

БАЙТМАН Татьяна Павловна

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ОРГАНОСБЕРЕГАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С ОБЪЁМНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПОЧЕК: ФАКТОРЫ РИСКА И
ПРОФИЛАКТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии

Научный руководитель:

Грицкевич Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Широкорад Валерий Иванович, доктор медицинских наук; государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий онкоурологическим отделением;

Кочкин Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук; частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина” города Нижний Новгород», врач-уролог урологического отделения

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63)

Защита диссертации состоится «13» декабря 2023 г. в 14.00 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.026 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026>

Автореферат разослан « » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.026
доктор медицинских наук, доцент

Епифанова Майя Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Проблема длительной интраоперационной ишемии с последующей реперфузией почки приобрела актуальность с развитием органосберегающих операций. Постепенно замещая облигатные нефрэктомии, более сложные и продолжительные резекционные вмешательства принесли ряд новых осложнений, одним из которых стало острое повреждение почек (ОПП).

В настоящее время не существует единой интра- и периоперационной тактики органосберегающего, сопряженного с длительной ишемией, хирургического лечения объёмных образований почек. Можно выделить следующие направления развития рассматриваемой проблемы:

- 1) выбор метода консервации почки;
- 2) выбор доступа к почке;
- 3) выбор метода предикции и ранней диагностики ОПП при резекции почки с длительной ишемией.

Локальная гипотермия и снижение продолжительности операции являются одними из наиболее распространённых способов предотвращения последствий длительной ишемии. Описаны различные варианты органосберегающих операций на почке, в числе которых резекции почки (РП) с тепловой, в том числе посегментной, ишемией (Nguyen M. M. et al., 2008; Shao P. et al., 2011; Peyronnet B., 2014; Перлин Д. В. и др., 2014; Zhang F. et al., 2019), различными методиками холодовой и фармакохолодовой ишемии (Janetschek G. et al., 2004; Navarro A.P. et al., 2008; Saitz T.R. et al., 2013; Амиров А.Р. и др., 2017), а также РП без пережатия артерий (Gill I.S. et al., 2011; Серегин А.В. и др., 2016; Носов А. К. и др., 2016). Помимо интракорпоральных разработаны экстракорпоральные варианты РП (Комяков Б.К. и др., 2013; Nayak J.G. et al., 2014; Теплов А.А. и др., 2015).

Продолжительность безопасной тепловой ишемии ограничена риском развития необратимых процессов в структуре собирательных канальцев (Van Poppel H. et al., 2011; Scosyrev E. et al., 2014). Продолжается изучение

биохимических (Кит О.И. и др., 2015; Франциянц Е.М. и др., 2017; Dong Y. et al., 2019) и лучевых (Privratsky J.R. et al., 2019) методов диагностики ОПП. В ряде центров предпринимаются попытки разработки единого алгоритма органосберегающего лечения с обширными резекциями почек (Кит О.И. и др., 2015; Hanssen O. et al., 2017).

Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости объёмных образований почек (Каприн А.Д. и др., 2021; Ljungberg B., 2022), актуальность оптимизации и стандартизации органосберегающего лечения очевидна.

Цель исследования: улучшение результатов органосберегающего хирургического лечения больных с объёмными образованиями почек.

Задачи исследования

1. Оценить функциональные и онкологические результаты резекций почек с различными видами ишемии.

2. Изучить факторы риска развития острого повреждения почек и их влияние на функцию оперируемого органа у пациентов с объёмными образованиями почек при резекциях с различными видами ишемии.

3. Разработать алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты при резекциях почек.

4. Изучить прогностическую ценность ранних маркеров острого повреждения почек и их синхронных изменений у пациентов с объёмными образованиями почек при резекциях с различными видами ишемии.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

1. Впервые выявлены значимые факторы риска и предикторы развития острого повреждения почек у пациентов после экстракорпоральных резекций почек с ортотопической реплантацией в условиях фармакохолодовой ишемии, проведена оценка их влияния на функциональные результаты.

2. Впервые предложен комплексный алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты при резекциях почек, включающий экстракорпоральные резекции почек с ортотопической реплантацией в условиях фармакохолодовой ишемии.

3. Предложен способ ранней диагностики острого повреждения почек после резекций почек с различными видами противоишемической защиты.

Теоретическая значимость полученных результатов работы заключается в том, что выделены и систематизированы основные факторы риска развития острого повреждения почек, определена значимость каждого из них в снижении функции оперированного органа в послеоперационном периоде.

Практическая значимость результатов исследования состоит в предложенном автором научно-обоснованном алгоритме выбора оперативного доступа и способа противоишемической защиты при резекциях почек, а также способе ранней диагностики острого повреждения почек в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования

Методы исследования:

- 1) физикальные: осмотр, индекс массы тела;
- 2) инструментальные: мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства с применением внутривенного болюсного контрастирования; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансная томография;
- 3) лабораторные: общий анализ крови с определением уровня гемоглобина; биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, калия, мочевины; определение уровня цистатина С, L-FABP, IL-18 в моче методом иммуноферментного анализа;
- 4) патоморфологические: морфологическая оценка новообразования с верификацией его распространенности, оценка хирургического края;
- 5) статистические.

