

Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с раком мочевого пузыря до и после радикального хирургического лечения

Павлов В.Н.¹, Пушкарев А.М.¹, Алексеев А.В.², Кондратенко Я.В.¹, Измайлов А.А.¹

Water-electrolyte metabolism disorders in patients with urinary bladder cancer before and after radical surgical treatment

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

¹ Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

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

© Павлов В.Н., Пушкарев А.М., Алексеев А.В. и др.

Изучены показатели водно-электролитного обмена и его основных гормонов-регуляторов у 32 пациентов мужского пола с переходно-клеточным раком мочевого пузыря стадий T2a—T2b до и после радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой. Наиболее существенные сдвиги показателей водно-электролитного обмена выявлены при исследовании суточной мочевой экскреции: у больных раком мочевого пузыря отмечалась достоверно большая дооперационная концентрация ионов калия, которая снизилась после цистэктомии на 67%, осмолярность мочи снижается после операции на 45%, экскретируемая фракция натрия увеличивается на 50% ($p < 0,05$). Концентрация вазопрессина до операции была выше, чем в контрольной группе, а после оперативного лечения увеличилась на 22%, уровень аденокортикотропного гормона после цистэктомии снизился на 29%, уровень кортизола в основной группе выше контрольного до операции, после — снижается на 16%. Нарушение экскреции осмотически активных веществ у больных раком мочевого пузыря обусловлено как реабсорбционными свойствами кишечной стенки, так и нарушением синтеза и тканевого действия гормонов, регулирующих водно-электролитный обмен.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, водно-электролитный обмен, цистэктомия.

We have studied water-electrolyte metabolism indicators and its main hormones-regulators in 32 patients with transitional cell tumour of the urinary bladder of T2a—T2b stages before and after radical cystectomy with ileocystoplasty. The most significant changes in water-electrolyte metabolism indicators have been identified during studies on 24-hour urinary excretion: a significantly large preoperative potassium ion concentration was noted in patients with urinary bladder cancer. Following cystectomy, it decreased to 67%. Postoperative urine osmolarity decreased to 45%, excreting sodium fraction increased to 50% ($p < 0,05$). Preoperative vasopressin concentration was higher than that in the control group while postoperative one increased to 22%. Following cystectomy, the adrenocorticotrophic hormone level decreased to 29%. Preoperatively, the hydrocortisone level in the basic group was higher than that in the control one. It decreased to 16%, postoperatively. Excretion disorders of osmotic active substances in patients with urinary bladder cancer are due to both reabsorption properties of the intestinal wall and disorders of synthesis and tissue effects of hormones regulating water-electrolyte metabolism.

Key words: urinary bladder cancer, water-electrolyte metabolism, cystectomy.

УДК 616.62-006.6-089-06-008.9:577.12

Введение

Проблема злокачественных новообразований является одной из ключевых в современной медицинской науке. Важность ее становится очевидной, если учесть высокую заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, в том числе от опухо-

лей мочевого пузыря. Среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря (РМП) в России приходится 2,8%. Заболеваемость РМП постоянно увеличивается: за последние 10 лет прирост составил 15,9% при среднегодовом его темпе 1,5% [6].

Существует определенная взаимосвязь между опухолевым поражением организма и развивающимся при этом нарушением функции почек. Распространение опухолевого процесса и лизис злокачественных клеток усугубляют почечную дисфункцию, вызывая сдвиги в кислотно-основном и водно-электролитном балансах [12]. Кроме того, нарушение водно-солевого обмена может вызвать паранеопластический синдром, при котором происходит эктопическая продукция опухолью биологически активных веществ, обладающих свойствами различных гормонов [15].

Радикальная цистэктомия остается основным методом лечения мышечно-инвазивного РМП [3—5, 16]. 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 U.E. Studer и соавт. [1, 11, 17, 18] и формирование кондуита по E.M. Bricker [8, 9, 13]. Выбор способа реконструкции нижних мочевых путей определяется индивидуально.

