

УДК 616.62-006.6-089.879.168-074

© В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко, А.В. Алексеев, 2013

В.Н. Павлов¹, А.М. Пушкарев¹, Я.В. Кондратенко¹, А.В. Алексеев²
**РОЛЬ СТРУКТУРНЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ
 ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
 ДО И ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Изучены структурные и функциональные биомаркеры острого повреждения почек в сыворотке (плазме) крови и моче у пациентов с раком мочевого пузыря до и после радикального хирургического лечения. Обнаружены изменения уровня структурных биомаркеров, свидетельствующие об остром повреждении почек, при этом функциональные маркеры остались в пределах нормативных значений.

Ключевые слова: острое повреждение почек, биомаркеры, рак мочевого пузыря, радикальное хирургическое лечение.

V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, Ya.V. Kondratenko A.V. Alekseev

**THE ROLE OF STRUCTURAL BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY
 DAMAGE IN BLADDER CANCER PATIENTS BEFORE AND AFTER RADICAL
 SURGICAL TREATMENT**

We have studied structural and functional biomarkers of acute kidney lesions in blood serum and urine of bladder cancer patients pre- and postoperatively. It has been shown that there are changes in structural biomarkers confirming acute kidney lesions while functional markers remain within normal limits.

Key words: acute kidney lesions, biomarkers, bladder cancer, radical surgical treatment.

Острое повреждение почек (ОПП) является распространенным заболеванием, которое часто имеет скрытое течение, и в большинстве случаев диагностика основывается на определении значения функционального биомаркера – сывороточного креатинина. Однако последний является ненадежным по целому ряду причин, одна из которых – повышение уровня сывороточного креатинина свидетельствует об уже развившемся глубоком повреждении почек [1-4]. В эксперименте на животных показано, что требуется ряд мер по предотвращению развития и лечению ОПП задолго до повышения уровня сывороточного креатинина [2]. Использование биомаркеров для раннего обнаружения структурного повреждения почек позволяет предсказать риски прогрессирующего ухудшения их функции и определить прогноз течения заболевания. В последние годы обнаружено несколько биомаркеров, которые могут являться потенциальными ранними маркерами стрессовой реакции почек на их острое повреждение. Наиболее перспективный из них – нейтрофильный желатиназаассоциированный липокалин (NGAL) [5-7].

Как известно, опухолевое поражение организма сопровождается нарушением функции почек. Почечная дисфункция усугубляется при распространении опухолевого процесса и лизисе злокачественных клеток

[8]. Кроме того, при раке мочевого пузыря (РМП) часто возникает нарушение оттока мочи из верхних мочевых путей с угрозой возникновения дисфункции почек. Наиболее распространенными методами деривации мочи после радикального хирургического лечения РМП являются ортотопическая илеоцистопластика по методу Studer [9,10] и формирование кондуита по Bricker [11,12].

Таким образом, изучение биомаркеров раннего повреждения почек до и после радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря является актуальной задачей.

Материал и методы

В отделении урологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова за период с 2008 по 2011 гг. радикальная цистэктомия выполнена 49 пациентам мужского пола с переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Средний возраст пациентов составил $61,8 \pm 3,7$ года. Цистэктомия с формированием гетеротопического мочевого кондуита из подвздошной кишки по Bricker выполнена 27 пациентам. Больных с T2a стадией РМП было 7 (25%), с T2b – 20 (75%). Илеоцистопластика по Studer выполнена 22 пациентам, из них у 13 (58%) была T2a стадия заболевания, у 9 (42%) – T2b. В контрольную группу были включены 30 здоровых добровольцев.

В клиническое обследование больных было включено определение мочевины и кре-

атинина в сыворотке крови и моче; NGAL, бета-2-микроглобулина, в плазме крови; NGAL, бета-2-микроглобулина, микроальбумина в моче до операции и через 14 суток после нее. 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

Результаты исследования показателей азотистого обмена и биомаркеров в крови больных до и после хирургического лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатель	Контроль, (n=30)		Больные РМП до операции, (n=49)		Больные РМП после операции, (n=49)		P
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
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
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
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
Бета-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

Примечание. 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.

Динамику уровня креатинина можно объяснить уменьшением мышечной массы в связи с дефицитом поступления нутриентов в послеоперационном периоде. Концентрация мочевины у пациентов до операции существенно не отличалась от группы контроля, после оперативного лечения наблюдалось снижение данного показателя, не достигшее уровня статистической значимости. Следует отметить, что изменения вышеуказанных показателей были в пределах нормативных значений.

В крови больных концентрация NGAL до операции была выше, по сравнению с группой контроля, а после операции отмечалось его снижение. По-видимому, синтез данного секреторного гликопротеина усиливается

под действием стресса (инфекции, воспаления, ишемия или неопластическая трансформация). Изменения вышеуказанного показателя были статистически незначимы. В исследуемой группе уровень бета-2-микроглобулина 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, а с другой – бета-2-микроглобулин повышается за счет клеточного оборота при опухолевом поражении организма.