С целью статистической обработки данные пациентов внесены в базу данных (электронная таблица EXCEL) и формализованы с помощью разработанного нами кодификатора. Статистический анализ проводили в

программе “IBM SPSS Statistics ver.26.0”. Применялись непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Фишера, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки влияния качественных факторов на частоту развития ОПП проведены одно- и многофакторный анализы. Для оценки влияния признака на исход рассчитано отношение шансов с указанием 95%-го доверительного интервала (ОШ [95%-й ДИ]). Для нормализации распределения маркеров ОПП проведено логарифмирование значений. Корреляционная связь оценена с помощью метода Спирмена. Для выбора группы факторов, определяющих прогноз, применена бинарная логистическая регрессия. Повышение прогностической способности модели проведено с помощью ROC-анализа.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Фармакохолодовая ишемия обеспечивает более высокие функциональные результаты обширных резекций почек, чем тепловая ишемия. Онкологические результаты экстракорпоральных резекций с фармакохолодовой ишемией сопоставимы с результатами стандартных резекций с тепловой ишемией.

2. Индекс коморбидности Чарлсон, индекс массы тела, пол и возраст пациента, стадия онкологического процесса, характеристика опухоли по шкале R.E.N.A.L., поражение единственной почки, предшествующая компретация почек, продолжительность операции и ишемии почки, объём кровопотери являются факторами риска развития острого повреждения почек после органосберегающего хирургического лечения объёмных образований почек.

3. Разработанный алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты обеспечивает благоприятные функциональные результаты обширных резекций почек.

4. Цистатин С, IL-18, uL-FABP являются перспективными ранними маркерами острого повреждения почек и адекватно отражают функциональное состояние оперированного органа у больных почечно-клеточным раком после резекции почки.

Степень достоверности полученных результатов

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом проведенных исследований, применением современных технологий клинико-лабораторной диагностики и методов статистической обработки данных, которые соответствуют поставленным задачам.

Апробация материалов диссертации

Тема диссертационного исследования обсуждена и утверждена на заседании Ученого совета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Результаты исследования представлены на всероссийских и международных конференциях. Материалы диссертации доложены на нижеуказанных конференциях:

1. XIX Конгресс РОУ, 19–21.09.2019, Ростов-на-Дону. Экстракорпоральная резекция единственной почки с ортотопической реплантацией сосудов в условиях фармакохолодовой ишемии у больных почечно-клеточным раком.

2. XX Конгресс РОУ, 26 –29.11.2020, Москва. Экстракорпоральная резекция единственной почки в лечении больных почечно-клеточным раком.

3. XV Международный Конгресс РООУ, 30.09.–02.10.2020, Москва. Резекция почки *ex vivo* в условиях фармакохолодовой ишемии с ортотопической реплантацией сосудов у больных почечно-клеточным раком

4. 35th Annual EAU Congress. 17–21.07.2020, Amsterdam, Netherlands. Extracorporeal partial nephrectomy with orthotopic autotransplantation in conditions of pharmaco-cold ischemia for a single kidney cancer.

5. Внеочередной XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, 07.–09.04.2021, on-line. Использование методики фармакохолодовой ишемии с ортотопической реплантацией сосудов при резекциях почки *ex vivo* у больных почечно-клеточным раком.

6. 36th Annual Congress of EAU, 08.–12.07.2021, Milan. Extracorporeal partial nephrectomy with orthotopic autotransplantation in conditions of pharmacologic ischemia for renal cell carcinoma: A single centre experience.

7. XXI Конгресс РОУ, 23–25.09.2021, Санкт-Петербург. Опыт органосберегающего лечения крупных центрально расположенных опухолей единственной почки: экстракорпоральные резекции в условиях фармакохолодовой ишемии.

8. Четвертый Международный форум онкологии и радиотерапии. 19–24.09.2021, Москва. Экстракорпоральная резекция единственной почки при почечно-клеточном раке. Опыт одного центра.

9. XVI Международный Конгресс Российского общества онкоурологов. 30.09.–01.10.2021, Москва. Органосберегающее лечение крупных центрально расположенных опухолей единственной почки: резекции в условиях фармакохолодовой ишемии.

10. Первые научные чтения, посвященные академикам А. В. Вишневскому и А. А. Вишневскому. 07.12.2021, Москва. Маркеры острого повреждения почки в нефронсберегающей хирургии.

11. Первые научные чтения, посвященные академикам А. В. Вишневскому и А. А. Вишневскому. 07.12.2021, Москва. Резекция единственной почки *ex vivo* в условиях фармакохолодовой ишемии с ортотопической реплантацией сосудов у больных почечно-клеточным раком – опыт одного центра.

12. Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии». 26.03.2022, Москва. Опыт органосберегающего лечения новообразований единственной почки с применением методов противоишемической защиты.

13. Пятый Международный форум онкологии и радиотерапии. 19–22.09.2022, Москва. Предикторы и ранние маркеры острого повреждения почек при обширных резекциях с различными вариантами противоишемической защиты.

14. VIII Российский Конгресс по эдурологии и новым технологиям. 27–29.10.2022, Москва. Хирургическое лечение крупных центрально расположенных новообразований единственной почки: резекции в условиях фармакохолодовой ишемии.

Апробация работы состоялась 5 июня 2023 года на заседании кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в участии в получении результатов на всех этапах диссертационной работы. Автором собраны и обобщены данные специальной литературы, осуществлялось планирование работы, подбор и статистическая обработка материала. Диссертант активно принимал участие в хирургическом лечении больных, а также осуществлял ведение пациентов в качестве лечащего врача в периоперационном периоде. В различные сроки катamnестического периода наблюдения за оперированными больными курировал их контрольное обследование.

Соответствие диссертации паспортам специальностей

Диссертация соответствует паспортам специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.13. Урология и андрология.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» и ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г. Е. Островерхова» комитета здравоохранения Курской области Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных изданиях согласно перечню ВАК РФ, 4 статьи в журналах, входящих в МБД Scopus, главы в 2 монографиях.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав исследования, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 296 источников, представленных как отечественными, так и зарубежными публикациями. Работа содержит 31 таблицу и 33 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено двунаправленное нерандомизированное исследование. Пациенты, вошедшие в группу ретроспективного этапа исследования ($n = 95$), проходили лечение в 2012–2019 гг. В группу вошли пациенты, которым были выполнены интракорпоральная резекция почки с тепловой ишемией (РП с ТИП) (34 [35,8%]), экстракорпоральная резекция почки с фармакохолодовой противоишемической защитой (ЭКРП) (61 [64,2%]). На основании полученных данных были выделены факторы риска развития ОПП в послеоперационном периоде. С помощью статистических методов исследования проведена оценка значимости каждого из факторов риска, создана шкала факторов риска развития ОПП (далее – ШФР) и разработан алгоритм выбора вида хирургического маневра при РП по поводу объёмных образований почек (далее – Алгоритм). Также выполнен сравнительный анализ онкологических результатов: оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Для оценки онкологических результатов все пациенты проходили контрольное МСКТ органов грудной клетки, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (с контрастным усилением), или, при противопоказаниях к применению контрастного вещества, МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 3, 6 и 12 месяцев после операции, далее, при отсутствии признаков рецидива или прогрессирования, – 1 раз в год.

Группа проспективного этапа исследования состояла из 76 пациентов, проходивших лечение в 2020–2021 гг., разделенных на подгруппы риска ОПП в

соответствии с предложенной нами ШФР. Для каждой из подгрупп в соответствии с разработанным нами алгоритмом определялись показания к одному из 3 типов операций: РП с ТИП (39 [51,3%]), ЭКРП (26 [34,2%]), интракорпоральной РП с нулевой (zero) ишемией (11 [14,5%]) (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Проводили сравнительный анализ функциональных результатов. Оценивали почечную функцию в предоперационном и раннем (до 12 ч, 1-е, 5–7-е сутки) послеоперационном периодах. Исходная почечная функция оценивалась по уровню сывороточного креатинина не ранее чем за 7 суток до операции. Случаи ОПП в послеоперационном периоде классифицировались по системе KDIGO, 2012. В послеоперационном периоде для оценки почечной функции также использовали уровень креатинина сыворотки. Для оценки взаимосвязи характеристик пациентов и исхода в отношении почечной функции использовался регрессионный анализ.

Объект исследования

В исследование включен 171 пациент с клиническим диагнозом рак почки, cT1a-3bN0-1M0-1, прошедший органосберегающее хирургическое лечение в объеме резекции почки в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» с 2012 по 2021 гг.

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) объёмное образование почки/ почек;
- 3) соматический статус ECOG ≥ 2 ;
- 4) подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- 2) распространенные формы новообразований почки (множественные метастазы);
- 3) неблагоприятный прогноз в соответствии с моделью IMDC.

Клиническая характеристика пациентов

В исследование вошло 106 (62%) мужчин и 65 (38%) женщин. Возраст больных варьировал от 21 года до 81 года. Средний возраст составил $57,3 \pm 10,9$ года. В возрастной структуре в значительной мере преобладали представители старшей возрастной категории: 50–59 (26,4%) и 60–69 (28,3%) лет.

Медиана индекса коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, ИКЧ) для выборки составил 4,7 (2–12): 4,6 (2–12) на ретроспективном этапе исследования, 4,8 (2–12) на проспективном этапе исследования. Значимая часть выборки была представлена пациентами с высоким показателем ИКЧ.

