

*Г.С. Петросян^{1,2,3,4}, М.И. Школьник⁴, А.А. Кельн^{1,2,3}, А.В. Лыков^{1,2},
А.В. Купчин^{1,2}, Д.А. Иванов⁵*

Динамика изменения почечной функции у пациентов, перенесших радикальную цистопроstateктомию с различными вариантами гетеротопического резервуара

¹ Областной урологический центр АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

² ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань

Введение. Хроническая почечная недостаточность у пациентов, перенесших радикальную цистопроstateктомию (РЦПЭ) с различными вариантами деривации мочи, является одной из значимых проблем, для решения которой требуется междисциплинарный подход. На сегодняшний день имеется недостаточное количество работ, сравнивающих значительное снижение СКФ между различными типами отведения мочи после радикальной цистэктоми.

Цель исследования. Изучить показатели СКФ у пациентов, перенесших РЦПЭ с гетеротопическим резервуаром по Брикер, и сравнить с аналогичными показателями у пациентов, перенесших РЦПЭ с «V» образным гетеротопическим резервуаром.

Материалы и методы. С целью изучения и сравнения динамики СКФ мы ретроспективно отобрали пациентов после радикальной цистопроstateктомии с гетеротипической илеоцистопластикой. Пациенты разделены на две группы: контрольная — пациенты с РЦПЭ и илеоцистопластикой по Брикер (n=46), группа исследования — пациенты с РЦПЭ и модифицированной V-образной гетеротопической илеоцистопластикой (n=49).

Результаты. На этапе выписки пациентов из стационара после РЦПЭ, уровень СКФ не носил статистически значимых отличий между исследуемой и контрольной группой (P= 0,3791), включая пациентов с наличием гидронефроза (P= 0,4664).

При динамическом наблюдении в течение 6 лет разница СКФ между группой исследования и контрольной группой была статистически значимой. В результате чего можно утверждать, что динамика снижения СКФ в группе исследования ниже чем контрольной группе. Особенно значимая разница СКФ наблюдалась у пациентов с имеющимся гидронефрозом на дооперационном этапе.

Заключение. Модифицированная «V» образная гетеротопическая деривация мочи может быть рекомендована к выполнению пациентам, перенесших РЦПЭ, особенно с имеющимся гидронефрозом на дооперационном этапе.

Данный метод стоит использовать у пациентов с хроническим пиелонефритом на фоне ранее диагностированного уретерогидронефроза, что является достаточно частым следствием инвазивного характера роста рака мочевого пузыря с обструкцией мочеточников.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, гетеротопическая илеоцистопластика, скорость клубочковой фильтрации

Актуальность

Хроническая почечная недостаточность у пациентов, перенесших радикальную цистопроstateктомию (РЦПЭ) с различными вариантами деривации мочи, является одной из значимых проблем, для решения которой требуется междисциплинарный подход. Радикальная цистопроstateктомия (РЦПЭ) — золотой стандарт лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. На сегодняшний день чаще всего выполняется гетеротопическая деривация мочи по Брикер, а у отдельно отобранной группы пациентов — ортотопическая илеоцистопластика. Тем не менее, продолжают дискуссии относительно выбора подходящего типа отведения мочи после радикальной цистэктоми.

Изменение функции почек является важным фактором риска отдаленных послеоперационных осложнений и смертности. В частности, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на $\geq 30\%$ в течение первого года наблюдения является общепринятым критерием про-

грессирования почечной недостаточности [6]. Известно, что снижение исходной СКФ на $\geq 30\%$ в течение первого и второго года влечет к хроническому нарушению функции почек вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) и увеличивает риск развития летального исхода [7].

Кроме того, деривация мочи как в гетеротопический, так и в ортотопический резервуар после радикальной цистэктомии несет риск развития хронического заболевания почек (ХБП) [8, 9, 10]. Следовательно, значительное снижение СКФ (т.е. снижение исходной СКФ на $\geq 30\%$ через 12 мес) [11, 12] может свидетельствовать о развитии ХБП после радикальной цистэктомии. Однако на сегодняшний день имеется недостаточное количество работ, сравнивающих значительное снижение СКФ между больными с различными типами отведения мочи после радикальной цистэктомии.

Целью исследования является изучение показателей СКФ у пациентов, перенесших РЦПЭ с гетеротопическим резервуаром по Брикер, и сравнение с аналогичными показателями у пациентов, перенесших РЦПЭ с «V» образным гетеротопическим резервуаром.

