41,4-74,2	39,7	29,4-51,6	62,5	49,7-83,7	41,8	28,9-62,3	31,4	26,2-37,1	22,3	16,1-29,3
$p_1=0,01^*$; $p_2=0,01^*$; $p_3=0,01^*$; $p_4=0,33$; $p_5=0,67$; $p_6=0,01^*$; $p_7=0,01^*$												
β_2 -микроглобулин, мкг/мл	5,9	4,1-9,2	3,7	2,2-6,3	6,5	3,3-9,1	5,1	2,9-8,5	4,4	2,3-4,9	3,2	1,6-4,3
$p_1=0,01^*$; $p_2=0,31$; $p_3=0,68$; $p_4=0,87$; $p_5=0,60$; $p_6=0,01^*$; $p_7=0,01^*$												

Подобная динамика отмечается и по концентрации β_2 -микроглобулина (табл. 2). Повышенный уровень NGAL и β_2 -микроглобулина в плазме крови больных 1-й группы, вероятно, связан со стимуляцией клеточного иммунитета из-за наличия хронического воспалительного

процесса вследствие нарушенной уродинамики у больных с расширением чашечно-лоханочной системы, которые составляли 54%.

Результаты исследования маркеров структурного повреждения почек в моче представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели биомаркеров в моче у больных раком мочевого пузыря до, через 7 суток и 3 месяца после операции												
Показатель	1-я группа до операции		2-я группа до операции		1-я группа ч/з 7 суток после операции		2-я группа ч/з 7 суток после операции		1-я группа ч/з 3 месяца после операции		2-я группа ч/з 3 месяца после операции	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
NGAL, нг/мл	18,1	11,0-20,1	6,1	4,3-14,1	24,2	17,9-27,6	13,3	11,1-17,2	21,6	16,6-25,7	6,7	5,0-14,9
$p_1=0,01^*$; $p_2=0,01^*$; $p_3=0,01^*$; $p_4=0,01^*$; $p_5=0,01^*$; $p_6=0,17$; $p_7=0,01^*$												
β_2 -микроглобулин, мкг/мл	0,32	0,25-0,60	0,14	0,00-0,24	0,37	0,32-0,63	0,23	0,15-0,36	0,47	0,36-0,67	0,21	0,11-0,34
$p_1=0,01^*$; $p_2=0,23$; $p_3=0,01^*$; $p_4=0,94$; $p_5=0,77$; $p_6=0,21$; $p_7=0,41$												

Исходная концентрация NGAL в моче больных 1-й группы была статистически значимо выше. На 7-е сутки после операции в обеих группах отмечалось достоверное повышение данного показателя. В отдаленном послеоперационном периоде было также отмечено повышение уровня NGAL в моче больных обеих групп, достигшее статистической значимости в 1-й группе. Следует отметить, что после цистэктомии уровень NGAL оставался выше нормативных значений и был достоверно выше в 1-й группе больных. Нарушение реабсорбции NGAL поврежденными проксимальными канальцами почек при исходно повышенном уровне в плазме крови, а также повышение его синтеза в клетках восходящего колена петли Генле, собирательных трубочках, вероятно, являются факторами, приводящими к повышению

уровня данного секреторного гликопротеина в моче. В позднем послеоперационном периоде более высокий исходный уровень NGAL в 1-й группе коррелировал с прогрессирующим ухудшением функции почек и развитием ХБП у данной категории больных. У пациентов 2-й группы, уровень NGAL которых был статистически значимо ниже, чем в 1-й группе, в позднем послеоперационном периоде функция почек оставалась более сохранной.

Концентрация β_2 -микроглобулина в 1-й группе исходно была достоверно выше по сравнению со 2-й группой, после операции также наблюдалось статистически незначимое повышение. Через 3 месяца отмечалось недостоверное повышение показателя в обеих группах, при этом разница между группами была статистически значимо выше в 1-й группе.

Снижение скорости клубочковой фильтрации отражает уже развившееся глубокое повреждение почек, что свидетельствует о ненадежности данного показателя в качестве прогностического критерия в оценке функции почечных канальцев.

Концентрация NGAL и β_2 -микроглобулина в крови зависит от наличия инфекции, воспаления, напряженности иммунитета, поэтому они также не могут быть использованы для оценки состояния функции почек. В моче с кислым значением pH молекулы β_2 -микроглобулина не устойчивы и данный белок определялся не у всех больных.

Высокую чувствительность и специфичность при тубулярном повреждении почек показал биомаркер NGAL в моче [17], что

может позволить использовать его как прогностический критерий высокого риска развития прогрессирующего снижения почечной функции в отдаленном послеоперационном периоде.

Заключение

Проведенная оценка повреждения почек при инвазивном раке мочевого пузыря и его радикальном хирургическом лечении показала, что уровень содержания структурного биомаркера NGAL в моче является наиболее информативным и клинически значимым для прогнозирования развития хронической болезни почек в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с показателем содержания NGAL в крови, β_2 -микроглобулина в крови и моче, а также с СКФ.

Сведения об авторах статьи:

Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., зам. директора департамента медицинского образования и кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации. Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер, 3.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., зав. урологическим отделением ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkar967@yandex.ru.

Кондратенко Яков Владимирович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: yakov.kondratenko@gmail.com.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., врач-уролог ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdl@mail.ru.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery – a prospective cohort study / A. Naase-Fielitz [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 553-560.
2. 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) / R. Ballomo [et al.] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 2004-2012.
3. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients / O. Shemens [et al.] // Kidney Int. – 1985. – Vol. 28, № 5. – P. 830-838.
4. Biomarkers in acute kidney injury: an update / N. Ariarajah [et al.] // Rev. Med. Suisse. – 2011. – Vol. 7(284). – P. 490-494.
5. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments / P.T. Murray [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 864-868.
6. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 и β_2 -микроглобулин в оценке повреждения почечной паренхимы при оперативном лечении нефролитиаза / П.В. Глыбочко [и др.] // Урология. – 2012. – № 1. – С. 4-10.
7. Nguyen, M.T. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury / M.T. Nguyen, P. Devarajan // Pediatr. Nephrol. – 2008. – Vol. 23. – P. 2151-2157.
8. Маркеры острого повреждения почек / И.И. Горда [и др.] // Серце і судини. – 2012. – № 3. – С. 108-113.
9. Parikh, C.R. New biomarkers of acute kidney injury / C.R. Parikh, P. Devarajan // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 159-165.
10. Shibata, H. Cancer and electrolytes imbalance / H. Shibata // Gan To Kagaku Ryoho. – 2010. – Vol. 37, № 6. – P. 1006-1010.
11. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
12. Клинические рекомендации. Урология / под ред. Н.А. Лопаткина. 2-е изд., перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 416 с.
13. Коган, М.И. Сравнительный анализ результатов радикальной цистэктомии и кишечной деривации мочи при выполнении межкишечных анастомозов аппаратным и ручным швом / М.И. Коган, О.Н. Васильев // Онкоурология. – 2012. – № 1. – С. 36-42.
14. Качество жизни и отдаленные результаты радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря / П.В. Глыбочко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 97-101.
15. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy / M.S. Eisenberg [et al.] // J. Urol. – 2014. – Vol. 191, № 3. – P. 619-25.
16. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 305 с.
17. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery / G. Wagener [et al.] // Anesthesiology. – 2006. – Vol. 105, № 3. – P. 485-491.