

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов  
имени Патриса Лумумбы»

*На правах рукописи*

**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

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Грицкевич Александр Анатольевич,**  
доктор медицинских наук

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1. Эпидемиология и социальная значимость почечно-клеточного рака .....	10
1.2. Современные методы лечения почечно-клеточного рака: роль хирургического метода .....	15
1.3. Роль органосберегающих методов в лечении почечно-клеточного рака.	16
1.4. Аутотрансплантации почек .....	21
1.5. Экстракорпоральная резекция по поводу новообразований почек .....	25
1.6. Острое повреждение почек: определение и актуальность.....	28
1.7. Острое повреждение почек: факторы риска.....	31
1.8. Острое повреждение почек, связанное с хирургическим вмешательством: патогенез .....	39
1.9. Виды противоишемической защиты при резекциях почек .....	42
1.10. Маркеры острого повреждения почек.....	44
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>48</b>
2.1. Дизайн исследования .....	48
2.2. Характеристика пациентов.....	50
2.3. Инструментальные методы диагностики .....	55
2.4. Лабораторные методы диагностики .....	56
2.5. Патоморфологические методы диагностики.....	57
2.6. Методы лечения .....	57
2.7. Методы интраоперационного мониторинга и оценка осложнений в послеоперационном периоде.....	63
2.8. Методы статистического исследования.....	64
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>65</b>
3.1. Ретроспективный этап исследования .....	65
3.1.1. Интраоперационные показатели .....	66
3.1.2. Функциональные результаты ретроспективного этапа исследования .....	69
3.1.3. Шкала факторов риска развития ОПП в послеоперационном периоде.....	70
3.1.4. Осложнения .....	74
3.1.5. Патоморфологические и онкологические результаты .....	77
3.1.6. Результаты ретроспективного этапа исследования: резюме .....	82
3.2. Проспективный этап исследования.....	83
3.2.1. Алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты.....	83
3.2.2. Характеристика группы проспективного исследования .....	84
3.2.3. Интраоперационные показатели .....	85
3.2.4. Функциональные результаты проспективного этапа исследования .....	87
3.2.5. Ранние маркеры острого повреждения почек .....	88

3.2.6. Осложнения .....	91
3.2.7. Клинические наблюдения .....	93
3.2.8. Результаты проспективного этапа исследования: резюме.....	108
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>109</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>112</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>114</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>116</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Проблема длительной интраоперационной ишемии с последующей реперфузией почки приобрела актуальность с развитием органосберегающих операций. Постепенно замещая облигатные нефрэктомии (НЭ), более сложные и продолжительные резекционные вмешательства принесли ряд новых осложнений, одним из которых стало острое повреждение почки (ОПП). Учитывая рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР), актуальность оптимизации и стандартизации органосберегающего лечения очевидна [26, 27].

Проблема органосберегающего лечения крупных центрально расположенных опухолей почки не решена окончательно и требует изучения с позиций персонализированной медицины. Новые методики хирургического лечения призваны максимально обезопасить оперируемую почку и способствовать быстрому восстановлению пациента в послеоперационном периоде.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» (далее – ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского») Минздрава России с этой целью модифицирована и внедрена в практику методика экстракорпоральной резекции почки (ЭКРП) с ортотопической аутотрансплантацией в условиях фармакохолодовой противоишемической защиты.

Одним из основных нерешенных вопросов обширных резекций почки остается выбор метода противоишемической защиты. Органосберегающая и, одновременно, онкологически радикальная резекция крупных центрально расположенных новообразований требует тщательного и точного выделения опухолевой ткани. Учитывая высокий уровень васкуляризации почки, подобные операции сложновыполнимы без временного прекращения кровоснабжения органа, что, в свою очередь, подразумевает временную ишемию почечной паренхимы.

Преимущества резекции почки (РП) в условиях ишемии оперируемого органа обусловлены возможностью идеальной визуализации, минимизации кровопотери, улучшения доступа к собирательной системе почки на фоне снижения ее тур-

гора, а также снижения риска развития кровотечений в послеоперационном периоде за счет усиления дополнительного гемостатического эффекта швов, наложенных на паренхиму почки в условиях ишемии.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время не существует единой интра- и периоперационной тактики органосберегающего, сопряженного с длительной ишемией, хирургического лечения заболеваний 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 РП с длительной ишемией.

Локальная гипотермия, снижение продолжительности или повышение селективности исключения почки из системного кровотока являются наиболее распространенными способами предотвращения последствий длительной ишемии. Описаны различные варианты органосберегающих операций на почке, в числе которых РП с посегментной, ишемией [40, 119, 236, 248, 267], различными методиками холодовой и фармакохолодовой ишемии [5, 165, 233, 261], а также РП без пережатия артерий [38, 51, 135].

Помимо интракорпоральных, разработаны экстракорпоральные варианты РП [30, 57, 234].

Продолжительность безопасной ишемии ограничена риском развития необратимых процессов в структуре собирательных канальцев [265].

Продолжается изучение биохимических [29, 60] и лучевых [251] методов диагностики ОПП. В ряде центров предпринимаются попытки разработки единой тактики органосберегающего лечения при обширных РП [29, 151].

**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 объемными 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 объемными образованиями почек при резекциях с различными видами ишемии.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования заключается в следующем:

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

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

Предложен способ ранней диагностики острого повреждения почек после их резекции 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.

### **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, объем кровопотери являются факторами риска развития острого повреждения почек после органосберегающего хирургического лечения объемных 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 пациентов с объемными образованиями почек после резекций почек с различными видами противоишемической защиты.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Статистический анализ лежит в основе достоверности и объективности сделанных заключений.

Результаты исследования представлены на всероссийских и международных конференциях:

1) XIX Конгресс РОУ, 19–21.09.2019, Ростов-на-Дону. Экстракорпоральная резекция единственной почки с ортотопической реплантацией сосудов в условиях фармако-холодовой 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 pharmacocold 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 pharmacocold 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 ПКР. 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 эндоурологии 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 им. Патриса Лумумбы».

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.

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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология и социальная значимость почечно-клеточного рака

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает одну из ведущих позиций по распространенности среди злокачественных новообразований (ЗНО) мочеполовой системы у взрослых, составляя 2,2% от всех впервые выявленных в 2020 г. опухолей [133]. По результатам исследований Международного агентства по изучению рака (МАИР) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году в мире выявлено 431 288 новых случаев ПКР [133]. При этом наибольшую долю среди пациентов с впервые выявленным ПКР, 36,3%, составляют жители Азии, 32,1% – европейцы, 17,8% – пациенты из Северной Америки [133]. Стандартизированный показатель заболеваемости ПКР на 100 000 населения в мире в 2020 г. составил 4,9. Наиболее высокие стандартизированные показатели заболеваемости ПКР, более 14 на 100 000 населения, выявлены в Литве (14,5 на 100 000), Чехии (14,4), Уругвае (14,3). Наименьшие показатели заболеваемости (менее 2,2 на 100 000) определены на островах Тихого океана и в Африке [5, 133].

ПКР более характерен для мужчин, соотношение заболеваемости мужчин и женщин составляет, соответственно, 1,7:1. По данным мировой статистики, в 2020 г. ПКР занял в структуре онкологической заболеваемости 11-е место у мужчин и 15-е – у женщин [5, 133].

В России в 2020 году ПКР оказался на десятом месте в структуре онкологической заболеваемости обоих полов: 11 922 новых случая (3,8%) объемных образований почек. При этом доля ПКР среди впервые выявленных ЗНО у мужского населения РФ всех возрастных групп составила 4,7% (8-я позиция среди наиболее распространенных локализаций ЗНО у мужчин). Стандартизированный показатель заболеваемости, в течение последних 4 лет стабильно достигавший 10, в 2020 г. составил 8,7 на 100 000 населения, что, вероятно, связано с эпидемиологической обстановкой и снижением доступности профильной медицинской помощи и обращаемости населения за онкологической помощью в течение этого года [9, 10, 20, 21].

Важно отметить, что в России ПКР входит в десятку наиболее часто встречающихся ЗНО у заболевших обоих полов в возрасте до 59 лет, являясь четвертым по частоте встречаемости (7,0%) среди ЗНО у мужчин трудоспособного возраста (30–59 лет). Средний возраст пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО почки в России в 2020 г. составил 62,4 года (61,2 у мужчин и 64,0 у женщин) [20, 21].

Заболеваемость ПКР в мире возрастает примерно на 4% в год в течение последних десятилетий в различных возрастных группах [12, 24, 34, 59, 258, 295]. Во многом это связано с совершенствованием и повсеместным внедрением в практическое здравоохранение современных методов диагностики, хотя нельзя отрицать и истинный прирост числа пациентов [2, 12]. Если в 1970 году инцидентально обнаруживали не более 10% ПКР, то в настоящее время – свыше 25% [12, 34]. До 80% новообразований почек, диаметр которых составлял 1,5–3 см, были обнаружены при скрининговых обследованиях с помощью ультразвуковых методов диагностики [5, 32]. Оптимизация профилактических обследований и усовершенствование методов ранней диагностики объемных образований почки способствует выявлению ЗНО данной локализации на начальных стадиях и, соответственно, повышению выживаемости после лечения [11, 12, 19, 74, 271].

По данным МАИР, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 179 368 смертей, связанных с ЗНО почки. Таким образом, новообразования почки заняли 15-е место среди причин смерти, ассоциированных с онкологическими заболеваниями, стандартизированный показатель смертности от ПКР в мире в 2020 г. достиг 1,8 на 100 000 населения [133]. Наиболее высокие стандартизированные показатели смертности от ЗНО почек, более 4 на 100 000 населения, отмечены в Словакии (4,7 на 100 000), Уругвае (4,4), Чехии (4,3), Латвии (4,3), Литве (4,2), Эстонии (4,1). В 2020 г. Россия заняла 10-е место в мире по уровню смертности мужчин от ПКР: 5,8 на 100 000 населения (2,5 на 100 000 населения в мире, 7,4 – наиболее высокий показатель мужской смертности, ассоциированной с ПКР, в Словакии) [133]. Смертность от ПКР, по данным национального канцер-регистра, составила в 2020 г. 2,99 на 100 000 населения. В нашей стране в последние годы отмечается постепенное

снижение этого показателя: среднегодовой темп изменения достигает минус 1,95%, изменение – минус 17,62% [20, 21].

Отсутствие выраженной симптоматики характерно для ПКР, в связи с чем более 50% случаев ПКР протекает бессимптомно и выявляется при обследовании, не связанном с подозрением на новообразование почек [21, 37]. Классическая триада Робсона, включающая макрогематурию, болевой синдром и пальпируемое объемное образование, в настоящее время встречается все реже, однако все же имеет место в практике и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Характерная клиническая картина имеет место, как правило, при распространенном онкологическом процессе. Боль и гематурия отмечаются наиболее часто. Боли, как правило, в поясничной области, реже – в животе, связаны с инвазией или компрессией окружающих структур, также могут быть вызваны окклюзией мочеточников сгустками крови с развитием почечной колики или формированием забрюшинной гематомы при разрыве опухоли [23]. Гематурия чаще всего тотальная, безболевая, характеризуется отхождением сгустков червеобразной формы. Пальпируемая опухоль до сих пор остается первым симптомом ПКР на момент установления диагноза в 12–15% случаев. Варикоцеле, обусловленное смещением почки с перегибом яичковой вены или сдавлением яичковой вены опухолью, выявляют у 3,3% больных [48]. Артериальная гипертензия, отмечается в 15% случаев ЗНО почек, синдром сдавления нижней полой вены (НПВ) развивается у 50% больных при опухолевом тромбозе НПВ или при компрессии НПВ опухолью и увеличенными лимфатическими узлами [48, 138, 147, 229].

В связи с длительным бессимптомным течением у 25–30% пациентов с впервые выявленным ПКР обнаруживают отдаленное метастазирование, а у двух третей пациентов с впервые выявленным метастатическим ПКР (мПКР) – множественное метастазирование [37, 53, 263]. Чаще отдаленные метастазы локализуются в лёгких (45–60%), костях (30–40%), отдалённых лимфатических узлах (20–30%), печени (20–30%), надпочечниках (8–10%), головном мозге (5–10%) [37, 53, 80]. Редкими локализациями отдаленного метастазирования являются поджелудочная железа,

щитовидная железа, кожа, параорбитальная клетчатка, мочевого пузыря, околоушная слюнная железа, мозжечок, нерегиональные для ПКР лимфатические узлы (например, подмышечные, подвздошные) [37, 50, 90, 241, 274, 277].

К моменту постановки диагноза мПКР у 10–16% пациентов имеет место опухоль венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы, примерно в 30% случаев имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли [6, 7, 37, 196]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) больных ПКР достигает 75%: 90–92% при локализованном раке, 10–13% – при диссеминированных формах [1, 19, 34, 74, 107, 226, 247, 271].

Медиана выживаемости у больных с метастатическим ПКР составляет 40,8 месяцев при сочетании метастазэктомии и системной терапии и не более 14,4 месяцев при естественном течении заболевания [98, 220].

До появления таргетной и специфической иммунотерапии ПКР пятилетняя ОВ пациентов с генерализованным неопластическим процессом составляла около 12% [37, 243]. Продолжительность жизни при метастатической болезни в большей мере связана с прогностической группой пациента. В среднем ОВ варьирует от 57 месяцев у пациентов благоприятного и промежуточного прогноза по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) до 19 месяцев при неблагоприятном прогнозе [277]. Описаны единичные случаи более длительной ОВ при мПКР – до 156 месяцев [274].

По данным многоцентрового исследования Dabestani S. и соавт., 5-летняя кумулятивная частота рецидивов локализованного светлоклеточного ПКР после хирургического лечения варьирует от 7,2 до 61,6%, а продолжительность безрецидивного периода составляет от 12,5 до 43,7 месяцев в зависимости от совокупности факторов риска [97, 193].

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составляет 51–91% [211, 232].

В настоящее время предложено несколько прогностических шкал онкологических результатов хирургического лечения ЗНО почек (Таблица 1.1.) [120, 163, 182, 183, 198, 255, 296].

Модели SSIGN, В. С. Leibovich и М. Sorbellini разработаны только для оценки результатов лечения светлоклеточного ПКР (сПКР), в то время как М. W. Kattan, UISS и Р. I. Karakiewicz могут быть применены и для других гистологических типов: папиллярного и хромофобного ПКР. В соответствии с современными концепциями, прогностически значимыми признаны следующие факторы: стадия опухолевого роста, степень дифференцировки, наличие участков некроза, сосудистая инвазия, в том числе инвазия в сегментарные сосуды, саркоматоидный компонент, инвазия в паранефрий или синус почки, вторичное поражение регионарных лимфатических узлов, положительный край резекции [185, 201].

**Таблица 1.1** – Прогностические модели онкологических результатов хирургического лечения злокачественных новообразований почек [199, модифицированная версия]

<i>Модель</i>	<i>Показатель</i>	<i>C-index</i>	<i>Оцениваемые прогностические факторы</i>
М. W. Kattan, 2001	выживаемость без прогрессирования	0,74	Симптомы, гистологический тип, размер и глубина инвазии опухоли
UISS, 2001	общая выживаемость	не определен	Стадия по TNM, 1997 г., степень дифференцировки, статус ECOG
SSIGN, 2002	онокоспецифическая выживаемость	0,84	Стадия по TNM, 1997 г., размер опухоли, степень дифференцировки, участки некроза
В. С. Leibovich, 2003	выживаемость без метастазирования	0,819	Стадия, размер опухоли, степень дифференцировки, участки некроза, поражение регионарных лимфатических узлов
М. Sorbellini, 2005	выживаемость без прогрессирования	0,82	Размер опухоли, рТ по TNM, 2002 г., степень дифференцировки, участки некроза, сосудистая инвазия, симптомы
Р. I. Karakiewicz, 2009	онокоспецифическая выживаемость	не определен	Возраст, пол, симптомы, размер опухоли, рТ по TNM, 2006 г., отдаленные метастазы
В. С. Leibovich, 2018	выживаемость без прогрессирования	0,83	Симптомы, степень дифференцировки по ВОЗ/ISUP, 2016 г., участки некроза, саркоматоидная дифференцировка, размер опухоли, инвазия в паранефрий или синус почки, уровень опухолевого тромбоза, метастазы в регионарные лимфатические узлы
К. Е. Matilla, 2021	выживаемость без метастазирования	0,85	Размер опухоли, степень дифференцировки, сосудистая инвазия

Таким образом, несмотря на активное развитие методов лечения и относительно благоприятное течение ПКР, особенно локализованных его форм, можно говорить о том, что это заболевание обладает достаточно высоким метастатическим потенциалом, а его течение всё ещё не вполне предсказуемо.