Материалы и методы

Ретроспективно отобрали пациентов, перенесших радикальную цистопростатэктомию с илеоцистопластикой по Брикер в Тюменской области в период с января 1999 по декабрь 2018 г.

Пациентов разделили на две группы, контрольная группа — пациенты перенесшие РЦПЭ с илеоцистопластикой по Брикер (n=46) — контрольная группа. Время наблюдения данных пациентов от 3 до 144 мес, медиана наблюдения 23,5 мес. Исследуемая группа — пациенты перенесшие РЦПЭ с «V»-образной гетеротопической илеоцистопластикой в модификации (n=49). Время наблюдения от 3 до 97 мес, медиана наблюдения 29,1 мес.

Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с использованием дополнительных пакетов сторонних разработчиков: *lme4 1.1-21*, *lmerTest 3.1-1*, *emmeans 1.4.8*, *car 3.0-7* и *MuMIn 1.43*. [1, 2, 3]

Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый; 3-ий квартили). Для сравнения количественных переменных (базовый уровень СКФ) использовался тест Манна-Уитни.

Для анализа динамики СКФ после операции в исследуемых группах нами использовались смешанные линейные регрессионные модели с включением типа оперативного вмешательства, времени, термина их взаимодействия и уровня СКФ до операции в качестве ковариаты (ANCOVA с повторными наблюдениями). Для оценки качества модели использовался скорректированный коэффициент детерминации (R^2). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$ [4, 5].

Результаты

При анализе исходного уровня СКФ в изучаемых группах (табл. 1) нами не было выявлено статистически значимых отличий между группами, таким образом группы были сопоставимы. Однако, данная переменная включалась в регрессионные модели в качестве поправочной ковариаты, что исключает возможное его влияние на эффект оперативного лечения [3, 4, 5].

В табл. 2 представлены обобщенные результаты ковариационного анализа. Было установлено, что тип операции был статистически значимым предиктором уровня СКФ после операции как у всех пациентов. Статистически значимых отличий между группами среди пациентов с наличием гидронефроза выявлено не было, однако оценки маргинальных средних значений (рис. 2) могут свидетельствовать о тенденции к более высоким значениям СКФ после операции в экспериментальной группе по сравнению с контрольной.

Таблица 1. Исходный уровень СКФ в изучаемых группах

	«V» образный Брикер	Классический Брикер	P
Все пациенты	60,5 (21,5)	60,5 (19,6)	0,9938
	60,0 (45,0–76,0)	54,0 (47,0–78,0)	
Пациенты с гидронефрозом	54,2 (20,4)	55,5 (17,8)	0,8254
	53,0 (37,0–69,0)	52,0 (47,0–62,0)	

Таблица 2. Результаты ковариационного анализа

Ковариата	Все пациенты (R ² =0,79)			Гидронефроз (R ² =0,82)			Односторонний (R ² =0,83)			Двусторонний (R ² =0,72)		
	χ^2 (LR)	df	P	χ^2 (LR)	df	P	χ^2 (LR)	df	P	χ^2 (LR)	df	P
Группа	9,58	1	0,0020	7,64	1	0,0057	5,08	1	0,0242	1,96	1	0,1617
Время после операции	52,84	7	<0,0001	31,34	7	<0,0001	19,64	7	0,0064	11,87	7	0,1049
Исходный уровень СКФ	56,78	1	<0,0001	24,01	1	<0,0001	17,53	1	<0,0001	2,76	1	0,0964
Группа время после операции	15,70	7	0,0280	17,57	7	0,0141	10,79	7	0,1479	7,05	5	0,2167

В табл. 3 и на рис. 1–3 представлены оценки маргинальных средних значений уровня СКФ (с соответствующими 95% доверительными интервалами) в группах на различных сроках после операции. В табл. 3 также представлены результаты сравнения исследуемых групп в отношении уровня СКФ на разных сроках после операции (приведены разницы между средними с соответствующими 95% доверительными интервалами и р-значения).

На этапе выписки пациентов из стационара после РЦПЭ, уровень СКФ не носил статистически значимых отличий между исследуемой и контрольной группой (P=0,3791), включая пациентов с наличием гидронефроза (P=0,4664).

При динамическом наблюдении разница СКФ между группой исследования и контрольной группой была статистически значимой.

Обсуждение

В настоящий момент имеется ряд работ, в которых исследовали СКФ в динамике у пациентов, перенесших РЦПЭ. Makino K. и соавт. оценили краткосрочную и отдаленную функцию почек у 91 пациента после радикальной цистпростатэктомии (РЦПЭ). Было обнаружено, что у пациентов, перенёсших РЦПЭ быстрое ухудшение функции почек происходит в течение первого года после операции [13].