Результаты биохимического исследования суточной мочи представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатель	Контроль, (n=30)		Больные РМП до операции, (n=49)		Больные РМП после операции, (n=49)		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
Бета-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

Примечание. 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.

Концентрация NGAL в моче (табл. 2) до операции была выше, чем в группе контроля ($p=0,01$), после операции отмечалось статистически значимое незначительное снижение показателя. Увеличение количества данного белка в моче и сыворотке крови происходит при повреждении почек, следствием чего является повышение его синтеза в клетках проксимальных канальцев. Острое повреждение почек может развиваться: в дооперационном периоде за счет нарушения уродинамики при сдавлении устья мочеточника опухолью; в интраоперационном – при временном пережатии мочеточников, при снижении артериаль-

ного давления, вызывающего развитие ишемии почек; в послеоперационном периоде уродинамика нарушена за счет интубации мочеточников, обструкции их кишечной слизью, а также воздействием токсинов при парезе кишечника. Динамика уровня бета-2-микроглобулина 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 вызывает увеличение

синтеза катехоламинов, которое прямо и опосредованно вызывает спазм выносящей артериолы почечного клубочка, повышая фильтрационное давление и увеличивая количество экскретируемого микроальбумина и бета-2-микроглобулина.

Заключение

Результаты исследования показали, что у больных раком мочевого пузыря до и после радикального оперативного лечения в биологических жидкостях изменяется уровень маркеров, свидетельствующий об остром повреждении почек. Структурные биомаркеры поз-

воляют выявить раннее повреждение почек, в то время как общепринятые функциональные маркеры азотистого обмена остаются в пределах нормативных значений. Использование биомаркеров позволяет сделать вывод о необходимости предупреждения и коррекции повреждения почек с целью предотвращения прогрессирующего ухудшения их функции, снижения риска хронических почечных заболеваний, определения прогноза течения заболевания, снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения результатов лечения пациентов с раком мочевого пузыря.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Кондратенко Яков Владимирович – аспирант кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, Ленина, 3.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., врач уролог отделения урологии РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, Достоевского, 132.

ЛИТЕРАТУРА

1. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. V. 3. P. 864–868.
2. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. V. 17. P. 1503–1520.
3. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2008. V. 17. P. 127–132.
4. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A troponin-like biomarker for human acute kidney injury // Nephrology (Carlton). 2010. V. 5. P. 419–428.
5. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin – an emerging troponin for kidney injury // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V. 23. P. 3737–3743.
6. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury // Crit. Care Med. 2008. V. 36. № 4. P. 159–165.
7. Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: from serendipity to utility // Am. J. Kidney Dis. 2008. V. 52. P. 395–399.
8. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in patients with cancer // Semin Nephrol. 2010. V. 30. № 6. P. 534–547.
9. 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. V. 176. № 1. P. 161–166.
10. Thuraijaja R., Burkhard F.C., Studer U.E. The orthotopic neobladder // BJU Int. 2008. V. 102. № 9. P. 1307–1313.
11. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic exenteration // Surg. Clin. North Am. 1950. V.30. P.1511–1521.
12. Deliveliotis C., Papatouris A., Chrisofos M. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? // Urology. 2005. V. 66. № 2. P. 299–304.

УДК [616.62:616.617]-003.7089.879-07

© В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, И.Г. Ракипов, А.В. Алексеев, И.М. Насибуллин, 2013

В.Н. Павлов¹, А.М. Пушкарев¹, И.Г. Ракипов¹, А.В. Алексеев², И.М. Насибуллин¹ NGAL – РАННИЙ БИОМАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПОСЛЕ КОНТАКТНОЙ УРЕТЕРОЛИТОТРИПСИИ

¹ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одной из самых распространенных урологических заболеваний и встречается не менее чем у 3% населения. У 50% больных, страдающих МКБ, камни локализуются в мочеточнике. Как при уретеролитиазе, так и при контактной литотрипсии (КЛТ) установлено развитие гломерулярной и канальцевой дисфункций, вызывающих осложнения в 9% случаев. Исследование уровня биомаркеров повреждения почек проведено 32 пациентам с МКБ до и после КЛТ. После КЛТ установлен рост в моче концентрации показателей, характеризующих клубочковую и канальцевую дисфункцию: микроальбумина в 3 раза, НГАЛ в 3,5 раза. Концентрация β2-микроглобулина не изменилась.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, контактная уретеролитотрипсия, биомаркеры повреждения почек.

V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, I.G. Rakipov, A.V. Alekseev, I.M. Nasibullin NGAL – AN EARLY BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CONTACT URETEROLITHOTRIPSY