## 1.2 Современные методы лечения почечно-клеточного рака: роль хирургического метода

Преимущественным методом лечения локализованного ПКР выступает хирургическое, а при распространенных формах применяют таргетную и иммунотерапию. В качестве альтернативы хирургическому лечению используют аблативные методики и динамическое наблюдение у пациентов с «малыми» опухолями почки и высоким операционным риском [189].

Злокачественные опухоли почки благодаря гену множественной лекарственной устойчивости MDR1 и гиперэкспрессии фактора BCL-2 не чувствительны к химио- и гормональной терапии – ответ на неё не превышает 5% [189, 287].

ПКР относят к радиорезистентным опухолям, поэтому лучевую терапию применяют в качестве паллиативной для купирования болевого синдрома и улучшения качества жизни пациентов с нерезектабельными метастазами в головном мозге или костях, не отвечающими на иные консервативные методы лечения [36, 189]. Эффективность стереотаксической терапии при мПКР в настоящее время изучается [16, 36, 189].

Эффективность хирургического лечения при локализованном ПКР делает его методом выбора. Выбор объема операции – нефрэктомия (НЭ) или органосберегающая резекция почки (РП) – зависит от стадии онкологического процесса, размера и локализации опухоли, возраста и коморбидности пациента. Органосберегающие операции особенно актуальны пациентам с единственной и единственной функционирующей почкой для предотвращения ренопривного состояния [14, 189].

Определённое место занимает хирургическое лечение и у пациентов с мПКР: для уменьшения объема опухоли перед системной терапией выполняют НЭ (циторедуктивная НЭ); паллиативную НЭ выполняют для контроля местных симптомов первичной опухоли; к метастазэктомии прибегают при единичных метастатических очагах [37, 189].

Паллиативную НЭ более 20 лет рассматривали в качестве «золотого стандарта» лечения мПКР, но с появлением эффективной системной терапии целесооб-

разность НЭ становится всё более controверсионна. Учитывая, что таргетная и иммунологическая терапия существенно увеличивают выживаемость больных распространенным ПКР, то и вместо «паллиативной» уместнее использовать термин «циторедуктивная» НЭ. Кроме того, после удаления первичного очага сообщают о спонтанном регрессе метастатической болезни, но подобные случаи редки [112]. В эпоху системной неспецифической иммунотерапии интерферонами немедленная паллиативная НЭ, безусловно, имела преимущества, доказанные в рандомизированных контролируемых исследованиях Southwest Oncology Group (SWOG) и European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [116, 207]. В настоящее время, в эпоху иммуно- и таргетной терапии, роль циторедуктивной НЭ не вполне установлена.

### **1.3 Роль органосберегающих методов в лечении почечно-клеточного рака**

В настоящее время приоритет отдается органосберегающему лечению ПКР. В соответствии с современными клиническими руководствами, РП рекомендована пациентам с cT1-T2N0M0 стадиями ПКР. Стадия ПКР cT3N0M0, при технической возможности, также является показанием к РП в рекомендациях Европейской и Американской ассоциаций урологов, однако не входит в стандарты лечения в России [33, 169, 189]. Абсолютным показанием к резекционному вмешательству является опухолевое поражение единственной почки, относительными – двустороннее опухолевое поражение, наследственные формы новообразований почек, хроническая болезнь почек (ХБП) и хронические заболевания, характеризующиеся высоким риском развития ХБП [33, 169, 189].

Доказано, что у пациентов, перенесших радикальную НЭ, имеет место значимое ухудшение почечной функции [103, 104]. Бережное сохранение паренхимы почки при её резекции также значимо влияет на сохранность выделительной функции и в целом прогноз и качество жизни пациента, что подтверждает целесообразность органосохраняющего принципа [17, 103, 104]. Так, по данным Thompson



Р. Н. и соавт., каждые 5% сохраненного объема паренхимы почки снижают риск развития терминальной хронической болезни почек на 17% [222, 267].

Объем функционирующей паренхимы продолжает постепенно снижаться в отдаленном послеоперационном периоде, что, помимо первичной операционной травмы, вероятно, обусловлено гиперфльтрацией, компенсаторно развивающейся в клубочках нефронов оперированной почки. Гиперфльтрация ведет к механическому повреждению гломерулярного эндотелия, прогрессированию нефросклероза и увеличению участков атрофии в паренхиме почки [222]. Funahashi Y. с соавт. показали, что через 6 месяцев после резекции функциональный объем оперированной почки уменьшался в среднем на 12,6% (со 149,8 мл до 127,7 мл) от исходного, в то время как функциональный объем контрлатеральной почки увеличивался примерно на 9,6% (со 145,6 мл до 159,2 мл) [121]. На протяжении первого года после операции, по данным коллективов Jeon H. G. с соавт. и Mir M. C. с соавт., функциональный объем оперированной почки уменьшался на 17,0–20,6%, а контрлатеральной – возрастал на 5,0–10,9% [157, 209]. По результатам исследования Onishi K. с соавт., степень снижения объема паренхимы коррелирует со степенью снижения функции резецированной почки [222].

Принято считать, что первые органосберегающие хирургические вмешательства на почках были проведены в конце XIX века: в 1884 году S. Wells впервые провел РП по поводу объемного образования, удалив таким образом фибролипому [282], а в 1890 году V. Czerny выполнил первую задокументированную органосберегающую операцию по поводу ЗНО почки [96]. В 1950 году V. Vermooten создал первую публикацию, в которой были предложены показания для подобных хирургических вмешательств [273]. Тем не менее, длительное время из соображений онкологической радикальности НЭ оставалась «золотым стандартом» лечения ПКР [42, 273]. Вопреки многочисленным попыткам сопоставить результаты НЭ и РП, вопрос выбора объема операции долго оставался нерешенным.

Одну из первых попыток сравнить результаты РП предприняли в 1990 г. исследователи из Кливленда под руководством K. W. Angermeier. Ими проанализи-

рованы результаты органосохраняющих операций у 10 пациентов с ПКР, осложненным сосудистой инвазией. Показания к РП были абсолютные: у 6 пациентов – билатеральное опухолевое поражение, у 4 – опухоль единственной почки. Во всех наблюдениях новообразования носили локализованный характер и удалены в пределах здоровых тканей. Но важно отметить, что в 4 случаях обнаружена микроскопическая венозная инвазия, в 6 – опухоль достигала притоков или основного ствола почечной вены, в 3 – выявлена инвазия опухоли в паранефральную клетчатку. Прогрессирование рака стало причиной смерти 4 больных в среднем через 35,5 мес. У большинства (3 из 4) возник локальный рецидив ПКР. У 5 пациентов при наблюдении от 5 до 88 мес. (в среднем 28,4 мес.) не зарегистрировали прогрессирования заболевания. Исследователи пришли к выводу, что органосохраняющая операция технически возможна у пациентов с венозным распространением опухоли, но риск рецидива у них высок [14, 15, 62].

В отличие от НЭ, РП сохраняет функцию почки, тем самым снижая риск сердечно-сосудистых и метаболических осложнений и, следовательно, обеспечивая бóльшую выживаемость [14, 174]. Подтверждение онкологической безопасности и протективного воздействия объёма сохраненной почечной паренхимы на выделительную функцию позволило расширить показания к органосберегающим операциям. РП вошли в стандарты лечения Американской (AUA) и Европейской (EAU) ассоциаций урологов при ПКР стадии T1a в 2009 г. [92]. В настоящее время нефронсберегающие вмешательства при новообразованиях, превышающих по распространенности стадию T1 и даже T2, становятся всё более частыми. По данным разных авторов, с 80-х годов прошлого века по настоящее время доля РП возросла в среднем с 12% до 73% [14, 41, 117].

Сравнивая результаты радикальных НЭ и РП при онкологических процессах на стадии T1b и T2, Mir M. C. и соавт. в метаанализе 21 исследования заключили, что для РП кровопотеря и частота послеоперационных осложнений выше, однако почечная функция в послеоперационном периоде лучше: скорость клубочковой фильтрации (СКФ) значимо выше, риск развития ХБП ниже [208]. Риск рецидива

опухоли и смертность (общая и онкоспецифическая) после РП также ниже. Значимых различий в длительности операции и частоте послеоперационной госпитализации не выявлено. После исключения из анализа пациентов с размером опухоли менее 7 см результаты сравнения НЭ и РП по указанным параметрам в целом оказались такими же, однако не выявлено преимуществ РП относительно уровня неспецифической смертности [14, 208].

При определении тактики лечения новообразований почек необходимо учитывать риск развития метакронного злокачественного процесса, а также функциональное состояние контрлатерального органа. Многофокусные новообразования могут быть синхронными или метакронными, поражать как ипсилатеральную, так и контрлатеральную почку. Многофокусные опухоли почек встречаются относительно редко: 0,8–5,4% всех случаев объемных образований почек [261, 276]. Синхронное одностороннее многофокусное поражение почек встречается примерно в 7 % случаев, двустороннее – в 11% случаев [235]. Метакронный билатеральный ПКР выявляется примерно у 5% пациентов [75]. Очевидно, что риск опухолевого поражения контрлатеральной почки значительно повышает интерес к органосберегающему лечению. При этом, по данным Wiklund F. с соавт., двустороннее поражение определяется чаще у молодых пациентов [276, 284]. В исследовании Syed J.S. с соавт. продемонстрировано увеличение частоты встречаемости двустороннего мультифокального опухолевого поражения почек при более длительном наблюдении больных ПКР [261, 276].

Sengupta S. и соавт. в 2005 г. проанализировали результаты лечения в клинике Mayo 13 пациентов с опухолью единственной почки в стадии pT3b. РП успешно выполнены 7 (53,8%) пациентам, 1 (7,7%) пациент умер во время операции от тромбоэмболии легочной артерии. Остальным 5 (38,4%) произведена НЭ, из них двоим (15%) первоначально выполнена РП. Причинами последующей НЭ стали кровотечения, большие размеры и центральное расположение образования, а также малые размеры остаточной части органа и инвазия опухоли в венозную стенку [14, 242].

Shchukin D. V. и соавт., проведя когортное исследование, проанализировали показатели выживаемости пациентов с обширной опухолью почки, а также пациентов с опухолевым тромбом. I группе пациентов ( $n = 19$ ) проведена РП с тромбэктомией, а второй ( $n = 53$ ) – НЭ с тромбэктомией. Прогрессирование рака отмечено у 3 (15,8%) пациентов I группы и у 34 (64,2%) – II группы. В I группе выявлены только отдаленные метастазы, локальные рецидивы в остаточной почке отсутствовали. Эти рецидивы не были изолированы и сочетались с отдаленными метастазами. Пятилетняя выживаемость оказалась значительно выше у пациентов после РП: как ОВ (89,5% против 47,2%,  $p < 0,042$ ), так и ВБП (84,2% против 35,8%,  $p < 0,046$ ). Авторы заключили, что РП применима некоторым пациентам с опухолевым тромбом в сегментарных венах почки. Тем не менее онкологическая эффективность и безопасность данного типа операции нуждается в дальнейшем изучении [244].

Deng W. и соавт. в 2018–2019 гг. проведен метаанализ исследований, сравнивающих результаты РП и радикальных НЭ при крупных ( $\geq 7$  см) объемных образованиях почек. В работу вошли 13 ретроспективных исследований, включавших 2906 пациентов (резекции выполнены в 1172 случаях, НЭ – 1734). Выявлена достоверно более высокая ОВ в группе органосберегающего лечения (ОШ 0,76;  $p = 0,001$ ), при этом не отмечено значимых различий в онкоспецифической выживаемости (ОСВ) (ОШ 0,91;  $p = 0,51$ ). Снижение СКФ было значимо менее выражено в группе органосберегающего (разница средних 11,59;  $p < 0,001$ ). Резекции характеризовались достоверно большим временем операции и кровопотерей (разница средних: 65,33 мин,  $p < 0,001$  и 97,83 мл,  $p < 0,001$ , соответственно). Резекции также отличались большей частотой хирургических осложнений, как низкой, так и высокой степени тяжести (ОШ 1,59;  $p = 0,01$  и ОШ 7,35;  $p < 0,001$ , соответственно) [104].

По данным одноцентрового ретроспективного исследования Vilaseca A. и соавт. (2019), включавшего 297 больных ПКР стадии T2 и выше, при диаметре новообразований 7–12 см выраженное снижения СКФ после НЭ несет большую опасность для пациентов, чем хирургические осложнения после РП [275].

В исследовании Deng H. и соавт. (2021) рассмотрены 12 публикаций, включавших 14 152 пациентов, проходивших хирургическое лечение ПКР стадии Т3а. Продемонстрировано преимущество резекций в сохранении функции почек: более высокие значения СКФ после операции (разница средних показателей СКФ = 12,48 мл/мин; 95%-й ДИ 10,28–14,67;  $p < 0,00001$ ) и более низкий уровень креатинина (разница средних показателей = 0,31 мг/дл; 95%-й ДИ от минус 0,40 до минус 0,21;  $p < 0,00001$ ). Не подтверждена значимая разница РП и НЭ по продолжительности операций, объему кровопотери, частоте развития осложнений, ВБП, ОСВ, ОВ. Полученные результаты позволили авторам предположить, что при ПКР стадии Т3а резекции являются более предпочтительным вариантом лечения [103].

#### **1.4 Аутотрансплантации почек**

Основными показаниями для аутотрансплантации почек выступают заболевания почечных артерий (22,7%), заболевания мочеточников (17,0%) и злокачественные новообразования почек (14,9%) [13]. Аутотрансплантация почек характеризуются низкой смертностью в послеоперационном периоде (1,3%), однако частота развития осложнений, по данным литературы, достигает 46,2%. Наиболее частым послеоперационным осложнением аутотрансплантаций почек является кровотечение, на долю которого приходится 9,7% [54, 210]. Аутотрансплантация, как правило, травматична для оперируемой почки: острое снижение функции трансплантата отмечено в 3,6–10,7% случаев [56, 210]. Доказано, что у строго отобранной когорты пациентов аутотрансплантация значительно снижает риск острого повреждения почек (ОПП) и потребность в проведении гемодиализа после операции [111]. Удовлетворительную функцию почки удается сохранить в 88–95% случаев [240]. В настоящее время аутотрансплантации почек являются достаточно редким вмешательством. Так, выборка клинического центра Оксфордского университета, одна из наиболее крупных, представлена 50 пациентами, прошедшими лечение в 2005–2020 гг., из них в 37 случаях операции выполнены по поводу опухолей почек [278].

Первые аутотрансплантации почек были выполнены E. Ullman в 1902 г. в эксперименте на козах и собаках. Трансплантаты располагали на шее, сосуды соединяли с помощью магниевых трубок, канюль Пайра [14, 215]. Тогда же A. Carrel повторил данную операцию, применив ранее разработанную им методику сосудистого анастомоза [83], а в 1906 г. совместно с C. C. Guthrie описал «метод заплаток» для анастомозов мелких сосудов почек [84]. В 1914 г. Е. Г. Черняховский провёл аутотрансплантацию почки в паховую область собаке [14, 47].

Первую в мире попытку трансплантации почки от человека человеку предпринял в 1933 г. Ю. Ю. Вороной, трансплантировав трупную почку 26-летней пациентке с острым повреждением почек токсической этиологии. Трансплантат оказался нежизнеспособным, что объясняют длительной (более 6 часов) предшествующей тепловой ишемией [8].