Eisenberg M.S., Thompson R.H. оценили отдаленное течение почечной функции после РЦПЭ с различными вариантами деривации мочи, изучив 1631 историю болезни в период с 1980 по 2006 г. Снижение функции почек отмечается у большинства пациентов при длительном наблюдении после РЦПЭ [14].

Таблица 3. Оценки маргинального среднего уровня СКФ (с соответствующими 95% доверительными интервалами) у пациентов с гидронефрозом и оценки разницы между средними уровнями СКФ (с соответствующими 95% доверительными интервалами) в динамике

Группа	При выписке	Через 0,5 лет	Через 1 год	Через 2 года	Через 3 года	Через 4 года	Через 5 лет	Через 6 лет
Все пациенты								
«V» образный Брикер	69,1 [63,4; 74,7]	73,4 [67,9; 78,9]	71,3 [65,6; 77,1]	66,2 [60,2; 72,3]	61,3 [54,1; 68,4]	62,2 [53,0; 71,5]	60,5 [51,2; 69,8]	64,0 [54,2; 73,8]
Классический Брикер	65,6 [60,0; 71,1]	60,0 [54,3; 65,7]	57,4 [51,5; 63,3]	54,2 [47,8; 60,6]	46,9 [38,8; 55,0]	47,2 [36,7; 57,7]	42,3 [28,2; 56,3]	38,6 [24,6; 52,6]
Разница	3,5 [11,4; -4,4]	13,4 [21,3; 5,4]	13,9 [22,2; 5,7]	12,0 [20,9; 3,2]	14,4 [25,2; 3,6]	15,1 [29,1; 1,0]	18,2 [35,1; 1,4]	25,4 [42,5; 8,3]
P	0,3791	0,0011	0,0011	0,0077	0,0092	0,0353	0,0340	0,0037
Все пациенты с гидронефрозом								
«V» образный Брикер	66,3 [58,2; 74,3]	70,2 [62,1; 78,3]	67,4 [59,0; 75,8]	63,4 [54,7; 72,2]	60,6 [50,9; 70,3]	59,6 [49,0; 70,2]	57,9 [47,2; 68,5]	61,4 [50,3; 72,4]
Классический Брикер	61,9 [53,1; 70,7]	50,9 [41,8; 60,1]	49,7 [40,3; 59,0]	42,7 [32,7; 52,7]	36,4 [24,3; 48,5]	42,7 [28,9; 56,6]	40,0 15,6; [64,3]	29,0 [4,6; 53,3]
Разница	4,4 [16,3; -7,6]	19,3 [31,5; 7,1]	17,7 [30,3; 5,2]	20,7 [34,0; 7,5]	24,2 [39,8; 8,7]	16,9 [34,3; -0,6]	17,9 [44,5; -8,7]	32,4 [59,2; 5,7]
P	0,4664	0,0024	0,0063	0,0026	0,0024	0,0583	0,1858	0,0179

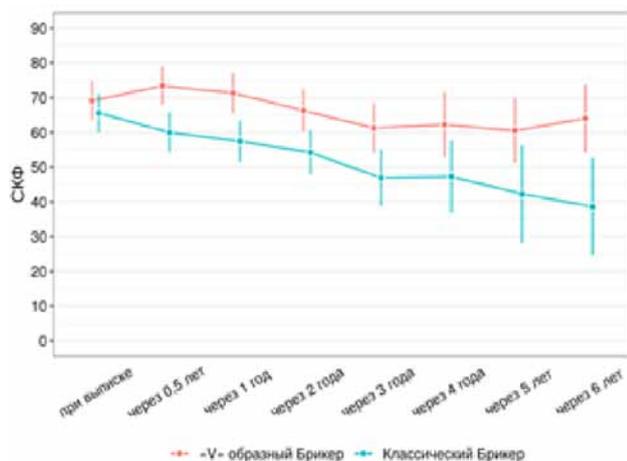


Рис. 1. Оценки маргинального среднего уровня СКФ (с соответствующими 95% доверительными интервалами). Все пациенты. P=0,0280