В результате изменений в технике оперативных вмешательств при опухолях мочевого пузыря были улучшены результаты лечения и повышено качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [2]. Однако любой вид оперативного вмешательства сопровождается высокой частотой осложнений, обусловленных травматичностью операции, тяжелым течением инфекционных процессов, расстройствами водно-электролитного баланса, снижением иммунореактивности организма. У пациентов урологического профиля в послеоперационном периоде нередко наблюдаются сдвиги в водно-электролитном обмене [14], которые сопровождаются адаптивными и компенсационными ренальными и экстраренальными изменениями [7]. Значительные изменения водно-солевого обмена выявлены и у пациентов после цистэктомии [10].

Коррекция нарушений водно-электролитного баланса позволит снизить риск развития послеоперационных осложнений, уменьшить тяжесть послеоперационного периода, повысить выживаемость больных после хирургического лечения РМП.

Цель исследования — изучение показателей водно-солевого обмена и его основных гормонов-регуляторов до и после радикального хирургического лечения рака мочевого пузыря.

Материал и методы

В основную группу исследования были включены 32 пациента мужского пола. Все они проходили лечение в отделении урологии ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Кувазова» с гистологически верифицированным переходноклеточным раком мочевого пузыря. Средний возраст пациентов составил ($59,8 \pm 4,7$) года. После предоперационной подготовки 17 пациентам выполнена цистэктомия с формированием гетеротопического мочевого кондуита из подвздошной кишки по Bricker. В данной группе 5 (25%) больным установлена T2a стадия РМП, 12 (75%) — T2b. Операция по Studer выполнена 15 пациентам, из них у 9 (60%) была T2a стадия заболевания, у 6 (40%) — T2b. Контрольную группу составили 25 здоровых добровольцев.

В комплексное клиническое обследование больных было включено определение параметров водно-электролитного статуса (концентрации ионов натрия и калия, хлоридов, осмолярности) в сыворотке крови и моче; уровня вазопрессина, адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме крови; альдостерона, кортизола в сыворотке крови до операции и через 14 сут после нее. Для получения плазмы кровь брали утром натощак в охлажденные пробирки с ЭДТА, затем центрифугировали образцы при температуре 0 °С в течение 30 мин, переносили плазму в пластиковые микропробирки и хранили при –70 °С. Для заготовки сыворотки кровь брали утром натощак в сывороточные пробирки, после ее сворачивания центрифугировали с охлаждением в течение 30 мин, образцы хранили в микропробирках при температуре –70 °С до момента исследования. Осмолярность определяли на криоскопическом осмометре Osmomat 030, концентрацию электролитов — на анализаторе EasyLyte (Medica, США). Концентрацию гормонов определяли методом конкурентного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Stat Fax-2100 (США).

Подсчет результатов велся при помощи предустановленного программного обеспечения путем построения 4-параметрической калибровочной кривой.

Статистическую обработку проводили методом парных сравнений с использованием критерия Манна—Уитни. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее значение, m — ошибка

среднего. При расчетах использовали программу Statistica 6.0 for Windows.

Результаты и обсуждение

Средний срок нахождения пациентов в стационаре после оперативного лечения составил $(18,9 \pm 3,4)$ сут. Хирургические вмешательства повторно не проводились, летальность отсутствовала. После проведенного радикального хирургического лечения у пациентов отмечались осложнения в виде нарушения моторики кишечника (40%), обострения сердечно-сосудистых заболеваний (29%), бактериальных инфекций (26%), расстройств центральной нервной системы (16%).

При анализе показателей водно-электролитного обмена у пациентов до и после оперативного лечения выявлены существенные различия (табл. 1, 2). Концентрация ионов калия после цистэктомии статистически достоверно снизилась, что, возможно, связано с усилением поступления калия в клетки. Следует отметить, что изменения концентрации ионов калия происходили в пределах нормальных значений. У пациентов с РМП не установлено отклонения концентрации осмотически активных веществ сыворотки крови от нормы до и после операции. Это обусловлено тем, что осмолярность является одним из важнейших физиологических параметров, и ее уровень поддерживается многоуровневой системой, реагирующей на осмотические и объемные стимулы. Отсутствие изменений в осмолярности крови, а также снижение суточной экскреции осмотически активных веществ после операции и по сравнению с контрольной группой не связано с действием антидиуретического гормона (АДГ). Концентрация вазопрессина до операции была выше, чем в контрольной группе, а после оперативного лечения статистически значимо увеличилась на 22% (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 кортикотропин-высвобождающим гормоном, вызывая усиление секреции АКТГ. Однако уровень АКТГ у пациентов до оперативного лечения не отличался от показателей контроля, а после операции снизился на 29%