В 1951 г. R. A. Nabatoff с коллегами выполнили первую внутрибрюшную аутотрансплантацию почки собаке [214]. Первая аутотрансплантация почки человеку выполнена в 1961 г. R. Shakman и W. J. Dempster по поводу одностороннего стеноза почечной артерии, клинически проявлявшегося вазоренальной гипертензией. Операция осложнилась кровотечением из артериального анастомоза, однако почку удалось сохранить. Пациент умер через 6 мес. по причинам, не связанным непосредственно с нарушением почечной функции [164]. Первая аутотрансплантация почки человеку по поводу травмы мочеточника проведена J. D. Hardy в 1962 г.: она прошла без осложнений, и через 6 мес. функция оперированной почки оставалась удовлетворительной [145]. Все перечисленные выше операции были выполнены из латерального косо-абдоминального доступа, почку трансплантировали в подвздошную ямку, формируя анастомоз сосудов почки с наружными подвздошными сосудами [14, 129].

Ортотопическая реплантация была предложена Floresco N. с соавт. в 1905 г. [8, 50, 118]. Анализ результатов гомотрансплантации почки у собак в паховую область, на шею и в почечное ложе позволил сделать выбор в пользу ортотопической локализации как наиболее адекватной [152]. Первую ортотопическую гомотранс-

плантацию человеку выполнил в 1950 г. R. H. Lawler пациентке 44 лет с поликистозом почек. Послеоперационный период осложнился неполной обструкцией в области анастомоза мочеточника, вызванной периренальным абсцессом, что потребовало нефротомии и дренирования абсцесса. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии через 68 суток после первичной операции. Контрольное обследование через 10 месяцев после операции выявило не функционирующий трансплантат, в связи с чем выполнена НЭ. После удаления трансплантата пациентка прожила почти 5 лет, умерев от острой сердечной недостаточности [180].

Ортотопическая трансплантация почки с формированием спленоренального артериального, рено-ренального венозного и пиело-пиелического анастомозов стала возможна в 1978 г., благодаря новаторству испанского уролога J. M. Gil-Vernet, предложившего пояснично-забрюшинный доступ к селезеночным сосудам. В 1989 г. опубликованы результаты 139, в 2010 г. – 223 наблюдений ортотопических трансплантаций почек по методике J. M. Gil-Vernet [14, 58, 129, 213].

Вопрос выбора области реплантации не решен окончательно. Основным аргумент в пользу ортотопических реплантаций – они позволяют сохранить характер кровотока в почке, максимально приближенный к физиологическому. К тому же гетеротопическое положение менее предпочтительно ввиду более частого атеросклеротического поражения подвздошных артерий по сравнению с инфраренальным отделом аорты. К основным недостаткам ортотопической трансплантации, как правило, относят технические сложности, повышение риска интра- и послеоперационных осложнений, больший риск рецидива опухолевого процесса [14].

С 1972 по 2017 г. описаны 144 ортотопические реплантации почек. После 8 (5,6%) возникли окклюзии, после 7 (4,89%) операций, одна из которых завершилась летальным исходом, потребовалась НЭ. ОПП, регрессировавшее на фоне консервативной терапии, развилось у 9 (6,25%) пациентов [14].

В большинстве случаев приоритетным и менее травматичным является РП *in situ*. Экстракорпоральные хирургические вмешательства могут быть рассмотрены в качестве альтернативы, если органосохраняющие операции *in situ* технически

затруднены, например, при больших размерах опухоли, ее локализации в центральных отделах почки, интрапаренхиматозном росте, множественных очагах поражения. [14, 24, 213].

Первый наиболее крупный опыт экстракорпоральной хирургии почек с их последующей аутотрансплантацией, составивший 67 операции (1971–1979 гг.), принадлежал коллективу под руководством А. С. Novic и был описан в 1980 г. [218]. Во многом именно группой А. С. Novic впервые систематизирован начальный опыт подобных операций и детально разработаны их технические особенности. Авторы одними из первых обратили внимание на благоприятное влияние адекватной гидратации и опасность артериальной гипотензии в периоперационном периоде, а также подробно описали методику быстрого интраоперационного охлаждения почки введением в её сосуды охлажденных растворов и обкладыванием почки ледовой крошкой, предложили варианты сосудистых анастомозов. Хирургические вмешательства были выполнены по различным показаниям. В целом отдаленные результаты были удовлетворительны: в 2 случаях развился рестеноз мочеточника, обусловленный выраженным воспалением и фиброзом, у 1 пациента – ОПП с формированием ХБП, потребовавшая проведения гемодиализа, у 1 – мочевой затек, по поводу которого была выполнена нефростомия. Время наблюдения пациентов, прошедших экстракорпоральные РП (ЭКРП) по поводу ЗНО почек, составляло 10–48 месяцев, при этом ни в одном из 3 случаев к моменту написания статьи не было прогрессирования или летального исхода [218].

В 2000 г. Fabrizio M. D. с соавт. выполнили первую лапароскопическую НЭ с последующей аутотрансплантацией почки [113]. Лапароскопический доступ при заборе почки позволил значительно снизить частоту развития послеоперационных осложнений и травматичность операции в целом [102, 130, 269, 290].

Робот-ассистированная НЭ с последующей аутотрансплантацией почки, впервые выполненная Z. N. Gordon с коллегами в 2014 г., также показала благоприятные результаты в отношении выживаемости, сохранения функции почек и послеоперационных осложнений [136, 279]. Многоцентровые проспективные исследова-



ния подтвердили воспроизводимость и безопасность этой методики при выполнении в специализированных клинических центрах. В настоящее время выполнено не так много подобных операций, продолжается постепенное накопление опыта [77, 78, 162, 256].

### **1.5. Экстракорпоральная резекция по поводу новообразований почек**

Объемные образования почек в качестве показания к аутотрансплантации впервые были предложены в 1971 г. в клинике Кембриджа: R. Y. Calne успешно выполнил аутотрансплантацию единственной почки после её резекции *ex vivo* по поводу новообразования [82]. В 1975 г. R. F. Gittes и D.L. McCullough, впервые повторившие методику R. Y. Calne в США, предложили термин «bench surgery» – «хирургия на лабораторном столике» [131].

К главным достоинствам ЭКРП относят оптимальные условия визуализации и гемостаза, возможность прецизионной работы с максимальным сохранением паренхимы почки и реконструкцией её сосудистой сети. Эти преимущества делают ЭКРП весомой альтернативой стандартным РП при центрально расположенных, крупных, многофокусных опухолях, особенно у пациентов с единственной почкой [51, 56].

Технические трудности, спектр послеоперационных осложнений и, отчасти, повышение доступности гемодиализа способствовали снижению популярности методики к завершению XX – началу XXI века [246]. В частности, десятилетний опыт ЭКРП, выполненных в клинике Mayo, поставил под сомнение целесообразность дальнейшего применения подобных операций. Из 19 пациентов у 15,8% в раннем послеоперационном периоде развился тромбоз сосудов почки, повлёкший НЭ. У каждого пятого пациента в среднем через 35 мес. после операции зарегистрированы местные рецидивы, у 31,6% – системное прогрессирование в среднем через 38 мес. после операции. В итоге почечная функция была сохранена и отсутствовали рецидивы лишь у 6 (31,6%) пациентов, средняя продолжительность наблюдения всех участников исследования, перенесших ЭКРП без НЭ в раннем послеоперационном периоде, составила 24 месяца [14, 257].

Несмотря на сказанное, в единичных клинических центрах усовершенствование ЭКРП – модификация хирургической техники и показаний – продолжалось, что привело к улучшению результатов. В 1990 г., через 10 лет после публикации первого опыта, коллектив А. С. Novic доложил о результатах 108 аутотрансплантаций почек, выполненных в 1972–1988 гг. [213]. Выборка пациентов с ЗНО почек возросла до 14: у 9 (64,3%) из них выбор хирургического вмешательства был связан с двусторонним опухолевым поражением, у 5 (35,7%) – с солитарным характером пораженной почки. В 6 (42,8%) случаях неопластический процесс превышал по распространенности I стадию. У 5 (35,7%) больных в послеоперационном периоде развилось ОПП, ставшее основанием для проведения гемодиализа. У 3 (21,4%) из них функция восстановилась без потребности в проведении хронической заместительной почечной терапии, в 2 (14,3%) случаях сформировалась терминальная ХБП, ставшая причиной смерти в течение года после операции. Прогрессирование онкологического процесса имело место у 4 (28,6%) пациентов, и стало причиной их смерти через 2–7 лет (в среднем 3,8 лет) после операции. 1 (7,1%) пациент умер через 10 лет после операции по причинам, не связанным с онкологическим процессом: функция почек была удовлетворительной, признаков рецидива или прогрессирования ЗНО не было. Пятилетняя ОВ в группе пациентов А.С. Novic, которым была выполнена ЭКРП, составила 70% [217].

Одной из наиболее репрезентативных является выборка G. Mickisch с соавт., в 2007 г. представивших результаты 34 операций, выполненных одной хирургической бригадой в клинических центрах г. Роттердам, Нидерланды, 2001–2002 гг., и г. Бремен, Германия, 2002–2006 гг. Все опухоли были представлены ПКР, преимущественно светлоклеточного типа. Патоморфологическая стадия опухолей по классификации TNM соответствовала pT1-pT3a, pN0, M0. Аутотрансплантация была гетеротопической, в подвздошную ямку. Продолжительность операции составила 320–560 мин (в среднем 370 мин), объем кровопотери варьировал от 170 до 620 мл (в среднем 310 мл). Авторы описывали ЭКРП как «метод отчаяния» и «последний рубеж» в органосберегающем лечении сложных случаев ПКР, однако результаты

операций в представленной ими выборке были достаточно высоки. НЭ потребовалась в 1 (2,7 %) случае в связи с нарушением функции трансплантата; летальный исход имел место в 1 (2,7 %) случае, на пятые сутки после операции, и был связан с острым инфарктом миокарда; у 1 (2,7 %) пациента развилась ОПП, в связи с чем проводилась заместительная терапия функции почек. В отдаленном послеоперационном периоде выявлен 1 (2,7 %) случай местного рецидива и 1 (2,7 %) случай прогрессирования [14, 206].

Выборка Janssen M. W. W. с соавт. составила 12 пациентов, прошедших лечение по поводу ЗНО почек с высоким индексом сложности резекции с 1976 по 2013 гг. в клинике Саарского университета, Германия [156]. Среднее время операции составило 360 мин (диапазон 270–490 мин). Интраоперационно в 6 (50%) случаях возникли показания к гемотрансфузии. У 6 (50%) пациентов развились значимые послеоперационные осложнения (Clavien–Dindo > 2). В 2 (16,6%) случаях потребовался гемодиализ, а в 6 (50%) случаях – переливание крови в послеоперационном периоде. На момент выписки из стационара трансплантаты всех пациентов функционировали. Медиана пребывания в стационаре составила 29,5 суток (от 18 до 35 суток). В отдаленном послеоперационном периоде (медиана наблюдения 83,5±40,7 месяцев) умерло 6 (50%) пациентов. У 5 участников исследования зарегистрирован местный рецидив или отдаленные метастазы, из них 2 (17%) погибли в связи с прогрессированием неопластического процесса. Функция транспланта была удовлетворительной и позволяла не применять заместительную почечную терапию в 11 (92%) случаях. У 1 (8,3%) пациента через 105 месяцев после аутотрансплантации развилась терминальная почечная недостаточность, потребовавшая гемодиализа [156].

Опыт СЗГМУ им. И. И. Мечникова, описанный в работе Гончар И. С., является одним из наиболее крупных в нашей стране и представлен 12 ЭКРП [12, 22]. Операция выполнялась селективной группе пациентов с крупными (средний размер 5,4 см [3,7–7,9 см]) и/или центрально расположенными объемными образованиями почек, в 2 случаях имел место рак единственной почки, в 2 случаях – била-

теральное поражение. Всем пациентам выполняли гетеротопическую трансплантацию резецированной почки в подвздошную область. Продолжительность операций составила в среднем 284,2 мин. Длительность холодовой ишемии варьировала от 97 до 132 мин и в среднем составила 110,2 мин. Средний объем интраоперационной кровопотери – 750 мл, четырем пациентам (33,3%) потребовалась гемотрансфузия. Средняя длительность послеоперационного пребывания в стационаре –  $21,3 \pm 4,5$  суток.

Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (50,0%) пациентов. У 3 (25,0%) из них развилось ОПП, разрешившееся консервативным путем без применения гемодиализа в среднем на 5-е сутки после операции. 2 (16,7%) случая осложнились кровотечением из места резекции почки, потребовавшим релюботомии. В 1 (8,3%) случае сформировалась облитерация верхней трети мочеточника и уретеро-кутанный мочево́й свищ. За время наблюдения не выявлено рецидивов или прогрессирования ПКР, функциональное состояние резецированных почек и проходимость их сосудов были удовлетворительными. Пятилетняя ОВ составила 58,3% [12].

Публикации последних 10 лет, посвященные ЭКРП, представлены преимущественно единичными клиническими случаями и небольшими выборками [51, 66, 73, 290]. Авторы единогласно приходили к выводу, что подобные операции, обладая значительным потенциалом в повышении продолжительности и качества жизни пациентов, отличаются большей длительностью и травматичностью. Достижение благоприятных результатов ЭКРП требует большей подготовки хирургической бригады, а также всех специалистов, участвующих в лечебном процессе.

В настоящее время нет единых показаний к применению ЭКРП. Как правило, эти операции выполняют по облигатным показаниям (единственная почка, билатеральное опухолевое поражение), в качестве альтернативы НЭ.

### **1.6. Острое повреждение почек: определение и актуальность**

Согласно определению рабочей группы экспертов различных специальностей, объединившихся в изучении проблем ОПП – Acute Kidney Injury Network

(AKIN), ОПП – «быстрое, в течение 48 часов, снижение функции почек с нарастанием абсолютных значений креатинина сыворотки крови на 26,5 мкмоль/л или более, относительным повышением концентрации креатинина, равным или превышающим 50% (т. е. в 1,5 раза) по сравнению с исходным уровнем, либо документированная олигурия при диурезе менее 0,5 мл/ кг массы тела/ ч в течение 6 ч» [38, 41, 166].

Концепция ОПП была впервые предложена в сентябре 2004 г. на конгрессе ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) в Виченце (Италия). Тогда же была создана группа экспертов AKIN. Современное определение ОПП, внедренное в практику в 2012 году, было призвано акцентировать внимание на обратимости нарушения почечной функции [40, 166].

В соответствии с классификацией KDIGO (2012), выделяют 3 степени ОПП:

1) I степень – повышение креатинина сыворотки не менее чем на 0,3 мг/дл в течение 48 ч или в 1,5–1,9 раза по сравнению с исходным уровнем в течение 7 суток, темп диуреза < 0,5 мл/кг/ч за 6–12 часов;

2) II степень – повышение креатинина сыворотки в 2,0–2,9 раза по сравнению с исходным, темп диуреза < 0,5 мл/кг/ч за  $\geq 12$ –24 ч;

3) III степень – повышение креатинина в 3 раза от исходного, или до  $\geq 4,0$  мг/дл ( $\geq 353,6$  мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, темп диуреза меньше 0,3 мл/кг/ч за  $\geq 24$  ч или анурия в течение  $\geq 12$  ч [166].

По данным мировой статистики, ОПП развивается у 15–25% всех госпитализированных и до 50% пациентов отделений интенсивной терапии, что составляет около 13 миллионов пациентов ежегодно [151, 173]. В среднем ОПП диагностируют во время госпитализации у одного из трех детей и одного из пяти взрослых [52, 260]. ОПП связано с высокой заболеваемостью и смертностью [94, 178] и влияет на долгосрочные исходы, включая сердечно-сосудистые события и выживаемость [91, 212, 219, 221]. Уровень смертности, ассоциированной с ОПП, составляет 24% для взрослых и 14% у детей [173, 260]. Смертность, ассоциированная с ОПП, в целом достигает 23%, что примерно в 7 раз превышает смертность госпитализированных пациентов с нормальной функцией почек [169,

255]. При этом ОПП повышает риск смерти пациента как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [93, 173].

ОПП ассоциировано и с ростом затрат на лечение. По данным многоцентрового исследования от 2017 г., ОПП повышало стоимость госпитализации примерно на 1 800 долл. на одного пациента и увеличивало срок пребывания в стационаре в среднем на 3 суток. При потребности в гемодиализе стоимость госпитализации повышалась на 42 000 долл. и продолжительность – на 11 дней [251]. В 2019 г. общая стоимость госпитализации на одного пациента с ОПП варьировала от 29 700 долл. в кардиохирургических отделениях до 89 400 долл. в отделениях интенсивной терапии при развитии кардиогенного шока. При этом, если стоимость госпитализации пациента отделения сосудистой хирургии с впервые выявленным значимым нарушением функции почек составляла 9 100 долл., то для пациентов, перенесших обширное хирургическое вмешательство и получавших заместительную почечную терапию, этот показатель достигал 81 000 долл. [64, 101].