В исследование вошли случаи пациентов с единственной и единственной функционирующей почкой (35 [20,5%]). Двустороннее опухолевое поражение почек наблюдалось у 9 (5,2%) больных: в 6 (3,5%) случаях синхронное, в 3 (1,7%) – метахронное. Предсуществующая компретация почки (выполненные ранее РП, хирургическое лечение мочекаменной болезни, гидронефроз, крупные кисты) имела место у 76 (44,5%) пациентов. Хроническая болезнь почек в предоперационном периоде выявлена у 49 (28,6%) пациентов. Первично-множественный рак выявлен у 7 (4%) больных.

Хирургическое лечение сопутствующих заболеваний было проведено 18 (10,5%) пациентам.

Нефрометрическая оценка новообразований почек была проведена на основании данных МСКТ в соответствии со шкалой R.E.N.A.L. Большинство новообразований ($n = 134$; 78,4%) характеризовались высоким индексом R.E.N.A.L., медиана которого составила 10,2 (6–12), что указывает на высокую сложность РП в большей части выборки.

Результаты исследования

Ретроспективный этап. В ходе ретроспективного этапа исследования был проведен сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов ЭКРП и РП с ТИП. ОПП диагностировано у 18 (52,9%) пациентов из подгруппы РП с ТИП и 17 (27,9%) пациентов из подгруппы ЭКРП ($p < 0,05$). ОПП II степени тяжести чаще развивалось в группе РП с ТИП ($p = 0,08$). Также у пациентов подгруппы РП с ТИП чаще имели место показания к проведению гемодиализа: у 7 (20,0%) пациентов после РП с ТИП и у 3 (4,9%) после ЭКРП ОПП стало показанием к проведению гемодиализа ($p = 0,04$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Случаи острого повреждения почек у пациентов ретроспективного этапа исследования

Степени острого повреждения почек	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией ($n = 34$)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией ($n = 61$)	p
Всего	18 (52,9%)	17 (27,9%)	0,03
I	10 (29,4%)	12 (19,7%)	0,4
II	8 (23,5%)	5 (8,2%)	0,08
Гемодиализ	7 (20,0%)	3 (4,9%)	0,04

В большинстве случаев ОПП было I степени тяжести и купировалось проведением стандартной консервативной терапии на 1–2-е сутки после операции, что указывает на относительно невыраженные функциональные изменения у большей части пациентов. На момент завершения ретроспективного этапа 3-летняя ОВ в подгруппах не отличалась значимо

($p = 0,903$) и составила 95% и 92%, в подгруппе ЭКРП и РП с ТИП, соответственно. 3-летняя ВВП также была сопоставима – 95,8% и 89,3% ($p=0,978$), соответственно. Таким образом, онкологические результаты стандартной и модифицированной операций были равноценны, что подтвердило не только функциональную, но и онкологическую целесообразность ЭКРП с фармакохолодовой ишемией. Таким образом, на сопоставимых подгруппах пациентов была доказана онкологическая эквивалентность этих операций со значимым функциональным преимуществом ЭКРП, а также подтверждена онкологическая и функциональная безопасность ЭКРП. В связи с большей продолжительностью, а также травматичностью доступа при ЭКРП возник вопрос о разработке показаний к данной операции. С помощью одно- и многофакторного анализа были выделены и оценены основные факторы риска (ФР) развития ОПП в послеоперационном периоде (Таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Результаты однофакторного анализа и прогностическая точность статистически значимых факторов риска развития острого повреждения почки в группе ретроспективного исследования

<i>Показатель</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>	<i>Прогностическая точность для статистически значимых факторов</i>
Индекс коморбидности Чарлсон	1,33 (1,12–1,58)	0,001	64,0%
R.E.N.A.L. score	1,41 (1,06–1,88)	0,018	60,7%
Тромб	3,08 (1,21–7,86)	0,019	56,9%
Единственная почка	2,12 (0,94–4,81)	0,071	–
Предшествующая комприметация, 2 и более факторов риска	3,61 (1,31–9,96)	0,013	56,9%
Индекс массы тела	2,68 (1,18–6,09)	0,018	59,1%
Креатинин до	1,007 (0,997–1,017)	0,184	–
Симультанная операция	1,82 (0,62–5,33)	0,272	–
Объём кровопотери, мл	1,001 (1,000–1,002)	0,011	63,6%
Время операции, мин	1,004 (1,001–1,006)	0,009	64,2%
Уровень калия до операции	0,94 (0,52–1,71)	0,850	–
Женский пол	0,48 (0,24–0,98)	0,044	58,3%
Курение	2,68 (1,31–5,45)	0,007	60,4%

Таблица 3 – Множественная логистическая регрессия с факторами, показавшими статистическую значимость