($p < 0,05$). Отмечались незначительные различия в концентрации ионов натрия и хлоридов сыворотки крови у всех обследованных, составляющие доли процента. По-видимому, концентрация этих основных внеклеточных ионов, как и осмолярности в целом, строго поддерживается даже в таких критических для организма ситуациях, как обширная операционная травма и длительный тяжелый послеоперационный период.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови у больных раком мочевого пузыря до и через 14 сут после операции

| Показатель | Контрольная группа | Исследуемая группа | | % |
|---------------------------|--------------------|--------------------|----------------|------|
| | | до операции | после операции | |
| K ⁺ , ммоль/л | 4,2 ± 0,2 | 4,6 ± 0,2 | 4,1 ± 0,1 | -11* |
| Na ⁺ , ммоль/л | 141,0 ± 1,5 | 139,9 ± 1,5 | 139,1 ± 1,6 | -0,6 |
| Cl ⁻ , ммоль/л | 102,6 ± 2,8 | 106,1 ± 2,6 | 106,0 ± 2,5 | -0,1 |
| Осмолярность, мосм/л | 292,4 ± 9,5 | 295,6 ± 12,4 | 286,4 ± 11,8 | -3 |

* $p < 0,05$.

Таблица 2

Биохимические показатели мочи у больных раком мочевого пузыря до и через 14 сут после операции

| Показатель | Контрольная группа | Исследуемая группа | | % |
|--|--------------------|--------------------|----------------|------|
| | | до операции | после операции | |
| K ⁺ , ммоль/сут | 70,0 ± 9,2 | 98,8 ± 20,5 | 31,5 ± 2,8 | -67* |
| Na ⁺ , ммоль/сут | 257,4 ± 21,1 | 183,0 ± 37,8 | 133,3 ± 10,7 | -27 |
| Cl ⁻ , ммоль/сут | 166,1 ± 16,2 | 126,9 ± 38,8 | 118,3 ± 20,6 | -7 |
| Осмолярность, мосм/сут | 1132,6 ± 115,7 | 916,7 ± 117,3 | 499,7 ± 45,9 | -45* |
| Экскретируемая фракция ионов натрия, % | 1,1 ± 0,1 | 1,20 ± 0,15 | 1,80 ± 0,16 | +50* |

* $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели концентраций гормонов в сыворотке и плазме крови до и через 14 сут после хирургического лечения

| Показатель | Контрольная группа | Исследуемая группа | | % |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|------|
| | | до операции | после операции | |
| Вазопрессин, пг/мл | 8,4 ± 0,7 | 13,8 ± 0,9 | 16,9 ± 1,1 | +22* |
| Альдостерон, пг/мл | 218,6 ± 11,8 | 230,0 ± 8,6 | 214,4 ± 7,9 | -7 |
| Кортизол, мкг/дл | 22,1 ± 3,4 | 36,7 ± 2,1 | 31,0 ± 1,9 | -16* |
| АКТГ, пг/мл | 21,2 ± 1,9 | 20,4 ± 1,8 | 14,4 ± 1,3 | -29* |

* $p < 0,05$.

Результаты биохимического исследования суточной мочи представлены в табл. 2. В суточной моче исследуемой группы отмечалась достоверно большая дооперационная концентрация ионов калия, которая снизилась после цистэктомии на 67% ($p < 0,05$). Это может быть вызвано как увеличением пассивной сек-

реции калия в просвет канальцев из-за увеличения электрохимического градиента (так как концентрация натрия мочи ниже у больных по сравнению с контрольной группой), так и активацией Na^+ , K^+ -АТФазы базолатеральной мембраны главных клеток собирательных трубочек вследствие стимуляции минералокортикоидных рецепторов кортизолом (концентрация альдостерона в крови у больных основной группы не отличается от контроля и до, и после операции, а уровень кортизола — достоверно выше).