Связь развития ХБП с предшествующим ОПП, впервые описанная Lim P. с соавт. в 1969 г., также подтверждена многочисленными исследованиями [185]. Частота формирования ХБП после ОПП, во многом обусловленная прогрессированием нефросклероза, по данным разных авторов, достигает 20% [160]. Одной из наиболее примечательных работ за последние годы, посвященных отдаленным последствиям острого снижения почечной функции, является многоцентровое двустороннее исследование коллектива авторов из США и Канады, включавшее 769 пациентов с ОПП и 769 пациентов без такового, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии в период с декабря 2009 г. по февраль 2015 г., с последующим наблюдением до ноября 2018 г. Подтверждено, что ОПП ассоциируется с более высокой частотой возникновения ХБП (ОШ 3,98; 95%-й ДИ 2,51–6,31), прогрессирования ХБП (ОШ 2,37; 95%-й ДИ 1,28–4,39), развития сердечной недостаточности (ОШ 1,68; 95%-й ДИ 1,22–2,31) и смерти от различных причин (ОШ 1,78; 95%-й ДИ 1,24–2,56). При этом не удалось выявить связь ОПП с частотой атеросклеротических сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,95; 95%-й ДИ 0,70–1,28). Выявлено также значимое влияние скорости и степени восстановления функции

почек на отдаленный прогноз пациентов. Повышение скорости клубочковой фильтрации и отсутствие протеинурии через три месяца после выписки были ассоциированы с более благоприятным прогнозом: у таких пациентов корреляция ОПП с сердечной недостаточностью (ОШ 1,13; 95%-й ДИ 0,80–1,61) и смертью (ОШ 1,29; 95%-й ДИ 0,84–1,98) была значительно ниже [154].

ОПП представляет собой клинический синдром с различной этиологией, лечение которого, преимущественно, является консервативным, в основном поддерживающим, а оптимальным подходом остается профилактика [52].

### **1.7 Острое повреждение почек: факторы риска**

В настоящее время в литературе описан ряд факторов риска ОПП, подразделяемых на экологические, социально-экономические и культурные, ятрогенные, а также факторы, связанные с особенностями общего состояния и коморбидностью пациента.

К факторам, связанным с состоянием пациента, пациент-ассоциированным, относят гипотензию, гиповолемию, нарушение сердечного ритма, анемию, гипоксию, применение нефротоксичных препаратов, а также хронические заболевания почек, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, сахарный диабет, мочекаменная болезнь и сепсис. Среди более редких факторов риска – миоглобинурия и гемоглобинурия [177, 202]. К факторам риска ОПП также относят острые инфекционные заболевания, травмы высокой степени тяжести, пожилой и старческий возраст, ранее существовавшую ХБП, острую органную недостаточность, любые обширные хирургические вмешательства, воздействие нефротоксических препаратов и оппортунистических инфекций, противоопухолевую химиотерапию, состояние после трансплантации почки, аутоиммунные нарушения с быстро прогрессирующим поражением почек, гиперхолестеринемию, обструкцию мочевыводящих путей [191, 202].

В странах с высоким уровнем дохода ОПП обычно встречается в пожилом и старческом возрасте, выше значимость ятрогенных факторов, таких как продолжи-

тельное хирургическое вмешательство, кровотечение, септический шок или лекарственная токсичность. Напротив, при низком и среднем уровне дохода ОПП, как правило, имеет место у более молодых, ранее здоровых людей, при этом основными факторами риска являются отравление, сепсис, акушерские осложнения, инфекционные заболевания (в том числе ВИЧ-инфекция) [158, 165]. COVID-19 и постковидный синдром являются верифицированными факторами риска ОПП, сопоставимыми по значимости с продолжительными хирургическими вмешательствами и сепсисом, вне зависимости от уровня дохода в регионе проживания пациента [88].

Рассмотрим подробнее некоторые факторы риска, особенно значимые в когорте пациентов, проходящих лечение по поводу объемных образований почек.

### **Возрастные изменения**

Количество нефронов закладывается при внутриутробном развитии и постепенно снижается с возрастом, начиная примерно с 25 лет [104]. Таким образом, к 70 годам у здоровых людей, не подвергавшихся воздействию дополнительных факторов риска, функционирует примерно половина исходного количества нефронов. Однако, поскольку метаболическая активность также снижается с возрастом, у этих пациентов не развивается клинически значимая недостаточность функции почек [104]. Низкая обеспеченность нефронами при рождении или любая потеря нефронов, выходящая за рамки нормального старения, сокращает продолжительность жизни почек, следовательно, повышает риск развития почечной недостаточности [184, 238].

Особенно интересным в контексте ОПП в послеоперационном периоде представляется ретроспективное сравнительное исследование результатов хирургического лечения объемных образований почек у пациентов старшей возрастной категории, опубликованное в 2019 г. [209]. Изучены эффекты РП (613 наблюдений) и радикальных НЭ (также 613), проведенных в 2000–2016 гг. в 24 центрах Европы, Азии и США у пациентов старше 75 лет, проходивших лечение по поводу локализованных (сT1-сT2) форм объемных образований почек. Средняя продолжительность наблюдения составила 35 месяцев (13–63 месяцев). В группе пациентов, получивших органосберегающий вариант лечения, отмечалась более высокая частота



встречаемости осложнений (33% против 25%,  $p = 0,01$ ), однако степень снижения почечной функции после таких вмешательств была значимо ниже (17% против 39%;  $p < 0,01$ ). Важно заметить, что меньший объем вмешательств не оказывал негативного влияния на онкологические результаты: не отмечено его корреляции с общей смертностью (ОШ = 0,71;  $p = 0,56$ ) и смертностью от причин, не связанных с онкологическим заболеванием (ОШ = 0,74;  $p = 0,5$ ), а также отмечена его тенденция к благоприятному влиянию на ОСВ (ОШ = 0,19;  $p = 0,05$ ). Доказан протективный эффект органосберегающего лечения на функцию почек в отношении развития и усугубления ХБП (ОШ = 0,28;  $p < 0,01$ ) [209].

Полученные результаты позволили подтвердить целесообразность органосберегающего хирургического лечения ЗНО почек у особенно сложной ввиду полиморбидности и возрастной «хрупкости» группы пациентов. Это стратегически важно, учитывая результаты предшествующих исследований. В частности, ретроспективного многоцентрового анализа от 2014 г., продемонстрировавшего повышение смертности от причин, не связанных с онкологическим заболеванием, и у пациентов старше 70 и, в ещё большей мере, старше 80 лет [70], исследования от 2014 г., не подтвердившего преимуществ хирургического лечения перед нехирургическими методиками для пациентов старшей возрастной группы [258], а также исследования от 2017 г., в котором было выявлено значимое повышение частоты жизнеугрожающих осложнений у пожилых пациентов [171]. Тем не менее, в исследовании подтверждена сильная корреляция общей выживаемости с индексом коморбидности Чарлсон: повышение этого индекса на 1 единицу достоверно способствовало увеличению риска смерти в 1,8 раз [209].

### **Хронические заболевания почек**

Ранее существовавшая ХБП идентифицирована как фактор риска ОПП, связанный с повышенной смертностью, отчасти из-за повышенного риска терминальной стадии почечной недостаточности, связанной с ОПП [171, 253]. В частности, исследовательская группа из Китая подтвердила в 2018 г., что исходный уровень креатинина является независимым предиктором контраст-индуцированного ОПП

[286]. В ряде исследований проведено сравнение течения эпизода острого повреждения почек у пациентов с исходно нормальной и хронически измененной функцией почек. В большинстве из этих работ подтверждено негативное воздействие предшествующей ХБП на их функционирование после острого повреждения [137, 216], однако некоторые исследователи полагают, что исходные нарушения могут благоприятно влиять на адаптивные способности организма, таким образом снижая частоту развития осложнений острого повреждения почек [57, 167, 225, 230].

Одна из последних работ в этом направлении выполнена Acosta-Ochoa I. с соавт. в 2019 г. В ретроспективное исследование вошло 1269 пациентов с ОПП, проходивших лечение в нефрологическом отделении в течение 3 лет. Участники эксперимента были разделены на сопоставимые подгруппы: тех, у кого функция почек исходно была нормальной, и тех, у кого имела место хроническая болезнь почек. У пациентов с исходно нормальной функцией почек повышение уровня креатинина было менее выраженным. Госпитальная смертность коррелировала со степенью тяжести течения острого повреждения почек по классификации KDIGO-2012, независимо от исходной функции почек. Выраженность корреляции смертности и прочих ассоциированных с ней факторов риска также зависела от степени тяжести острого повреждения почек [52].

### **Избыточная масса тела, ожирение и метаболический синдром**

Ожирение становится все более актуальной медицинской и социально-экономической проблемой в развитых и развивающихся странах [85, 228]. По данным ВОЗ, индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> и  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> у взрослых людей является определяющим показателем избыточного веса и ожирения, соответственно [71]. Пациенты с избыточным ИМТ подвергаются большему риску ОПП из-за высокой частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и лежащих в их основе структурных изменений, которые происходят даже при нормальном химическом составе сыворотки крови [60, 245]. Доказано, что ожирение связано с высоким риском ОПП в послеоперационном периоде, а также у пациентов отделений интенсивной терапии [108, 132, 245, 264].

Несмотря на, казалось бы, очевидную взаимосвязь избыточной массы тела и ОПП, в ряде клинических исследований корреляция между этими факторами не была выявлена [234, 236, 245, 268, 270, 282]. «Парадокс ожирения» принято объяснять тем, что пациенты с избыточной массой тела «получают пользу» от метаболических резервов, что в итоге приводит к увеличению выживаемости в условиях заболевания [268]. Однако многоцентровое когортное исследование с участием 13637 пациентов, одно из наиболее репрезентативных в настоящее время, подтвердило, что увеличение ИМТ значительно повышает частоту встречаемости послеоперационных осложнений, особенно ОПП и пневмонии [126]. Таким образом, «парадокс ожирения» в отношении частоты развития ОПП и в целом периоперационных осложнений все же сомнителен.

У пациентов с повышенным ИМТ имеет место более высокий уровень окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и воспаления [139, 245, 250]. Избыточная масса тела также значительно изменяет почечную гемодинамику, что, вероятно, является причиной повышенной восприимчивости к ОПП [87]. Увеличение СКФ из-за гемодинамических изменений, характерных для избыточной массы тела, может привести к развитию синдрома гиперфильтрации, способствующему травматизации почек [86].

Кроме того, пациенты с ожирением часто страдают синдромом легочного сердца, правожелудочковой сердечной недостаточностью, характеризующейся застоем крови по малому кругу кровообращения, что обусловлено гиповентиляцией, апноэ во сне и легочной гипертензией и приводит к формированию синдрома натриевой зависимости и периферическому венозному застою [194, 195]. Периферический венозный застой, в свою очередь, может стать причиной повышения почечного венозного давления, тем самым усугубляя гемодинамические нарушения и уменьшая образование мочи [100].

Прочие связанные с ожирением структурные изменения сердца, такие как гипертрофия левого желудочка и инфильтрация миокарда, также ухудшают перфузию периферических органов и, в частности, почечную перфузию [199]. Интраабдоминальная гипертензия, более характерная для пациентов с ожирением, также

может стать причиной почечной недостаточности из-за венозного застоя и нарушения перфузии артериальных органов [170, 237]. Кроме того, избыточная масса тела затрудняет точную оценку объема циркулирующей крови и адекватной инфузионной терапии, а также дозировку препаратов, в том числе нефротоксичных, влияет на многие фармакокинетические факторы [115, 122, 200, 245].

Первичная артериальная гипертензия в 65–75% случаев обусловлена ожирением и также является фактором риска развития и прогрессирования ОПП [119, 144]. В соответствии с современной концепцией, длительно существующее повышение артериального давления приводит к увеличению гидростатического давления в сосудах с последующим утолщением артериальной стенки. Эти изменения нарушают эластичность и прочность почечных сосудов, что, в конечном итоге, делает почки более склонными к развитию преренального острого повреждения при гипоперфузии [272].

Сообщалось, что метаболический синдром является фактором риска ОПП в послеоперационном периоде [150]. Однако в ряде исследований существенное влияние сахарного диабета ( $p = 0,152$ ) и гиперлипидемии ( $p = 0,099$ ) на развитие ОПП не выявлено [245]. Взаимосвязь этих факторов с ОПП все еще требует подтверждения в исследованиях с более крупной многоцентровой выборкой.

Доказано, что ожирение, артериальная гипертензия и нарушение функции почек обуславливают и потенцируют друг друга, образуя «порочный круг» нарушений, характерных для метаболического синдрома. Дисфункция почек, связанная с повышенной реабсорбцией натрия и компенсаторной клубочковой гиперфилтацией, играет ключевую роль в инициировании артериальной гипертензии, ассоциированной с ожирением, и повреждении органов-мишеней. Медиаторы дисфункции почек и повышенного артериального давления способствуют повышению активности ренальной симпатической системы, повышению уровня антинатрийуретических пептидов, таких как ангиотензин II и альдостерон, относительному дефициту натрийуретических пептидов, сдавлению почек периренальной жировой тканью, активации врожденных и адаптивных иммунных клеток, продуцирующих

воспалительные цитокины/хемокины, которые, в свою очередь, способствуют повреждению сосудов и органов-мишеней и усугубляют артериальную гипертензию. Эти нейрогуморальные, почечные и воспалительные механизмы ожирения и артериальной гипертензии взаимосвязаны. Например, избыточное содержание жировой ткани способствует повышению синтеза лептина, производного адипоцитов, который стимулирует рецепторный путь проопиомеланокортин-меланокортин 4 центральной нервной системы. Избыточная периренальная жировая ткань сдавливает почки, что в совокупности с повышением активности ренальной симпатической системы приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ожирение также может активировать минералокортикоидные рецепторы. Длительно существующий метаболический синдром способствует прогрессированию почечного повреждения, а также характеризуется повышением устойчивости к стандартной терапии артериальной гипертензии и дислипидемии, формированием инсулинорезистентности и хронического воспаления, развитием липотоксичности [125, 143, 144].

### **Наследственная предрасположенность**

Индивидуальные особенности течения воспалительного процесса, репарации и регенерации пациента также могут иметь большое влияние на развитие и течение ОПП [55, 144, 148, 172].

Среди значимых генов, связанных с воспалением, которые могут играть роль в развитии ОПП, в настоящее время выделяют IL-6, IL-10, NFKB1, NFKBIA, IL-18 и TNF. Даже редкие полиморфизмы с низкими частотами минорных аллелей могут быть полезны в качестве маркера при исследовании генетической предрасположенности к ОПП [223]. Например, интерлейкин-18 (IL-18) связан с развитием ОПП, поскольку способствует острому некрозу эпителия канальцев почек [186, 223]. Таким образом, повышение уровня IL-18 может служить фактором риска ОПП. Промутеры полиморфизма, в частности rs1946518 и rs187238, в гене IL18 влияют на уровень этого цитокина и могут служить генетическими предикторами ОПП [223].

### **Единственная почка**

Пациенты с единственной почкой подвержены более высокому риску ОПП, что, наиболее вероятно, обусловлено отсутствием компенсаторной активности со стороны здоровой контрлатеральной почки [65]. По данным литературы, частота ОПП после резекции единственной почки достигает 54–60%, в то время как у пациентов с функционирующей контрлатеральной почкой она составляет 5–20,5% [76, 293, 294]. Потребность в послеоперационном гемодиализе у пациентов с единственной почкой достигает 6%, что значительно выше, нежели у пациентов со здоровой контрлатеральной почкой (2,1%), даже при новообразованиях, не превышающих 4 см диаметром [65, 254].

Множественные (3 и более) новообразования единственной почки не являются абсолютным противопоказанием к органосберегающему хирургическому лечению. Несмотря на то, что в раннем послеоперационном периоде после резекций многофокусных опухолей отмечается большее снижение СКФ, в отдаленном послеоперационном периоде нет существенной разницы в уровне этого показателя, что свидетельствует об эффективности и целесообразности сохранения почки. Современными исследованиями подтверждено, что онкологические и функциональные результаты резекций при многофокусных образованиях почек не хуже, чем при резекциях единичных новообразований [254].