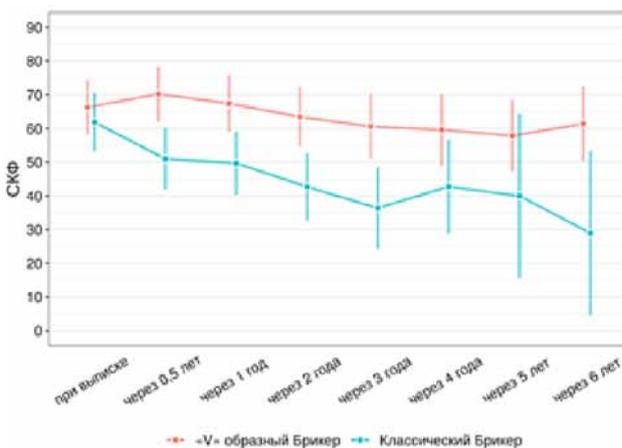


Рис. 2. Оценки маргинального среднего уровня СКФ (с соответствующими 95% доверительными интервалами) у пациентов с гидронефрозом в динамике. P=0,141

Rouanne M., Perreaud A., Letang N. изучив истории болезни 226 пациентов которым в период с 1980 по 2008 г. проведена РЦПЭ. При этом быстрое снижение рСКФ произошло в течение первых 2-х лет после операции (СКФ — 9 мл/мин в год) и с умеренным и незначительным снижением в последующие годы. Обструкция мочевыводящих путей диагностирована у 51 пациента (23%) [15].

Creta M., Fusco F., La Rocca R. провели ретроспективное исследование 70 пациентов со средним возрастом 78 лет, перенесших РЦПЭ с УКС. Средняя предоперационная рСКФ составляла 74,3 мл/мин и значительно снизилась до 54,6 мл/мин через 6 мес ($p < 0,001$). После этого наблюдалось постепенное снижение рСКФ, достигнув медианного значения 46,2 через 60 мес [16].

Faraj K.S., Mi L., Eversman S. ретроспективно проанализировали функцию почек 563 пациентов перенесших РЦПЭ с 2007 по 2018 г. Из них 72 (12,8%) пациентам выполнена ортотопическая илеоцистопластика, а 491 (87,2%) выполнена гетеротопическая илеоцистопластика. У всех пациентов как с ортотопической и гетеротопической илеоцистопластикой снижалась функция почек с течением времени, при этом средняя потеря СКФ через 5 лет составила 17% и 14% от исходных значений соответственно [17].

В проведённом нами исследовании уровня СКФ в динамике, мы выявили статистически значимую разницу СКФ между группой исследования («V» образный) и контрольной группой (классический Брикер). При отдельном исследовании пациентов с имеющимся гидронефрозом (одно или двухсторонний) на дооперационном этапе, наблюдалось умеренное, незначительное снижение уровня СКФ в группе исследования.

Заключение

«V» образная гетеротопическая деривация мочи может быть рекомендована к выполнению пациентам, перенесших РЦПЭ, особенно с имеющимся гидронефрозом на дооперационном этапе.

Вклад авторов:

Петросян Г.С. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Школьник М.И. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Кельн А.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Лыков А.В. — написание текста рукописи;

Купчин А.В. — обзор публикаций по теме статьи;

Иванов Д.А. — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fox J, Weisberg S An R Companion to Applied Regression (3rd Edition). SAGE Publications, Inc. 2018. P 205–206, 360–371. ISBN: 978-1544336473
2. Bartoń K. (2020). MuMIn: Multi-Model Inference. R package version 1.43.17. <https://doi.org/10.18188/CRAN.R-project.org/package=MuMIn>
3. Harrell Jr.FE, Slaughter JC. Biostatistics for Biomedical Research. 2020:3–15. <https://doi.org/10.1002/biostat.1000>
4. Steyerberg EW. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating (2nd Edition). 2019:29–31. ISBN: 978-3030163983
5. EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ema.2013.10.001>
6. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials // Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6):860–6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.018>. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441439
7. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate // Kidney Int. 2016 Nov;90(5):1109–1114. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.003>. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666758
8. Jin XD, Roethlisberger S, Burkhard FC, Birkhaeuser F, Thoeny HC, Studer UE. Long-term renal function after urinary diversion by ileal conduit or orthotopic ileal bladder substitution // Eur Urol. 2012 Mar;61(3):491–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.09.004>. Epub 2011 Sep 15. PMID: 21944435
9. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion // J. Urol. 2011;185:562–567 [Google Scholar] [PubMed].
10. Rouanne M, Perreaud A, Letang N, Yonneau L, Neuzillet Y, Hervé JM, Botto H, Leuret T. Trends in renal function after radical cystectomy and ileal conduit diversion: new insights regarding estimated glomerular filtration rate variations // Clin Genitourin Cancer. 2015 Jun;13(3):e139–44. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.003>. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25514859
11. Lambers Heerspink HJ, Tighiouart H, Sang Y, Ballew S, Mondal H, Matsushita K, Coresh J, Levey AS, Inker LA. GFR decline and subsequent risk of established kidney outcomes: a meta-analysis of 37 randomized controlled trials // Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6):860–6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.08.018>