<i>Показатель</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>
Индекс коморбидности Чарлсон	1,23 (1,003–1,50)	0,046
R.E.N.A.L. score	1,58 (1,12–2,22)	0,009
Единственная почка	3,13 (1,06–9,24)	0,038
Предшествующая компрометация 2 и более ФР	3,19 (0,96–10,61)	0,059
Индекс массы тела	3,56 (1,32–9,61)	0,012
Время операции, часы	1,50 (1,18–1,91)	0,001
Женский пол	2,94 (1,20–7,24)	0,019
Тип ишемии	2,79 (1,64–4,77)	0,001

На основании результатов ретроспективного этапа исследования нами была создана ШФР развития ОПП, позволившая разделить пациентов с объёмными образованиями почек на группы и составить алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты (Таблица 4).

Таблица 4 – Оригинальная шкала факторов риска развития острого повреждения почек в послеоперационном периоде

<i>Показатель</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>p</i>	<i>Баллы по шкале</i>
Индекс коморбидности Чарлсон	1,23 (1,003–1,50)	0,046	0,5 балла за каждую единицу по Чарлсон выше минимального (2 балла ИКЧ – наличие ЗНО)
R.E.N.A.L. score	1,58 (1,12–2,22)	0,009	1 балл за каждую единицу по R.E.N.A.L. выше минимального (6 баллов по R.E.N.A.L. в рамках нашего исследования)
Единственная почка	3,13 (1,06–9,24)	0,038	2,5 балла
Предшествующая компрометация, 2 и более факторов риска	3,19 (0,96–10,61)	0,059	2,5 балла
Индекс массы тела выше нормального	3,56 (1,32–9,61)	0,012	3 балла
Время операции, часы	1,50 (1,18–1,91)	0,001	1 балл за каждый час выше минимального (3 часа в рамках нашего исследования)
Женский пол	2,94 (1,20–7,24)	0,019	2,5 балла

Баллы распределяли пропорционально увеличению риска, с округлением полученных значений. За 1 балл было принято увеличение риска в 1,5 раза.

В соответствии со ШФР мы выделили 3 группы пациентов: низкого (1–10 баллов ШФР), среднего (11–16) и высокого (17 и более) риска развития ОПП. На наш взгляд, ЭКРП целесообразна пациентам высокого и среднего риска развития ОПП, обусловленного преимущественно высокой сложностью планируемой резекции (R.E.N.A.L. 11–12). При риске развития ОПП, связанном в большей степени с высокой коморбидностью пациента (ИКЧ ≥ 8), в сочетании с низким риском интраоперационной кровопотери (при поверхностном ($\geq 50\%$ экзоорганно, без инвазии в собирательную систему почки) расположении и относительно небольших размерах (≤ 4 см в наибольшем измерении) новообразований, в том числе при многофокусном опухолевом поражении) более предпочтительна РП с zero-ишемией. При низком риске ОПП (относительно низкие показатели R.E.N.A.L. и ИКЧ) мы считаем более обоснованной РП с ТИП.

Перспективный этап. На проспективном этапе исследования была подтверждена эффективность и безопасность ранее разработанного алгоритма с применением стандартных маркеров ОПП. В целом, полученные данные были сопоставимы для пациентов всех трех групп (Таблица 5).

Таблица 5 – Стандартные лабораторные маркеры функции почек у пациентов ретроспективного этапа исследования до и в 1-е сутки после операции

Операции	Креатинин до операции, мкмоль/л, (Me (min–max))	Креатинин в 1-е сутки после операции, мкмоль/л, Me (min–max)	Калий до операции, ммоль/л, Me (min–max)	Калий в 1-е сутки после операции, ммоль/л, Me (min–max)
Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	93,0 (56–207)	117,0 (66–482)	4,00 (3,3–5,5)	4,10 (3,4–6,0)
Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 26)	102,5 (62,3–300,0)	137,0 (71,0–358,0)	4,05 (3,4–5,0)	4,25 (4,0–5,2)
Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)	116 (74–139)	134 (61–210)	4,00 (3,7–4,8)	4,10 (3,6–5,4)
p	0,18	0,41	0,64	0,33

При апробации нового алгоритма выбора противоишемической защиты при РП на проспективной группе пациентов получили следующие результаты: ОПП развилось у 3 (11,5%) из 26 пациентов подгруппы ЭКРП, 3 (7,7%) из 39 пациентов подгруппы РП с ТИП, 1 (9%) из 11 пациентов подгруппы РП с нулевой ишемией. Проведение гемодиализа потребовалось в 1 (2,6%) случае после РП с ТИП, 2 (7,7%) – после ЭКРП, 1 (9,0%) – после РП с нулевой ишемией. Эти данные значительно лучше полученных на ретроспективном этапе исследования, несмотря на сопоставимость ретро- и проспективной групп по степени сложности хирургических вмешательств.