Местные рецидивы новообразований почек встречаются примерно в 1,8–6,4% случаев [176, 181] и также не являются абсолютным показанием к НЭ. В ряде исследований показано, что, несмотря на технические сложности и более высокий риск осложнений, органосберегающий подход в лечении рецидивных новообразований единственных почек предпочтительнее радикальной НЭ, поскольку значительно улучшает качество и продолжительность жизни пациентов [63, 159, 188, 191, 281, 289]. В частности, в исследование Yoshida K. и соавт. вошло 11 пациентов с повторными РП по поводу местных рецидивов. В этой группе имела место большая интраоперационная кровопотеря и более длительное время работы, чем при первичных резекциях единственных почек. У 2 (18,2%) пациентов отмечены послеоперационные осложнения более чем II степени по Clavien–Dindo, представленные

острым повреждением почек, не потребовавшим проведения гемодиализа. Других периоперационные осложнения, такие как повторная операция, сердечно-сосудистые события или НЭ, не произошло. Таким образом, большинство участников исследования сохранили удовлетворительную функцию почек, позволившую им избежать гемодиализа в периоперационном периоде. Скорость СКФ от предоперационного периода до 6 месяцев после операции снизилась на  $20,1 \pm 16,4\%$ , однако этот показатель не отличался значимо от скорости снижения СКФ в контрольной группе, в которую вошли 68 пациентов, перенесших первичную резекцию единственной почки. В отдаленном послеоперационном периоде, через 4 года после повторной резекции, у 1 пациента возникла потребность в проведении постоянного гемодиализа. Тем не менее, не было отмечено существенной разницы в выживаемости без диализа между пациентами обеих групп [291].

Солитарное состояние почки является значимым фактором риска ОПП в послеоперационном периоде, однако прочие факторы риска для этой когорты пациентов те же, что при здоровой контрлатеральной почке [67].

### **1.8. Острое повреждение почек, связанное с хирургическим вмешательством: патогенез**

Одним из основных нерешенных вопросов обширных РП остается выбор метода противоишемической защиты. Органосберегающая и, одновременно, онкологически радикальная резекция крупных центрально расположенных новообразований требует тщательного и точного выделения малигнизированной ткани. Учитывая высокий уровень васкуляризации почки, подобные операции невозможны без временного прекращения кровоснабжения органа, что, в свою очередь, подразумевает временную ишемию почечной паренхимы [31, 262]. Преимущества РП в условиях ишемии оперируемого органа обусловлены возможностью идеальной визуализации, минимизации кровопотери, улучшения доступа к собирательной системе почки на фоне снижения ее тургора, а также снижения риска развития кровотечений в послеоперационном периоде за счет усиления дополнительного гемостатического эффекта швов, наложенных на паренхиму почки в условиях ишемии [27].

При снижении оксигенации почек субстратное фосфорилирование, не требующее участия кислорода, начинает преобладать над окислительным. Для нормальной функции тканей с высокой метаболической активностью, среди которых и почечная ткань, недостаточно АТФ, полученной при гликолизе. Постепенно снижается уровень АТФ в клетках, происходит накопление лактата. Снижение показателя кислотности способствует нарушению стабильности мембран лизосом и разрушению клеточных структур, подавляется функционирование ионных помп. Повышение концентрации ионов кальция и натрия в клетке способствует «удерживанию»  $\text{Ca}^{2+}$  в матриксе митохондрий, что приводит к конкурентному взаимодействию кардиолипина и цитохрома С с сайтом связывания и активации высвобождения цитохрома С. Отсоединение цитохрома С от внутренней мембраны замедляет транспорт электронов по комплексам дыхательной цепи, что способствует постепенному росту синтеза активных форм кислорода (АФК) в Q-цикле [4].

Основное повреждение ткани имеет место в период восстановления кровотока, когда резко увеличивается образования АФК. Обусловленное гипоксией одноклеточное восстановление кислорода ведет к накоплению супероксидного радикала, который может окислять макромолекулы или, вступая в дальнейшие реакции, давать начало ряду АФК. Так при реперфузии развивается лавинообразное накопление в клетке АФК, повреждающих липиды, белки и нуклеиновые кислоты, и происходит «окислительный взрыв» [13, 18, 81].

Наиболее уязвимы для ишемии-реперфузии эндотелиоциты. При низкой оксигенации происходит разрушение цитоскелета и гликокаликса эндотелиоцитов, нарушается связь этих клеток с периваскулярным матриксом. Повреждение эндотелиоцитов способствует усугублению ишемии: клетки увеличиваются в объеме, в связи с чем уменьшается просвет сосуда, кроме того, в них усиливается синтез тромбоцитарного фактора роста и эндотелина-1, что ведет к вазоконстрикции. В период реперфузии вазоконстрикция продолжает нарастать в связи со снижением синтеза оксида азота, обусловленным низкой экспрессией эндотелиальной синтазы оксида азота, и ряда других вазодилатирующих эндотелиальных факторов [28, 29, 49].



Нефроциты менее чувствительны к низким концентрациям кислорода в связи с меньшей метаболической активностью и большими адаптационными способностями. Наиболее устойчивы к ишемическому повреждению нефроциты внешнего коркового вещества, обладающие запасом кислорода. Наибольшей чувствительностью к ишемии среди клеток нефрона характеризуются нефроциты внешнего мозгового вещества, активно участвующие в энергозатратных процессах и подвергающиеся гипоксии даже при физиологических условиях [13, 81, 110, 142, 190, 248, 249]. При ишемии-реперфузии нарушается целостность щеточной каемки и распределение трансмембранных белков. Некроз эпителия извитых канальцев способствует утечке гломерулярного фильтрата в интерстиций через поврежденные канальцы. Смещение дебриса и интерстициальный отек почечной ткани приводят к блоку канальцев, повышается внутриканальцевое давление. Нарушается фильтрация и реабсорбция [49, 81]. В частности, снижается реабсорбция ионов натрия проксимальными канальцами, что обуславливает активацию тубулогломерулярной обратной связи плотным пятном, констрикцию приносящей артериолы и дополнительное снижение СКФ [4].

Поврежденные клетки синтезируют молекулы адгезии, связываются с тромбоцитами и клетками иммунной системы, усиливается синтез провоспалительных цитокинов, развивается воспаление [54, 122, 170, 173, 278, 284]. Нейтрофилы, поступающие в очаг воспаления первыми, синтезируют протеазы, миелопероксидазу, цитокины и АФК, что повышает проницаемость сосудов и нарушает целостность ранее не вовлеченных в повреждение клеток. Появление в зоне повреждения макрофагов и лимфоцитов знаменует начало адаптивного ответа и значимо для последующей репарации, однако сопряжено с ухудшением функции почки [55, 223].

Функция почек восстанавливается после операции постепенно. СКФ снижается в раннем послеоперационном периоде, однако, с постепенной компенсаторной гипертрофией почечной паренхимы, отмечается и функциональное улучшение [89, 141]. Ghoneim T. P. с соавт. сообщили, что функция почек стабилизируется уже через 1 месяц после операции [128], тогда как Saranchuk J. W. с соавт. [239] обнаружили, что функция почек стабилизируется после первого года с момента операции. Adkins

К. L. и соавт. обнаружили значительное увеличение среднего уровня креатинина в сыворотке через 2 года после резекции единственной почки [54]. Fergany A. F. и соавт. установлено, что среди пациентов с единственной почкой, у которых развилась ХБП после ОПП, минимальное время до прогрессирования составило 1 год [114].

### **1.9 Виды противоишемической защиты при резекциях почек**

В настоящее время применяются следующие модели интраоперационной ишемии почечной паренхимы:

- тепловая ишемия;
- нулевая (zero-) ишемия;
- холодовая ишемия;
- фармакологическая ишемия.

Небольшие и поверхностно расположенные новообразования почек могут быть удалены в условиях нулевой (zero-) ишемии, то есть без компрессии почечных сосудов. Доказано, что резекции, не сопровождающиеся ишемией и не связанные со значительной кровопотерей, наиболее благоприятны для сохранения почечной функции, особенно значимо в раннем послеоперационном периоде [109, 252]. Однако для точной и безопасной резекции почки с крупной и/ или центрально локализованной опухолью необходимо временное прекращение кровотока в резецируемом органе [17].

Модель тепловой ишемии не подразумевает консервации почек. Полное прекращение кровотока в почке улучшает визуализацию, снижает объем интраоперационной кровопотери, уменьшает тургор почки, таким образом облегчая доступ к собирательной системе и упрощая ушивание паренхимы почки [17]. Тепловая ишемия применяется при РП наиболее часто. Основным её недостатком является ограниченность допустимого времени ишемии, следовательно, и резекции: по данным Thompson R. H. с соавт., подтвержденным другими авторами, время тепловой ишемии, не влекущей к развитию клинически значимого повреждения почки, не пре-

вышает 25 мин [266, 267]. В настоящее время при резекциях почек с большой ожидаемой продолжительностью ишемии рекомендуют применение методов противоишемической защиты [13].

Холодовая модель обладает рядом преимуществ перед перечисленными выше: благодаря ей при достижении гипотермии почки в 20 °С удаётся продлить безопасное время ишемии до 2,5 ч [22]. Наиболее распространенными холодowymi методами противоишемической защиты являются обкладывание почки ледовой крошкой, а также перфузия резецируемого органа охлажденным раствором [17]. Контактное охлаждение ледовой крошкой в течение 10 минут повышает безопасную продолжительность ишемии до 35 минут. Однако гипотермия сама по себе может вызывать повреждение почечной ткани, также метод является достаточно трудоемким, в связи с чем методика холодной ишемии рекомендовано только в случаях, когда ожидаемая длительность пережатия сосудов почки превышает 25 минут [17].

В литературном обзоре Greco F. и соавт., одном из наиболее крупных по данной теме в настоящее время и включавшем 156 источников, проведено сравнение эффективности и безопасности РП с разными моделями ишемии: холодной, тепловой и нулевой. Не было обнаружено клинически значимых различий в показателях объема кровопотери после холодной (среднее значение 215,5; 95%-й ДИ: 154,2–276,8 мл), тепловой (201,8; 95%-й ДИ: 175,0–228,7 мл) и нулевой (261,2; 95%-й ДИ: 171,0–351,3 мл) методик ишемии. Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 14,1% (95%-й ДИ: 6,7–27,4), 11,1% (95%-й ДИ: 10,0–12,3) и 9,7% (95%-й ДИ: 7,7–12,2) пациентов ( $p < 0,01$ ), соответственно. Положительный хирургический край зарегистрирован у 4,8% (95%-й ДИ: 1,9–10,9), 4,0% (95%-й ДИ: 3,4–4,8) и 5,6% (95%-й ДИ: 3,1–9,8) пациентов ( $p < 0,01$ ), соответственно. Местный рецидив выявлен у 3,2% (95%-й ДИ: 1,9–5,2) и 3,1% (95%-й ДИ: 0,7–11,5) пациентов после РП с тепловой и нулевой ишемией ( $p < 0,01$ ). Нормализованный показатель СКФ составил минус 1,37 (95%-й ДИ: от минус 3,42 до 0,68); минус 1,00 (от минус 2,04 до 0,03) и минус 0,71 (от минус 1,15 до минус 0,27) мл/мин, соответственно. При выделении группы пациентов с новообразованиями, превышавшими

по размерам 4 см, не получено достоверной разницы по объему кровопотери, частота развития послеоперационных осложнений была достоверно выше в группе холодной ишемии, рецидивы имели место лишь после РП с тепловой ишемией, анализ прочих показателей не дал достоверных результатов. В целом, как отмечают сами авторы, качество анализа значительно ограничено ретроспективным характером большинства включенных в обзор исследований и их неоднородностью в целом, а также высоким риском систематической ошибки при отборе [140].

В настоящее время активно развивается направление противоишемической защиты, основанное на периоперационном введении препаратов с антиоксидантным эффектом, однако большая часть этих исследований пока не имеет клинического подтверждения, зачастую влияние предлагаемых препаратов на организм человека не изучено [135]. По данным литературы, нам удалось найти лишь одну методику фармакологической противоишемической защиты, которая на данный момент внедрена в клиническую практику, – это методика с применением паранефральной новокаиновой блокады. Она применялась лишь при небольших размерах новообразования (T1N0M0), оперативный доступ был открытым или лапароскопическим, время ишемии не превышало 15–20 минут [35]. В литературе также описаны ренопротективные эффекты пероральных форм ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [95, 124, 264], преимущественно экспериментальные модели с применением маннитола [99], кварцетина [134], янтарной кислоты [39]. Большая часть предлагаемых лекарственных нефропротекторов характеризуется противовоспалительным или антиоксидантным механизмом действия.

По мнению большинства современных исследователей, наиболее эффективны и безопасны модели, включающие комбинации методов противоишемической защиты [12].

### **1.10 Маркеры острого повреждения почек**

В настоящее время о функции почки, подвергнутой ишемии и хирургическому воздействию, принято судить по уровню ряда стандартных «почечных» мар-

керо́в: мочевины и креатинина – малочувствительных и неспецифичных для выявления ранних стадий ОПП. Травма, обусловленная хирургическим вмешательством, становится триггером высвобождения биологически активных веществ, стимулирующих синтез тубулярными клетками белков, участвующих в дальнейшем повреждении и адаптивных механизмах. В настоящее время выделяют ряд протеинов, отсутствующих в крови и/ или моче в норме, но определяющихся при ОПП. Зачастую содержание этих веществ повышается значительно раньше (за 24–48 ч), нежели «стандартных» маркеров, что позволяет рассматривать их в качестве более чувствительных и специфичных ранних маркеров ОПП. Однако их оценка в сочетании с факторами риска может помочь и в прогнозировании возможного повреждения почек [40].

L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) впервые обнаружен в клетках печени, однако позже было установлено, что он экспрессируется также в толстом кишечнике, поджелудочной железе, легочной ткани и проксимальных канальцах почек [153]. L-FABP представляет собой липид-связывающий протеин. Он переносит свободные жирные кислоты в митохондрии и пероксисомы, в которых происходят процессы окисления, а затем связывается с продуктами окисления и выводится с ними из клетки. При повреждении почек L-FABP накапливается с этими продуктами в клетках почки. Таким образом, в норме содержание L-FABP в моче минимально, но при травме, в частности ишемии-реперфузии, его экскреция значительно возрастает. Уровень L-FABP повышается в течение первых суток при ОПП [25, 26, 29, 38, 45, 69]. Значимость L-FABP в качестве раннего предиктора ОПП была доказана Kamiyo–Ikemori A. и соавт. в 2011 г. Исследователи подтвердили, что экспрессия гена почечного L-FABP активируется при повреждении проксимальных канальцев почек различного генеза (при протеинурии, гипергликемии, гипертонии, сепсисе, воздействии нефротоксических веществ), что увеличивает выделение L-FABP с мочой [159]. По данным Yanishi M. и соавт., уровень L-FABP в моче повышается в среднем через 2 ч после восстановления кровотока при лапароскопических резекциях почек [288, 289]. Доказана корреляция уровня L-FABP со степенью фиброза

и тубулоинтерстициального воспаления [197]. У пациентов с ОПП, обусловленным сепсисом, выявлена связь смертности и повышения уровня L-FABP [30, 197]. По мнению ряда авторов, L-FABP выполняет не только транспортную, но и цитопротекторную функцию, уменьшая разрушительное воздействие оксидативного стресса. В частности, Ichikawa D. и соавт. определили, что при повышении мочевины экскреции L-FABP снижался деструктивный эффект оксидативного стресса и выраженность повреждения канальцевого эпителия [45, 153]. Протективное воздействие L-FABP в отношении тубулоинтерстициальных структур почки доказано на моделях обструкции мочеточника и протеинурии [26].