Суточная экскреция осмотически активных веществ у пациентов снижается после операции на 45%, что нельзя объяснить изменением мочевой концентрации ионов калия, натрия и хлоридов. Возможно, такая послеоперационная динамика осмолярности мочи обусловлена уменьшением концентрации неизмеряемых веществ вследствие снижения их почечной экскреции или реабсорбции стенкой кишечного неobladders. Концентрация ионов натрия и хлоридов исследуемой группы после операции достоверно не изменилась, при этом экскретируемая фракция ионов натрия статистически достоверно увеличилась на 50%. Возможно, комбинация таких факторов, как боль, стресс, дискомфорт от диагностических процедур, вызывает увеличение синтеза катехоламинов, которые прямо и опосредованно вызывают спазм приносящей артериолы почечного клубочка, уменьшение минутного объема ультрафильтраата, снижение скорости прохождения первичной мочи по канальцам и увеличение количества реабсорбируемого натрия.

Литература

1. Веллев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к ее решению // Практич. онкология. 2003. Т. 4, № 4. С. 231—234.
2. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Митряев Ю.И., Галкина Н.П. Качество жизни и отдаленные результаты радикальной цистэктомии у больных инвазивным раком мочевого пузыря // Саратов. науч.-мед. журн. 2008. № 3. С. 97—101.
3. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. и др. Радикальное лечение инвазивного рака мочевого пузыря // Урология. 2003. № 4. С. 3—8.
4. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана. 2003. С. 195—406.
5. Павлов В.Н., Галимзянов В.З., Кутляров Л.М. и др. Илеоцистопластика при инвазивном раке мочевого пузыря // Онкоурология. 2009. № 4. С. 37—41.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». 2010. 196 с.
7. Alcazar Arroyo R. Electrolyte and acid-base balance disorders in advanced chronic kidney disease // Nefrologia. 2008. V. 28, № 3. P. 87—93.
8. Bricker E.M. Bladder substitution after pelvic exenteration // Surg. Clin. North Am. 1950. V. 30. P. 1511—1521.
9. Deliveliotis C., Papatsoris A., Chrisofos M. Urinary diversion in high-risk elderly patients: modified cutaneous ureterostomy or ileal conduit? // Urology. 2005. V. 66, № 2. P. 299—304.
10. Frank van der Aa, Steven Joniau, Marcel van den Branden et al. Metabolic Changes after Urinary Diversion // Advances in Urology. 2011. Article № 764325.
11. 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. V. 167. P. 1153—1159.
12. 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.
13. Montie J.E. Ileal conduit diversion after radical cystectomy // Urology. 1997. V. 49. P. 559—662.
14. Nesa S. Severe and unexpected occurrence of water-electrolyte disorders in the postoperative period // Acta Urol. Belg. 1997. V. 65, № 2. P. 71—75.
15. Shibata H. Cancer and electrolytes imbalance // Gan To Kagaku Ryoho. 2010. V. 37, № 6. P. 1006—1010.
16. Stenzl A., Nigel C. Cowan, Maria De Santis et al. Guidelines on Bladder Cancer. Muscle invasive and metastatic // EAU Guidelines. 2009. V. 55. P. 815—825.
17. 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.
18. Thurairaja R., Burkhard F.C., Studer U.E. The orthotopic neobladder // BJU Int. 2008. V. 102, № 9. P. 1307—1313.

Поступила в редакцию 15.12.2011 г.

Утверждена к печати 20.01.2012 г.

Павлов В.Н., Пушкарёв А.М., Алексеев А.В. и др.

Нарушение водно-электролитного обмена у пациентов с РМП...

Сведения об авторах

В.Н. Павлов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

А.М. Пушкарёв — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

А.В. Алексеев — канд. мед. наук, врач-уролог отделения урологии № 2 ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова» (г. Уфа).

Я.В. Кондратенко — аспирант кафедры урологии с курсом ИПО БГМУ (г. Уфа).

А.А. Измайлов — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии с курсом ИПО, зав. отделением урологии клиники БГМУ (г. Уфа).

Для корреспонденции

Алексеев Александр Владимирович, тел. 8-917-419-1587; e-mail: Alekseevdl@mail.ru