Нами также проведен анализ чувствительности и специфичности уровня ранних маркеров ОПП в послеоперационном периоде. Полученные результаты отображены на Рисунке 2 и в Таблице 6: тенденция к диагностической значимости при изолированном применении выявлена у IL-18, в то время как возможность использования цистатина С и uL-FABP в нашей выборке не подтверждена (Рисунок 2, Таблица 6).

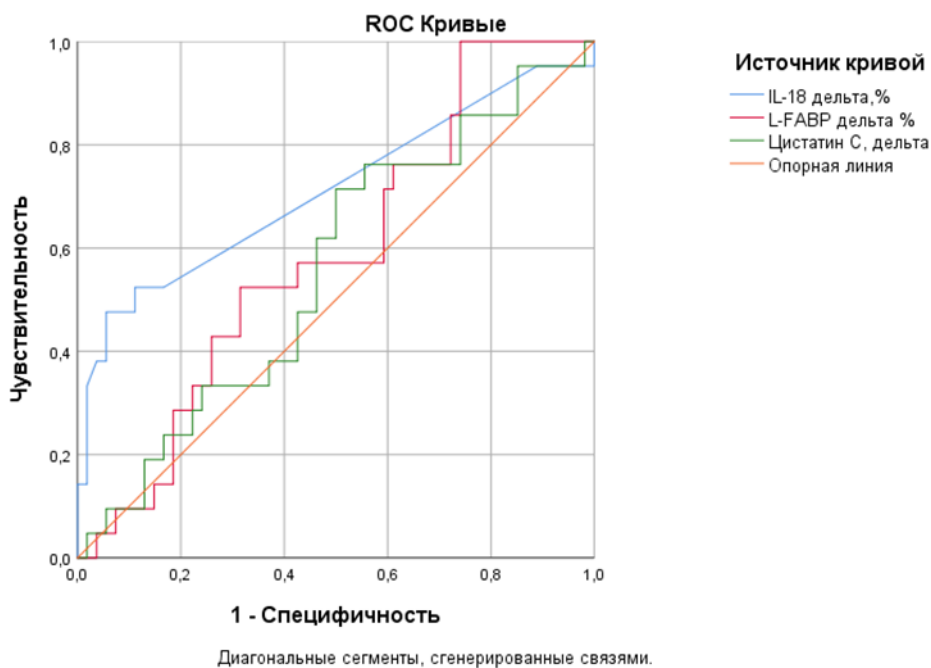


Рисунок 2 – Чувствительность и специфичность уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде

Таблица 6 – Чувствительность и специфичность уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде

<i>Площадь под кривой</i>				
Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95%-й ДИ
IL-18, дельта	0,711	0,075	0,005	0,564–0,857
uL-FABP, дельта	0,587	0,069	0,243	0,451–0,723
Цистатин С, дельта	0,557	0,073	0,443	0,415–0,700

При включении в анализ синхронного изменения уровня 2-го и 3-го маркеров выявили, что одновременное повышение IL-18 и uL-FABP (площадь под кривой 0,742; $p = 0,001$; 95%-й ДИ 0,614-0,869) обладает наибольшей диагностической ценностью, превышающей в том числе диагностическую ценность повышения уровня всех трех маркеров (площадь под кривой 0,735; $p = 0,002$; 95%-й ДИ 0,605–0,864) (Рисунок 3, Таблица 7).

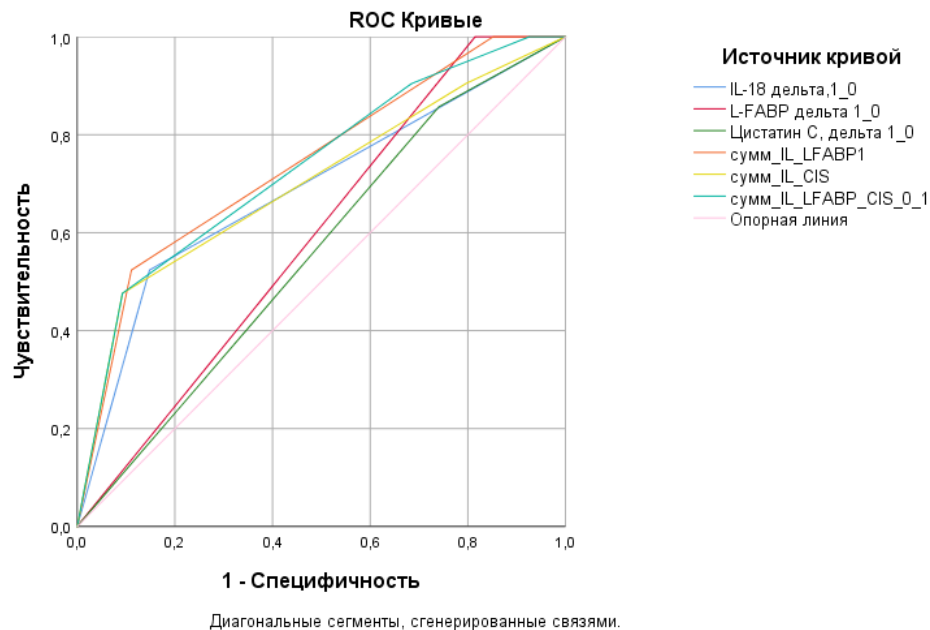


Рисунок 3 – Чувствительность и специфичность изменения уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде: в анализ включены варианты синхронного повышения уровня маркеров