Интерлейкин-18 (IL-18) – провоспалительный цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина-1. Синтезируется моноцитами, макрофагами, эпителиоцитами проксимальных канальцев почки и клетками собирательных канальцев [186]. IL-18 впервые описан в качестве интерферон-гамма-индуцирующего фактора, увеличивавшего активность NK-клеток [187]. IL-18 является провоспалительным цитокином, при ОПП ишемической этиологии его уровень повышается в первые 4–6 ч после травмирующего воздействия, достигая максимальных значений через 12 ч [227]. Повышение концентрации IL-18 в моче более 100 пг/мл указывает на развитие ОПП [148, 288]. IL-18 играет активную роль в различных процессах, сопровождающих ОПП, включая апоптоз, ишемию-реперфузию. IL-18 находится в клетке в неактивной форме, и активируется воздействием каспазы 1 [285]. Активная форма IL-18 усиливает воспалительное повреждение, индуцируемое оксидативным стрессом, что было доказано в эксперименте на мышах с дефицитом IL-18, а также с дефицитом каспазы 1: у таких животных выраженность ОПП была меньшей [285]. Повышение уровня этого цитокина отмечено не только при ишемическом ОПП, но и при отторжении аллотрансплантата. Определение уровня IL-18 позволяет не только диагностировать ОПП, но и прогнозировать продолжительность ОПП, сроки и степень восстановления почечной функции [106, 186, 285].

Цистатин С является белком-ингибитором эндогенной цистеиновой протеиназы. В норме он синтезируется рядом клеток и, благодаря низкой молекулярной массе, фильтруется клубочковым аппаратом почки, а затем подвергается полной

реабсорбции и расщеплению (но не синтезу) в клетках проксимальных канальцев почки, чего не происходит у больных с ОПП. Концентрация цистатина С не обусловлена возрастом и антропометрическими показателями, что позволило признать цистатин С более точным маркером изменения СКФ, нежели креатинин [155, 168]. По тем же причинам в настоящее время цистатин С признан оптимальным предиктором летального исхода и развития сердечной недостаточности у пожилых больных [128]. По данным ряда исследований, определение СКФ по уровню цистатина С не уступает по эффективности радионуклидной диагностике [204, 205].

Персонализация диагностики и лечения является одной из приоритетных задач развития отечественной медицины до 2025 г. [44]. На наш взгляд, исследование возможностей прогнозирования развития ОПП при хирургическом лечении по поводу ПКР, включающее изучение динамики ранних маркеров ОПП, является обоснованным и перспективным в рамках реализации данной стратегии.

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

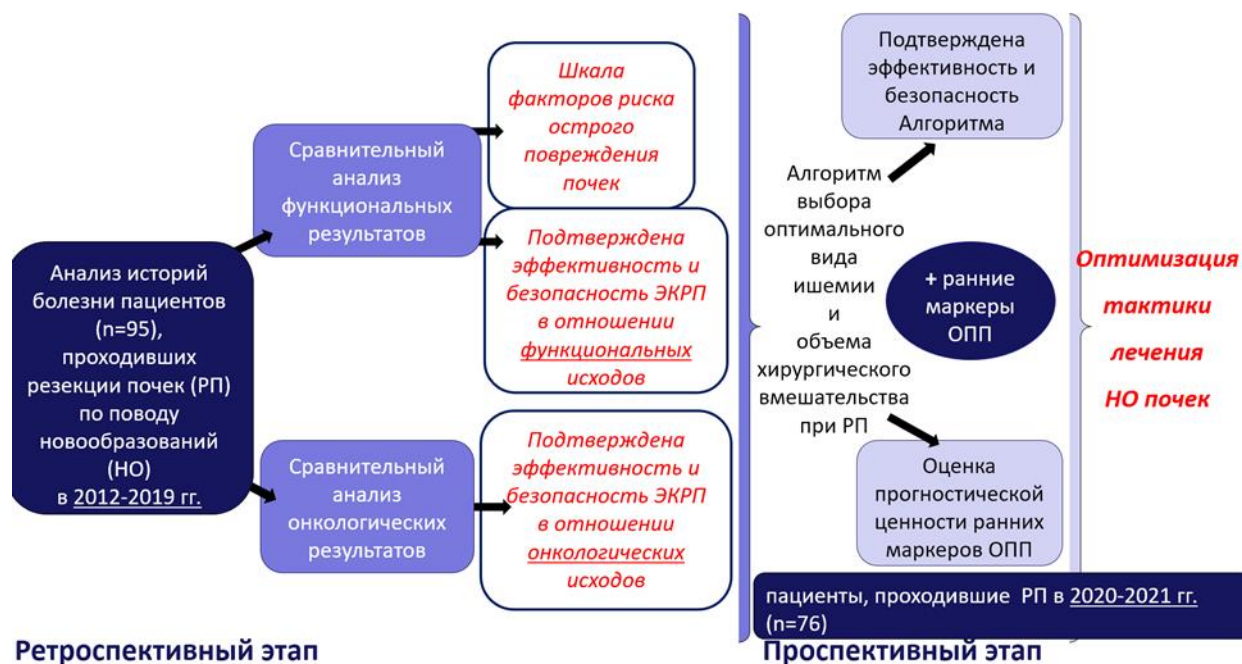
### 2.1. Дизайн исследования

Исследование носило двунаправленный, ретро- и проспективный, характер (см. Рисунок 2.1), рандомизация не проводилась. В ходе ретроспективного этапа исследования проведен сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов экстракорпоральных резекций почек в условиях фармакоолодовой ишемии (ЭКРП) и интракорпоральных резекций почек с тепловой ишемией (РП с ТИП), выявлены факторы риска развития ОПП после операции, сформирована шкала факторов риска ОПП, на основании которой предложен алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты при органосберегающем лечении объемных образований почек. На проспективном этапе исследования оценивали эффективность и безопасность предложенного алгоритма, а также определяли диагностическую ценность цистатина С, uL-FABP, IL-18 в ранней диагностике ОПП после резекций почек с разными видами ишемии (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.1 – Распределение пациентов по группам исследования





**Рисунок 2.2 – Дизайн исследования**

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

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) объемное образование почки/почек;
- 3) соматический статус ECOG  $\geq$  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.

Пациенты, вошедшие в группу ретроспективного этапа исследования (n = 95), проходили лечение в 2012–2019 гг. На основании полученных данных

определены факторы риска развития ОПП после операции. С помощью статистических методов исследования проведена оценка значимости каждого из факторов риска, создана шкала факторов риска развития ОПП.

Группа проспективного этапа исследования состояла из 76 пациентов, проходивших лечение в 2020–2021 гг., разделенных на подгруппы риска ОПП в соответствии с разработанной нами шкалой. Для каждой из подгрупп определялись показания к одному из 3 типов операций: интракорпоральной РП с ТИП (39 [51,3%] пациентов), ЭКРП с фармако-холодовой ишемией (26 [34,2%] пациентов), интракорпоральной РП с нулевой (zero) ишемией (11 [14,5%] пациентов).

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 раннем послеоперационном периоде классифицировали по системе KDIGO, 2012. Для оценки функции почек после операции также использовали уровень креатинина сыворотки. Для оценки взаимосвязи признаков пациентов и исхода в отношении почечной функции использовался регрессионный анализ.

Также выполнен сравнительный анализ онкологических результатов: оценка ВБП и 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 мес. после операции, далее, при отсутствии признаков рецидива или прогрессирования, – 1 раз в год.

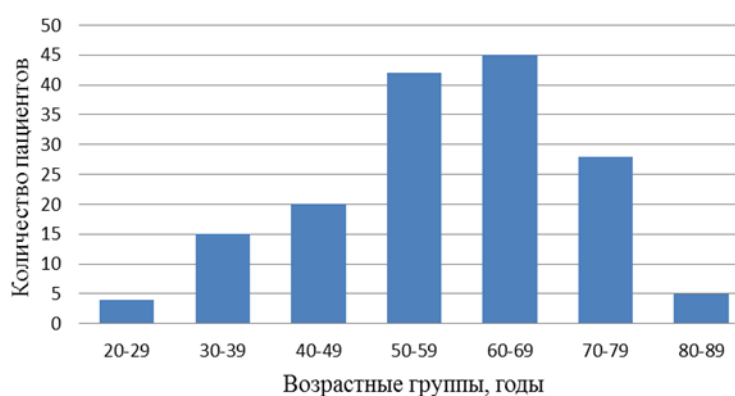
## **2.2. Характеристика пациентов**

Участниками исследования стали 106 (62%) мужчин и 65 (38%) женщин возрастом от 21 до 81 года, средний возраст —  $57,3 \pm 10,9$  года. В возрастной структуре в значительной мере преобладали представители старшей возрастной категории:

50–59 (26,4%) и 60–69 (28,3%) лет. Распределение больных по возрасту представлено в Таблице 2.1 и на Рисунке 2.3.

**Таблица 2.1** – Половозрастная характеристика пациентов

	Пол	Возраст (лет)						
		20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
Группа I (ретроспективный этап, n = 95)	Мужской	1	5	10	20	18	9	0
	Женский	0	3	3	11	9	7	0
Группа II (проспективный этап, n = 76)	Мужской	1	5	8	11	8	7	4
	Женский	2	3	3	3	12	7	1
Общая выборка (n = 171)	Мужской	2	10	18	31	26	16	4
	Женский	2	6	6	14	21	14	1



**Рисунок 2.3** – Возрастная структура общей выборки

При подготовке к госпитализации пациенты проходили стандартное дообследование, позволявшее выявить сопутствующие заболевания и определить степень их тяжести. Распределение сопутствующих заболеваний пациентов, вошедших в исследование, представлено в Таблице 2.2.

Артериальная гипертензия оказалась наиболее частым сопутствующим заболеванием в нашей выборке – 78,4% (134) пациентов. Избыточная масса тела и ожирение имели место у 70,8% (121) пациентов. ИМТ рассчитывали по стандартной формуле.

У всех пациентов в предоперационном периоде выполнен сбор данных относительно демографических признаков, жалоб, анамнеза жизни и основного заболевания.

При сборе анамнеза и осмотре пациента выделяли возможные дополнительные факторы риска нарушения функции почек после операции:

**Таблица 2.2** – Сопутствующие заболевания пациентов, вошедших в исследование

<i>Заболевание</i>	<i>Число пациентов</i>	
	<i>n</i>	<i>%</i>
Артериальная гипертензия	134	78,4
Избыточный вес и ожирение	121	70,8
Хроническая болезнь почек	49	28,6
Ишемическая болезнь сердца	42	24,6
Сахарный диабет	35	20,5
Мочекаменная болезнь	15	8,8
Желчнокаменная болезнь	15	8,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	12	7,0
Хронические заболевания щитовидной железы	10	5,8
Стенокардия напряжения	6	3,5
Хронический инфекционный гепатит	6	3,5
Острое нарушение мозгового кровообращения	5	2,9
Нарушение ритма	5	2,9
Постинфарктный кардиосклероз	4	2,3
Язвенная болезнь желудка	4	2,3
Эмфизема легких	3	1,7

– предсуществующая компрометация почек (другие доброкачественные/ злокачественные образования почек, гидронефроз, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, ХБП, врожденные/приобретенные аномалии строения/ количества почек, ранее перенесенные хирургические вмешательства на почках, ранее перенесенные хирургические вмешательства с пережатием аорты);

– пол пациента;

– возраст пациента на момент госпитализации;

– ИМТ пациента;

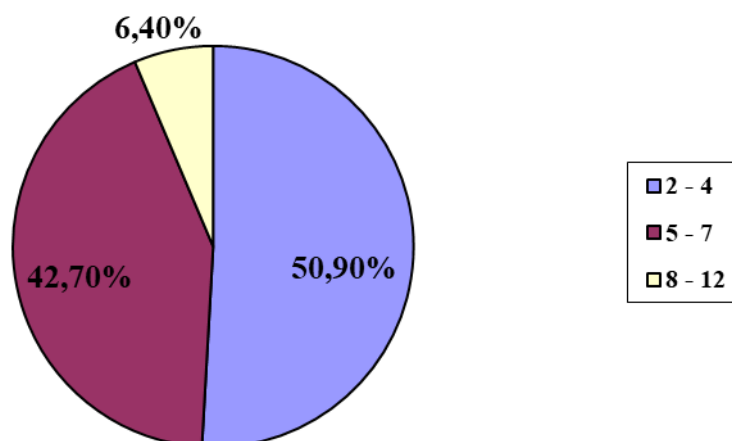
– хронические заболевания, влияющие на функцию почек (сахарный диабет, хронические заболевания печени, легких, заболевания сердечно-сосудистой системы с изменением гемодинамики, гематологические заболевания, ПМСР и ПММР, прием нефротоксических препаратов);

– курение.

Важно отметить, что в исследование вошли 35 пациентов (20,5%) с единственной и единственной функционирующей почкой. Двустороннее опухолевое поражение почек наблюдалось у 9 (5,2%) больных: в 6 (3,5%) случаях синхронное, в 3 (1,7%) – метасинхронное. Объемные образования подковообразной почки выявлены у 2 (1,2%) пациентов. Предсуществующая комприметация почки (выполненные ранее РП, хирургическое лечение мочекаменной болезни, гидронефроз, крупные кисты) имела место у 76 (44,5%) пациентов. ХБП в предоперационном периоде выявлена у 49 (28,6%) больных.

Первично-множественный рак выявлен у 7 (4%) больных. Второй локализацией онкологического процесса являлись желудок, предстательная железа, ободочная кишка, легкое (на ретроспективном этапе исследования), пищевод, щитовидная железа, молочная железа (на проспективном этапе исследования). В 2 (1,2%) случаях имели место гематологические заболевания: хронический миелолейкоз (1 [0,6%]) и В-клеточная лимфома (1 [0,6%]).

Участники исследования зачастую были полиморбидны. Определяли индекс коморбидности Чарлсон (Charlson Comorbidity Index, ИКЧ) пациентов. Медиана 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 (Рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4** – Соотношение показателей индекса коморбидности Чарлсон в общей выборке

Таким образом, большая часть представителей обеих групп, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, имела показания к органосберегающему лечению. Именно в связи с наличием таких показаний, несмотря на значительный онкологический риск, РП была выполнена 23 (13,5%) больным ПКР в сочетании с фактом интралюминальной инвазии.

Также в общую выборку вошли пациенты с многофокусным (2 (2–15) опухолевых узлов) поражением почки: 5 (2,9%) на ретроспективном этапе, 9 (5,3%) на проспективном этапе исследования. Отдаленное метастазирование имело место у 12 (7%) больных, во всех случаях это были солитарные резектабельные метастазы.

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.

Характеристика нефрометрических показателей представлена в Таблицах 2.3, 2.4.

**Таблица 2.3** – Характеристика нефрометрических показателей новообразований

<i>Нефрометрический показатель</i>	<i>Количество</i>			
	<i>Группа I (ретроспективный этап, n = 95)</i>		<i>Группа II (проспективный этап, n = 76)</i>	
	<i>абс.</i>	<i>%</i>	<i>абс.</i>	<i>%</i>
<b>Размер новообразования</b>				
$\leq 4$ см	34	35,8	23	30,3
$> 4$ см	63	64,2	53	69,7
<b>Сумма баллов по шкале R.E.N.A.L.</b>				
4–6	2	2	1	1,3
7–9	19	20	15	19,7
10–12	74	78	60	79

**Таблица 2.4** – Характеристика нефрометрического индекса R.E.N.A.L. у пациентов

Характеристики объемных образований по шкале R.E.N.A.L.	Среднее значение, $M \pm SD$		Диапазон, $min-max$	
	Группа I (ретроспективный этап, n = 95)	Группа II (проспективный этап, n = 76)	Группа I (ретроспективный этап, n = 95)	Группа II (проспективный этап, n = 76)
Сумма нефрометрического индекса	10,3±1,3	10,7±1,1	6–12	6–12
Критерий R	2,2±0,60	2,1±0,57	1–3	1–3
Критерий E	2,5±0,41	2,7±0,41	1–3	1–3
Критерий N	2,5±0,52	2,7±0,41	1–3	1–3
Критерий L	2,7±0,45	2,67±0,48	1–3	1–3

Хирургическое лечение сопутствующих заболеваний было показано 18 (10,5%) больным, в связи с чем симультанно с РП выполнены следующие операции: резекция аневризмы почечной артерии с протезированием почечной артерии (4 (2,3%)), резекция аневризмы аорты с линейным протезированием (3 [1,7%]), резекция печени (2 [1,2%]), контрлатеральная НЭ (1 [0,6%]), холецистэктомия (2 [1,2%]), гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода (1 [0,6%]), отсроченная субтотальная загрудинная пластика пищевода комбинированным желудочно-тонкокишечный трансплантатом с холецистэктомией (1 [0,6%]), герниотомия с герниопластикой сетчатым эндопротезом (2 [1,2%]), резекция вторично измененных мышц (2 [1,2%]).