// doi: 10.1053/j.ajkd.2014.08.018. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441439

12. Matsushita K, Chen J, Sang Y, Ballew SH, Shimazaki R, Fukagawa M, Imai E, Coresh J, Hishida A. Risk of end-stage renal disease in Japanese patients with chronic kidney disease increases proportionately to decline in estimated glomerular filtration rate // *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1109–1114. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.08.003>. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666758
13. Makino K, Nakagawa T, Kanatani A et al. Biphasic decline in renal function after radical cystectomy with urinary diversion // *Int J Clin Oncol.* 2017;22(2):359–365. <https://doi.org/10.1007/s10147-016-1053-2>
14. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy // *J Urol.* 2014;191(3):619–625. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.09.011>
15. Rouanne M, Perreaud A, Letang N et al. Trends in renal function after radical cystectomy and ileal conduit diversion: new insights regarding estimated glomerular filtration rate variations // *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(3):e139–144. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.11.003>
16. Creta M, Fusco F, La Rocca R et al. Short- and Long-Term Evaluation of Renal Function after Radical Cystectomy and Cutaneous Ureterostomy in High-Risk Patients // *J Clin Med.* 2020;9(7):2191 // Published. 2020 Jul 11. <https://doi.org/10.3390/jcm9072191>
17. Faraj KS, Mi L, Eversman S et al. The effect of urinary diversion on long-term kidney function after cystectomy [published online ahead of print, 2020 May 29] // *Urol Oncol.* 2020;1078–1439(20)30199-X. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.05.003>

Поступила в редакцию 27.12.2020 г.

G.S. Petrosyan^{1,2,3,4}, M.I. Shkolnik⁴, A.A. Keln^{1,2,3},
A.V. Lykov^{1,2}, A.V. Kupchin^{1,2}, D.A. Ivanov⁵

Dynamics of changes in renal function in patients undergoing radical cystoprostatectomy with various variants of heterotopic reservoir

¹ Regional urological center of AC MSU «Neftyanik», Tyumen, the Russian Federation

² MCMC «Medical City», Tyumen, the Russian Federation

³ Tyumen State Medical University of the Russia Ministry of Health, Tyumen, the Russian Federation

⁴ Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, the Russian Federation

Relevance. Chronic renal failure in patients undergoing radical cystoprostatectomy (RCPE) with various variants of urine derivation is one of the significant problems that requires an interdisciplinary approach. To date, there is an insufficient number of studies comparing a significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) between different types of urine diversion after radical cystectomy.

Purpose of research. To study glomerular filtration rate (GFR) indicators in patients who underwent radical cystectomy with a heterotopic Bricker reservoir and compare them with similar indicators in patients who underwent radical cystectomy with a «V» shaped heterotopic reservoir. To compare early postoperative complications in patients who underwent radical cystoprostatectomy with the formation of a heterotopic Bricker reservoir and with a modified V-shaped heterotopic reservoir.

Materials and methods. To study and compare the dynamics of glomerular filtration rate (GFR), we retrospectively selected patients after radical cystoprostatectomy with heterotopic ileocystoplasty. Patients were divided into two groups: the control group — patients with radical cystoprostatectomy and Bricker ileocystoplasty (n=46), the study group — patients with radical cystoprostatectomy and modified V-shaped heterotopic ileocystoplasty (n=49).

Results. At the stage of discharge of patients from the hospital after radical cystoprostatectomy, the level of glomerular filtration rate (GFR) was not statistically significant differences between the study and control group (P=0.3791), including patients with the presence of hydronephrosis (P=0.4664).

The difference in glomerular filtration rate (GFR) between the study group and the control group was statistically significant after 6 years of dynamic follow-up. As a result, it can be argued that the dynamics of glomerular filtration rate (GFR) reduction in the study group is lower than in the control group. A particularly significant difference in glomerular filtration rate (GFR) was observed in patients with existing hydronephrosis at the preoperative stage.

Conclusion. Modified «V» — shaped heterotopic urine derivation can be recommended for patients who have undergone radical cystoprostatectomy, especially with existing hydronephrosis at the preoperative stage.

This method should be used in patients with chronic pyelonephritis against the background of previously diagnosed ureterohydronephrosis, which is a fairly frequent consequence of the invasive nature of the growth of bladder cancer with ureteral obstruction.

Key words: bladder cancer, radical cystectomy, heterotopic ileocystoplasty, glomerular filtration rate