Таблица 7 – Чувствительность и специфичность ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде: в анализ включены варианты синхронного повышения уровня маркеров

<i>Площадь под кривой</i>				
Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знч.)з)	Асимптотический 95%-й ДИ
IL-18, дельта	0,688	0,073	0,012	0,544–0,832
uL-FABP, дельта	0,593	0,068	0,215	0,459–0,726
Цистатин С, дельта	0,558	0,072	0,436	0,417–0,699
IL-18 и uLFABP, дельта	0,742	0,065	0,001	0,614–0,869
IL-18 и Цистатин С, дельта	0,702	0,073	0,007	0,559–0,844
IL-18, uLFABP и Цистатин С, дельта	0,735	0,066	0,002	0,605–0,864

Несмотря на то, что предикторная способность *исходного* уровня маркеров ОПП не была доказана, мы подтвердили наличие закономерности в *изменении уровня* ранних маркеров при развитии ОПП, определили ранние маркеры ОПП, обладающие наибольшей диагностической ценностью. Нельзя отрицать, что полученные результаты ограничены объёмом выборки, однако они могут быть использованы при выборе оптимального метода ранней диагностики ОПП после органосберегающего хирургического лечения по поводу объёмных образований почек, в том числе с применением фармакохолодовой противоишемической защиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационного исследования позволяют рекомендовать метод ЭКРП в условиях фармакохолодовой ишемии при крупных центрально расположенных новообразованиях почек, а также установить четкие показания к применению этой методики. С учетом роли факторов риска оптимизирован и применен на практике комплексный алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты при органосберегающем лечении больных с объёмными образованиями почек. Предложенный комплексный алгоритм позволяет значительно снизить частоту осложнений в послеоперационном периоде. Включение в диагностический алгоритм ранних маркеров ОПП позволяет диагностировать снижение функции оперированных почек до повышения уровня стандартных маркеров.

В настоящее время, в условиях активного развития миниинвазивной хирургии, экстракорпоральные операции применяются реже, однако сохраняют свою актуальность в исключительных случаях, в частности, при поражении единственной почки с опухолевым венозным тромбозом, когда вопрос об органосберегающем прецизионном лечении особенно принципиален.

Несмотря на большую техническую сложность, продолжительность и стоимость, экстракорпоральные операции в условиях фармакохолодовой ишемии являются более прецизионными и, в ряде случаев, функционально выгодными. Разработанная нами модель выбора доступа и способа противоишемической защиты при РП призвана унифицировать подход к тактике лечения крупных центрально расположенных объёмных образований почек. Эффективность модели подтверждена результатами проспективного этапа исследования.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития острого повреждения почек после обширных резекций при фармакохолодовой противоишемической защите (27,9%) значимо ниже, чем при тепловой ишемии (52,9%). Онкологические результаты экстракорпоральных резекций с фармакохолодовой ишемией сопоставимы с таковыми при резекциях с тепловой ишемией (3-летняя общая выживаемость 95% и 92% ($p = 0,903$), соответственно; 3-летняя выживаемость без прогрессирования – 95,8% и 89,3% ($p = 0,978$), соответственно).

2. Определены факторы, вносящие статистически значимый ($p < 0,05$) вклад в развитие острого повреждения почек при резекциях с тепловой и фармакохолодовой ишемией: индекс коморбидности Чарлсон > 2 , значение по шкале R.E.N.A.L. > 6 , поражение единственной почки, предшествующая травма/ хроническая болезнь почек, индекс массы тела ≥ 25 , время операции > 3 ч, женский пол.

3. Предложенный комплексный алгоритм значимо (на 26,5%) снижает частоту развития острого повреждения почек в послеоперационном периоде.

4. Наибольшей прогностической ценностью в определении функционального состояния оперированного органа у пациентов с объёмными образованиями почек после экстракорпоральной резекции с фармакохолодовой ишемией обладает повышение IL-18 (площадь под кривой 0,711; $p = 0,005$; 95%-й ДИ 0,564–0,857) и синхронное повышение IL-18 и uL-FABP (площадь под кривой 0,742; $p = 0,001$; 95%-й ДИ 0,614–0,869).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод фармакохолодовой противоишемической защиты может быть рекомендован к применению при резекциях почек, сопровождающихся длительной ишемией.