### 2.3. Инструментальные методы диагностики

Основным инструментальным методом оценки распространенности опухолевого процесса в предоперационном периоде являлась МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастным усилением. Исследования проведены на компьютерных томографах Philips Brilliance iCT–256 и Brilliance CT-64 (Philips Medical Systems (Cleveland)). Исследования выполняли в нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазах. Для внутривенного контрастирования использовали неионные йодсодержащие контрастные препараты, вводимые болюсно инжектором со скоростью 3–4 мл/с. Сканирование артериальной фазы начинали через 10 с после достижения заданного порога плотности крови

в нисходящем отделе аорты (120 HU). МСКТ позволила изучить особенности локализации и строения опухоли почки, ангиоархитектонику почки (количество почечных артерий и вен, их анатомический ход), выявить индивидуальные особенности сосудов почки (стенозы, аневризмы и др.), выявить опухолевый тромбоз почечной вены, а также выявить метастазы опухоли почки. Таким образом, исследование давало возможность оценить сложность предстоящей резекции (в своей работе мы использовали R.E.N.A.L. score) и более точно определить тактику хирургического лечения. При наличии противопоказаний к применению йодсодержащих контрастирующих веществ, а также во всех случаях, когда предполагали наличие опухолевого тромбоза сегментарных вен почек / почечной вены / распространение опухолевого тромбоза на нижнюю полую вену, пациентам выполняли МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с определением особенностей кровоснабжения пораженной и контрлатеральной почки и новообразования на аппарате Logiq E9 (GE HealthCare, США) с применением конвексного датчика с частотой излучения 2–5 МГц. Исследование проводилось в В-режиме, характер почечного кровотока и особенности васкуляризации объемных образований определяли с помощью цветового дуплексного сканирования.

#### **2.4. Лабораторные методы диагностики**

До операции у больных осуществлялась оценка почечной функции: не более чем за 7 суток до операции оценивали уровень креатинина, калия, мочевины в сыворотке крови. На проспективном этапе исследования также изучали уровень ранних маркеров ОПП (цистатин С, uL-FABP, IL-18) в моче пациентов. Для получения мочи непосредственно от резецируемой почки с последующим определением в ней уровня ранних маркеров ОПП мочеточник стандартным способом катетеризировали заранее, перед выполнением доступа для РП.

Кроме того, у всех пациентов в пред- и послеоперационном периоде проводили обследование в объеме общего и биохимического анализов крови (не более



чем за 7 суток до операции, в первые сутки после операции, на пятые–седьмые сутки после операции, а также по показаниям), что позволяло принять меры консервативной коррекции сопутствующих заболеваний и состояний, что особенно важно у коморбидных пациентов и, в частности, пациентов с высоким риском развития ОПП.

## **2.5. Патоморфологические методы диагностики**

Во всех случаях в послеоперационном периоде проводилась морфологическая оценка новообразования с верификацией его гистологического типа и распространенности, а также оценка хирургического края.

Морфологическая верификация до РП, с получением материала исследования путем биопсии, не выполнялась, что соответствует современным клиническим рекомендациям.

## **2.6. Методы лечения**

### **Методика резекции почки с тепловой ишемией (тораколапаротомный доступ)**

В положении пациента на боку под углом 70° выполняли тораколапаротомию. Проводили ревизию брюшной полости. Устанавливали речный торакальный ранорасширитель. Доступ в забрюшинное пространство осуществляли рассечением париетального листка брюшины по линии Тольда, выделяли почку из паранефрия, сохраняя часть клетчатки над новообразованием почки. Выделяли почечные артерии и вены, проводили под ними резиновые турникеты – «брали на держалки». Далее осуществляли раздельное пережатие сосудов почечной ножки зажимами «бульдог», фиксируя время ТИП.

Исключив почку из магистрального кровотока, выполняли её резекцию в пределах макроскопически здоровой паренхимы. Завершив резекцию, ушивали зияющие внутрпочечные сосуды и поврежденные компоненты чашечно-лоханочной системы Z-образными швами. Паренхиму почки ушивали узловыми швами. Почеч-

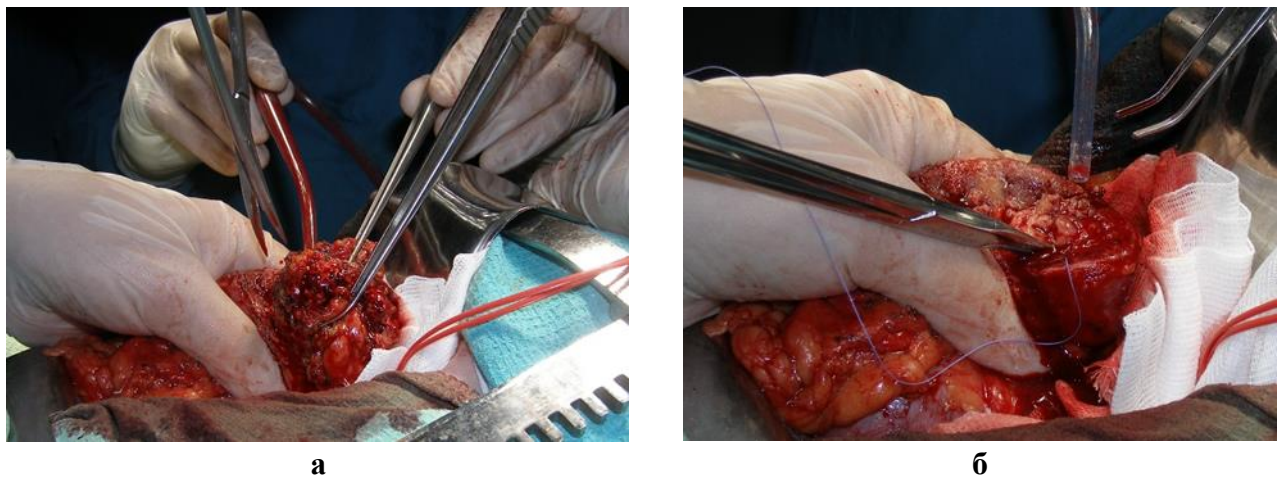
ный кровоток восстанавливали, снимая зажимы с почечных сосудов, продолжительность ТИП фиксировали. Проводили контроль гемостаза, при необходимости накладывали дополнительные швы на зону резекции. При необходимости укладывали в область шва паренхимы гемостатические губки.

Дренирование осуществляли двумя силиконовыми трубками, подводя их к зоне резекции и в малый таз. Послойно ушивали рану.

#### **Методика РП с нулевой (zero-) ишемией (тораколапаротомный доступ)**

Методика РП с нулевой (zero-) ишемией отличалась от РП с ТИП лишь способом обеспечения визуализации и гемостаза непосредственно при резекции, поэтому считаем правильным подробно описать именно этот этап операции.

Выделив сосуды почечной ножки, брали их на держалки, но не пережимали. Пережав паренхиму почки, выполняли резекцию в пределах визуально неизменной паренхимы (Рисунок 2.5, а). После удаления опухоли и ревизии зоны резекции ушивали компоненты собирательной системы почки и сегментарные сосуды, далее – паренхиму почки (Рисунок 2.5, б). Дренирование и дальнейшее ушивание послеоперационной раны не отличались от таковых при стандартной РП с ТИП.



**Рисунок 2.5** – Резекция почки с zero-ишемией: **а** – непосредственно резекция опухоли; **б** – ушивание паренхимы почки

#### **Методика ЭКРП с фармакохолодовой ишемией**

В положении больного на спине выполняли J- или L-образную лапаротомию, в зависимости от локализации объемного образования. Доступ в забрюшинное пространство осуществляли по линии Гольда, вскрывая задний листок брюшины по

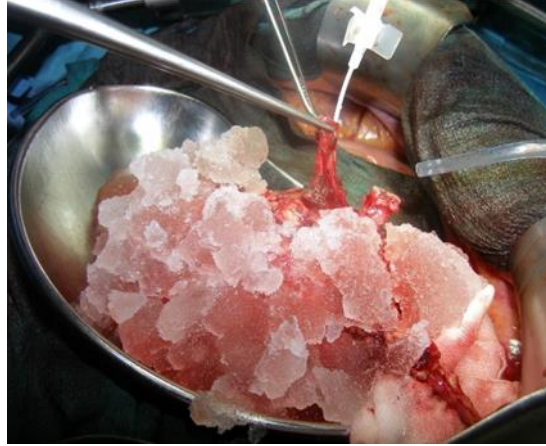
ходу латерального канала, смещая прилежащие петли кишечника медиально. Мобилизовали почку с паранефрием в пределах фасции Героты. По показаниям, а также для выделения сосудов почечной ножки выполняли регионарную лимфаденэктомию. Выделяли сосуды почки на всем протяжении, затем проводили под ними резиновые турникеты. При операции на правой почке за нижней полой веной формировали пространство для последующего проведения в нем почечной артерии или её протеза от аорты к аутотрансплантируемой почке.

С целью снижения травматичности операции не производилось пересечение мочеточника, что является отличительной особенностью модификации ЭКРП в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского». Выполняли мобилизацию мочеточника на протяжении, таким образом устраняя риск его натяжения и травматизации при перемещении аутотрансплантата в лоток, располагаемый на передней брюшной стенке пациента. Для лучшей визуализации брали мочеточник на резиновый турникет.

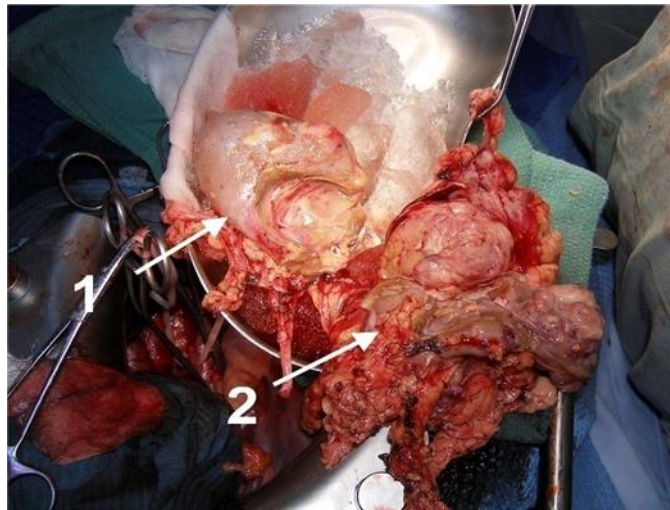
Проводили системную гепаринизацию (2500 ЕД гепарина), пережимали и затем пересекали сосуды почечной ножки. Проксимальную культю почечной артерии прошивали. На проксимальной культе почечной вены оставляли зажим до последующей реплантации. Время начала ТИП фиксировали с момента пережатия сосудов почечной ножки. Почку извлекали из забрюшинного пространства на мобилизованном мочеточнике в расположенный на передней брюшной стенке пациента лоток со стерильной ледовой крошкой, которой обкладывали почку со всех сторон. Охлажденный до +4–8 °С раствор «Кустодиол» болюсно вводили в предварительно канюлированную дистальную культю почечной артерии (Рисунок 2.6), а при наличии добавочных почечных артерий – в культю каждой из них. Раствор вводили под давлением 90–110 мм рт. ст. Время начала введения охлажденного раствора в почечную артерию считали окончанием ТИП и началом фармакохолодовой ишемии почки. Объем вводимого на этом этапе в почку раствора составлял 100–200 мл.

Далее приступали к резекции почки (Рисунок 2.7). В целом, резекция при ЭКРП выполняется также в пределах макроскопически здоровых тканей, однако центральная локализация объемного образования, являющаяся одним из основных

показаний к ЭКРП, сопряжена с большим риском травматизации собирательной системы почки и интрапаренхиматозных артерий и вен. Это обстоятельство требует большей прецизионности работы и лучшей визуализации, что делает ЭКРП более предпочтительными, нежели органосохраняющие операции *in situ*.



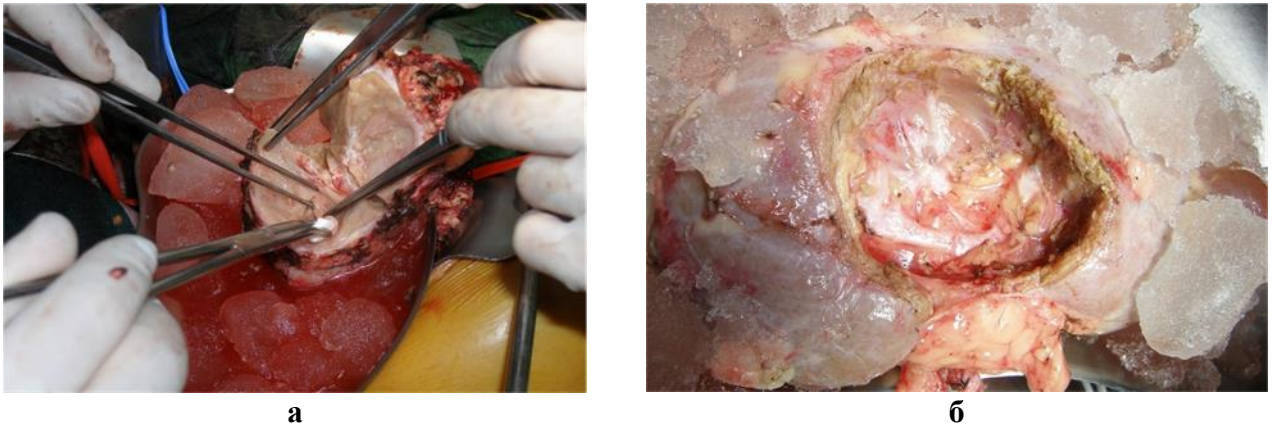
**Рисунок 2.6** – Интраоперационная фотография: почка находится в лотке и обложена ледовой крошкой. В просвет артерии введена канюля, через которую подается охлажденный раствор «Кустодиол», обуславливающий бледный окрас почки



**Рисунок 2.7** – Интраоперационные фотографии, выполнение экстракорпоральной резекции почки: **1** – почка после резекции; **2** – опухоль

После удаления объемного образования почки проводили ревизию дна резекции. При нарушении целостности собирательной системы выполняли антеградное стентирование мочеточника стентом внутреннего дренирования Ch. № 6–8. Дефект в чашечно-лоханочной системе ликвидировали непрерывным швом викриловой нитью 4/0. Зияющие сосуды прошивали Z-образными швами викриловой нитью

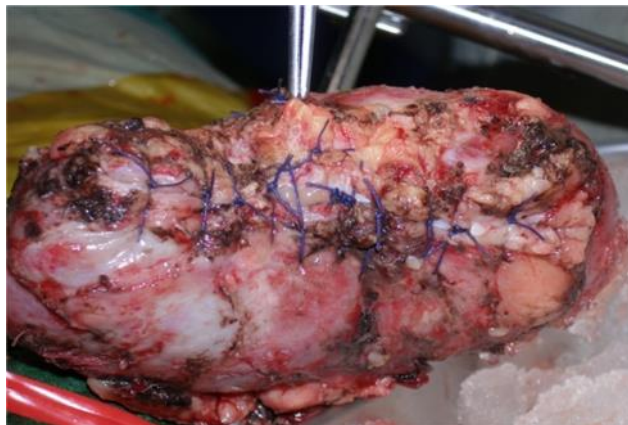
4-5/0 (Рисунок 2.8). Герметичность контролировали дополнительными инъекциями в почечную артерию раствора «Кустодиол».



*Примечание – а – восстановление целостности чашечно-лоханочной системы, ушивание сосудов; б – вид после ушивания*

**Рисунок 2.8** – Интраоперационные фотографии, дно резекции

Восстанавливали целостность почечной паренхимы двух- или трехэтажными узловыми швами нитью викрил 1-2/0 (Рисунок 2.9). После ушивания вводили в почечную артерию дополнительно 100–150 мл раствора «Кустодиол». При достижении удовлетворительной герметичности перемещали почку в забрюшинное пространство и приступали к её аутотрансплантации.