2. По результатам проведённого исследования выявлены наиболее значимые факторы риска развития острого повреждения почек при резекциях с различными типами противоишемической защиты: индекс коморбидности Чарлсон > 2, значение по шкале R.E.N.A.L. > 6, поражение единственной почки, предшествующая травма/ хроническая болезнь почек, индекс массы тела ≥ 25 , время операции > 3 ч, женский пол.

3. Пациентам с высоким и средним риском развития острого повреждения почек по данным шкалы факторов риска острого повреждения почек рекомендована экстракорпоральная резекция почки с фармакохолодовой ишемией. При среднем риске, связанном преимущественно с коморбидным состоянием пациента, при технической возможности, рекомендована резекция почки с нулевой ишемией. При низком риске более обоснована стандартная резекция с тепловой ишемией.

4. Включение в диагностический алгоритм ранних маркеров острого повреждения почек (IL-18 и uL-FABP) позволяет диагностировать снижение функции оперированного органа на ранних стадиях, до повышения уровня стандартных маркеров.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при её ишемии / И. В. Мирошкина, А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман, С. С. Пьяникин, А. Г. Аревин, Д. В. Калинин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 114–121 (ВАК)
2. Экстракорпоральная резекция почки в условиях фармако-холодовой ишемии при почечно-клеточном раке: история и современные проблемы / А. А. Грицкевич, И. В. Мирошкина, Т. П. Байтман, М. В. Морозова, Ю. А. Степанова, А. А. Теплов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 32–39 (ВАК)
3. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака / И. Г. Русаков, А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман, А. Н. Шипилова, С. В. Мишугин // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 136–145 (Scopus)
4. Extracorporeal Partial Nephrectomy with Orthotopic Autotransplantation under Pharmacologic Cold Ischaemia for Cancer of a Single Kidney: A Case Report / T. Baitman, I. Miroshkina, A. Gritskovich, A. Teplov, A. Zotikov, A. Kochetov, V. Demidova, A. Chupin, Y. Stepanova, W. Schima, G. Karmazanovsky // Case reports in oncology. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 1202–1208 (Scopus)
5. Опыт органосберегающего лечения почечно-клеточного рака единственной почки при опухолевой венозной инвазии: два клинических наблюдения / А. А. Грицкевич, А. В. Есипов, А. Г. Кочетов, Т. П. Байтман, А. А. Костин // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 12–21 (ВАК)
6. Метод экстракорпоральной резекции с ортотопической реплантацией почки в условиях фармакохолодовой ишемии при раке почки / И. В. Мирошкина, Т. П. Байтман, П. Жолболду, В. А. Оганян, А. А. Чевина, В. Ю. Рагузина, А. Д. Симонов, А. В. Чжао, А. А. Пранович // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 275–284 (ВАК)

7. Реконструкция почечных сосудов при экстракорпоральной резекции единственной почки / А. Е. Зотиков, А. А. Грицкевич, З. А. Адырхаев, Т. П. Байтман, И. В. Мирошкина, Ж. Полотбек // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 3, №15. – С. 295–301 (Scopus)
8. Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака / А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман, А. Ю. Попов, И. Г. Русаков, Н. А. Карельская, А. А. Чевина, П. Жолболду // Медицинский Совет. – 2022. – № 22. – С. 65–72 (Scopus)

Аннотация диссертации Байтман Татьяны Павловны «Хирургическое органосберегающее лечение пациентов с объёмными образованиями почек: факторы риска и профилактика функциональных осложнений»

В настоящее время не существует единой интра- и периоперационной тактики органосберегающего, сопряженного с длительной ишемией, хирургического лечения объёмных образований почек. В представленном диссертационном исследовании впервые выявлены значимые факторы риска и предикторы развития острого повреждения почек у пациентов после экстракорпоральных резекций почек с ортотопической реплантацией в условиях фармакохолодовой ишемии, проведена оценка их влияния на функциональные результаты, предложен комплексный алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты при резекциях почек, включающий экстракорпоральные резекции почек с ортотопической реплантацией в условиях фармакохолодовой ишемии, а также предложен способ ранней диагностики острого повреждения почек после резекций почек с различными видами противоишемической защиты.

Annotation of the dissertation by Tatiana Pavlovna Baitman «The nephron-sparing treatment of patients with renal tumours: the risk factors and prevention of functional complications»

Nowadays, there is no single intra- and perioperative tactics of the nephron-sparing surgical treatment for large, centrally located renal tumours. In the presented dissertation research, for the first time, significant risk factors and predictors of the development of acute kidney injury in patients after extracorporeal resections of kidneys with orthotopic replantation under the conditions of pharmaco-cold ischemia were identified, and their impact on functional results was assessed, an algorithm for choosing the operative approach and the method of anti-ischemic protection for kidney resections is proposed, including extracorporeal resections of the kidneys with orthotopic replantation under conditions of pharmaco-cold ischemia, and the method of early diagnosis of acute kidney injury after kidney resections with various types of anti-ischemic protection is proposed.