**Рисунок 2.9** – Интраоперационная фотография: финальный шов паренхимы

Уже в забрюшинном пространстве почку окружали ледяной крошкой для замедления согревания. Артериальный анастомоз с переднебоковой стенкой инфра-ренального отдела аорты формировали по стандартной методике при полном или пристеночном пережатии. Просвет аорты вскрывали остроконечным скальпелем,

аортальным выкусывателем выкраивали «окно» в стенке аорты. Формировали анастомоз между аортой и почечной артерией на расстоянии по типу «конец в бок». При реплантации правой почечной артерии на переднюю стенку последней накладывали держалку, которая облегчала формирование анастомоза, вытягивая артерию из-под нижней полой вены и облегчая визуализацию задней стенки артерии. Если артериальный анастомоз формировался первым, после его завершения на почечную артерию накладывали зажим. Таким образом, после восстановления кровотока по аорте почка оставалась исключенной из магистрального кровотока до восстановления адекватного венозного оттока, что предотвращало отек почки, который мог быть обусловлен венозной гиперемией, и её преждевременное согревание. Дистальную культю почечной вены или её протез реплантировали в нижнюю полую вену анастомозом по типу «конец в бок» или в проксимальную культю анастомозом «конец в конец».

Перед завершением венозного анастомоза восстанавливали кровоток в почечной артерии, обеспечивая таким образом отток 100–200 мл крови с раствором «Кустодиол» из вены для профилактики попадания препарата в системный кровоток, которое могло стать причиной водно-электролитных нарушений, связанных с высоким содержанием ионов калия в растворе. После этого заканчивали формирование венозного анастомоза. Восстановив кровоток по реконструированным артериям, оценивали жизнеспособность резецированной почки: пульсацию артерий, цвет почечной паренхимы: почка приобретает естественную окраску в течение нескольких минут после возобновления кровотока. Кроме того, проводили УЗИ-контроль кровотока в резецированной почке. Убедившись в проходимости и герметичности анастомозов, жизнеспособности аутооттрансплантата и гемостазе, устанавливали силиконовые дренажи к анастомозам и в малый таз, послойно ушивали операционную рану.

### **Особенности инфузионной терапии в периоперационном периоде**

Пациентам рутинно проводили дополнительную гидратацию в объеме 500–1000 мл Sol. NaCl 0,9% вечером накануне и за несколько часов до операции. В первые сутки после операции пациенты также получали инфузионную терапию:

Стерофундин (или раствор Рингера) 1500–2000 мл. Объем инфузии варьировал преимущественно в зависимости от веса пациента. Пациентам группы высокого риска ОПП (по шкале факторов риска, предложенной нами) дополняли терапию введением эуфиллина, 2,4% – 3,0 мл, внутривенно капельно. Пероральная гидратация была рекомендована с первых часов после операции. Стимуляцию диуреза (петлевые диуретики) проводили при скорости диуреза менее 50 мл/ч.

Важно отметить, что при наличии противопоказаний (хроническая сердечная недостаточность) объем инфузии, по согласованию с анестезиологом и кардиологом, ограничивали, сохраняя при этом рекомендуемый объем пероральной гидратации.

### **Медикаментозная профилактика тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде**

В ходе ЭКРП пациентам внутривенно вводили 2500 ЕД гепарина перед пережатием сосудов. При аутотрансплантации почки вводили 5000 ЕД (при выраженной кровоточивости – 2500 ЕД) гепарина перед наложением зажима на аорту, затем, каждые 30 минут, – 2500 ЕД.

В послеоперационном периоде все пациенты получали антикоагулянтную терапию: как правило, надропарин кальция 2850 МЕ анти-Ха подкожно 2 раза в сутки, при развитии ОПП – гепарин, также в профилактической дозировке. При выписке всем пациентам был рекомендован регулярный пероральный прием ацетилсалициловой кислоты, 75–100 мг в сутки, по показаниям – антикоагулянтов.

### **2.7. Методы интраоперационного мониторинга и оценка осложнений в послеоперационном периоде**

Оценивали продолжительность операции и ишемии (тепловой и/или фармакохолодовой), объем кровопотери, структуру и частоту развития осложнений в послеоперационном периоде. Определяли потенциальные предикторы осложненного течения периоперационного периода.

С целью распределения послеоперационных осложнений по степени тяжести использовали классификацию, созданную Пьером Аленом Клавьеном и Даниэлем Диндо (Clavien–Dindo, 2004). В данной работе необходимо сделать акцент именно

на стадии IVa, в частности развитии ОПП, поскольку это осложнение является одним из наиболее ожидаемых при органосберегающем лечении ПКР, особенно при операции на единственной/ единственной функционирующей почке. Минимизация риска развития ОПП является одной из ключевых задач в хирургии единственной почки.

## **2.8. Методы статистического исследования**

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  $\chi^2$  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 (ОШ) с указанием 95%-го доверительного интервала (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.



### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1. Ретроспективный этап исследования

В ретроспективное исследование были включены 95 клинических случаев хирургического лечения ПКР, имевших место в 2012–2019 гг. При этом 34 (19,9%) пациента перенесли интракорпоральную РП с ТИП и 61 (35,7%) пациент – ЭКРП с фармакохолодовой ишемией.

Пациенты групп РП с ТИП и ЭКРП с фармакохолодовой ишемией были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (Таблица 3.1.1).

**Таблица 3.1.1** – Клинико-демографические характеристики пациентов, ретроспективный этап исследования

<i>Критерий</i>	<i>Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)</i>	<i>Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)</i>	<i>P</i>
Возраст, лет, M±SD	56,7±12,4	57,2±11,3	0,85
Мужчины, n (%)	23 (67,6%)	39 (63,9%)	0,89
Женщины, n (%)	11 (32,4%)	22 (36,1%)	0,56
Единственная почка, n (%)	0	6 (9,8%)	0,02
Предшествующая травма почек, n (%)	13 (38%)	29 (47,5%)	0,27
Опухолевый тромб, n (%)	3 (8,8%)	8 (13,1%)	0,34
R.E.N.A.L., баллы, Me (min–max)	10,5 (6–12)	10,0 (8–12)	0,66
Отдаленные метастазы, n (%)	2 (5,9%)	3 (4,9%)	0,78
Индекс коморбидности Чарлсон, Me (min–max)	4,0 (2–10)	4,0 (2–12)	0,55
Избыточная масса тела/ ожирение, n (%)	21 (61,8%)	46 (75,4%)	0,10
Сахарный диабет, n (%)	10 (29,4%)	13 (21,3%)	0,53
Курение, n (%)	9 (26,5%)	20 (33,3%)	0,38
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, n (%)	10 (29,4%)	28 (46,0%)	0,07
Хронические заболевания пищеварительной и дыхательной системы, n (%)	7 (20,6%)	13 (21,3%)	0,73

Статистически достоверное различие ( $p < 0,05$ ) имело место лишь в отношении поражения единственной почки: на ретроспективном этапе исследования пациентам с новообразованием единственной почки не выполняли РП без противоишемической защиты.

### 3.1.1. Интраоперационные показатели

Медиана длительности операций составила 205 (90–570) минут, а медиана объема кровопотери – 300 (50–3600) мл. В Таблице 3.1.2 представлены интраоперационные данные.

**Таблица 3.1.2.** – Характеристики операций

<i>Критерий</i>	<i>Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)</i>	<i>Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)</i>	<i>p</i>
R.E.N.A.L., баллы, Me (min–max)	10,0 (6–12)	10,5 (8–12)	0,66
Многофокусные опухоли, n (%)	2 (5,9%)	3 (4,9%)	0,78
Симультанные операции, n (%)	4 (11,8%)	6 (9,8%)	0,96
Адреналэктомия, n (%)	4 (11,7%)	9 (14,7%)	0,47
Тромбэктомия из сегментарной вены почки, n (%)	3 (8,8%)	8 (13,1%)	0,34
<i>Время операции, мин, Me (min–max)</i>	177,5 (90–570)	325,0 (115–560)	< 0,001
<i>Период тепловой ишемии, мин, Me (min–max)</i>	18 (10–31)	8 (2–15)	< 0,001
<i>Период фармако-холодовой ишемии, мин, Me (min–max)</i>	–	90 (25–240)	
<i>Кровопотеря, мл, Me (min–max)</i>	300 (50–1200)	200 (100–1000)	0,002

Как можно увидеть из Таблицы 3.1.2, группы были сопоставимы по сложности резекции. Продолжительность ЭКРП (325,0 [115–560] мин) была значимо выше ( $p < 0,001$ ), нежели РП с ТИП (177,5 [90–570] мин), однако объем кровопотери в этой группе также был статистически достоверно ниже ( $p = 0,002$ ): 200 (100–1000) мл при ЭКРП и 300 (50–1200) мл при РП с ТИП.

Следует отметить, что первые 7 ЭКРП, выполненные коллективом НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского в 2012–2013 гг., длились  $491,4 \pm 27,3$  мин, что объясняется освоением методики. Средняя длительность последующих 54 операций —

272,7±109,4 мин, что коррелирует с данными литературы об ЭКРП с аутотрансплантацией в подвздошную область. При первых выполненных в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневого ЭКРП с ортотопической аутотрансплантацией объем начальной одномоментной инфузии составлял 1000 мл кардиоплегического раствора («Кустодиол», ФРГ). Дополнительно вводили до 100 мл раствора каждые 30 мин и перед аутотрансплантацией почки. Позднее для сокращения продолжительности ишемии почки объем первичной инфузии уменьшили до 300–500 мл. Средний объем инфузии за всю операцию составил 786±320 мл.

При стандартной РП время ТИП определяли от момента клеммирования почечных артерий до снятия сосудистого зажима. При ЭКРП этот период измеряли от пересечения почечной артерии до погружения почки в ледяную крошку с одномоментным началом перфузии охлажденным раствором Кустодиола. Время ТИП составило при РП с ТИП 18 (10–31) мин, при ЭКРП – 8 (2–15) мин.

Продолжительность фармакохолодовой ишемии оценивали от погружения почки в ледяную крошку с одномоментным началом перфузии охлажденным раствором Кустодиола до пуска кровотока после восстановления целостности почечных сосудов. Этот показатель варьировал от 25 до 240 мин, медиана составила 90 мин. Температурный режим почки *ex vivo* варьировал от 5 до 9,5 °С. Среднее значение температуры почки на протяжении всего экстракорпорального этапа составило 10,3±0,59 °С.

Всем пациентам выполнена регионарная лимфаденэктомия. При резекции правой почки выполняли аортокавальную лимфаденэктомию; при резекции левой почки – парааортальную лимфаденэктомию. Лимфаденэктомия носила в большей степени подготовительный характер для сосудистого этапа при заборе почки. Количество удаленных лимфоузлов варьировало от 1 до 19. Среднее количество удаленных лимфоузлов составило 10,2±4,5: 9,5±4,5 в подгруппе РП с ТИП и 10,2±5,6 в подгруппе ЭКРП. У 11 (18%) пациентов при ЭКРП восстановили целостность резецированных сегментарных артерий, диаметр которых не превышал 1,5 мм. Это стало возможным благодаря относительно крупному диаметру пересекаемых сегментарных сосудов и воз-

возможности сопоставить резецированные концы сосудов друг с другом. При формировании анастомозов у 2 пациентов использовали операционный микроскоп, у 2 — оптику с увеличением в 3,5 раза. В просвет анастомозируемых между собой артерий вводили бужи диаметром 1 мм для профилактики захвата противоположной стенки артерии, анастомоз «конец в конец» формировали на бужах полипропиленовой нитью 8/0. После создания анастомоза в почечную артерию для подтверждения герметичности выполненной реконструкции вводили кардиоплегический раствор под давлением 100 мм рт. ст. После удовлетворительных результатов проверки накладывали швы на почку и выполняли ее реплантацию.

В 13 (21,3%) случаях, ввиду недостаточной длины культи артерии, потребовалось протезирование почечной артерии политетрафторэтиленовым протезом. Протезирование артерий в основном приходилось на этапе освоения методики. В дальнейшие годы частота протезирования значительно сократилась.

У всех пациентов с центральной локализацией опухоли выполнена резекция чашечно-лоханочной системы почки. Превентивное интраоперационное антеградное стентирование мочеточника было выполнено в ходе 25 (73,5%) РП с ТИП и 48 (78,7%) ЭКРП. У 16 больных (16,8%) по онкологическим показаниям была выполнена ипсилатеральная адреналэктомия: 4 (11,7%) пациентам из подгруппы РП с ТИП и 11 (18,0%) представителям подгруппы ЭКРП. В 10 (10,5%) случаях была выполнена симультанная операция: 4 (11,7%) пациентам из подгруппы РП с ТИП и 9 (14,7%) представителям подгруппы ЭКРП. Особенности оперативного пособия представлены в Таблице 3.1.3.

**Таблица 3.1.3** – Характеристика оперативного пособия

<i>Критерий</i>	<i>Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)</i>	<i>Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)</i>	<i>p</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Единственная почка, n (%)	0	6 (9,8%)	0,02
Количество почечных артерий, Me (min–max)	1 (1–3)	2 (1–3)	0,72
Количество почечных вен, Me (min–max)	1 (1–2)	1 (1–2)	0,75

## Продолжение таблицы 3.1.3

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Многофокусные опухоли, n (%)	2 (5,9%)	3 (4,9%)	0,78
– при этом количество удаленных опухолевых узлов, n	2; 3	2; 2; 2	
<i>Резекция и микрососудистая пластика сегментарных артерий, n (%)</i>	<i>0</i>	<i>11 (18,0%)</i>	<i>0,003</i>
Адреналэктомия, n (%)	4 (11,7%)	9 (14,7%)	0,47
Тромбэктомия из сегментарной вены почки, n (%)	3 (8,8%)	8 (13,1%)	0,34
<i>Протезирование почечной артерии, n (%)</i>	<i>0</i>	<i>13 (21,3%)</i>	<i>0,001</i>
Симультанная операция, n (%)	4 (11,7%)	6 (9,8%)	0,96

### ***3.1.2. Функциональные результаты ретроспективного этапа исследования***

Оценка функциональных результатов операций ретроспективно производилась по лабораторным показателям: уровень креатина и калия до и в 1-е сутки после операции. В целом, полученные данные были сопоставимы для пациентов, которым были выполнены РП с ТИП и ЭКРП (Таблица 3.1.4).

**Таблица 3.1.4** – Стандартные лабораторные маркеры функции почек у пациентов ретроспективного этапа исследования до и в первые сутки после операции

Операция	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 = 34)	77,5 (40–205)	109 (61–273)	3,9 (3–5,3)	4,0 (3,4–4,8)
Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	90 (52–211)	120 (68–400)	3,9 (3–5,3)	4,2 (3,5–6,5)
p	0,06	0,1	0,6	0,05

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 3.1.5).

**Таблица 3.1.5** – 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
<b>Всего</b>	<b>18 (52,9%)</b>	<b>17 (27,9%)</b>	<b>0,03</b>
I	10 (29,4%)	12 (19,7%)	0,4
II	8 (23,5%)	5 (8,2%)	0,08
<b>Гемодиализ</b>	<b>7 (20,0%)</b>	<b>3 (4,9%)</b>	<b>0,04</b>

В большинстве же случаев ОПП было I степени тяжести и купировалось проведением стандартной консервативной терапии на 1–2-е сутки после операции, что говорит об относительно невыраженных функциональных изменениях у большей части пациентов.

### ***3.1.3. Шкала факторов риска развития ОПП в послеоперационном периоде***

Все больные, вошедшие в группу ретроспективного исследования, были распределены на 2 подгруппы: 1-ю составили пациенты, у которых в раннем послеоперационном периоде развилось ОПП, 2-ю – пациенты, у которых значимого снижения функции почек не было.

С помощью одно- и многофакторного анализа были выделены и оценены основные факторы риска (ФР) развития ОПП в послеоперационном периоде (Таблица 3.1.6), а также определено влияние типа ишемии на функциональные результаты операций (Таблица 3.1.7).

Особенности локализации и строения новообразований, объективно отраженные значением по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., ожидаемо оказались значимы в развитии ОПП в послеоперационном периоде ( $p = 0,009$ ).

**Таблица 3.1.6** – 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 компрометация, 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	–
Объем 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 3.1.7** – 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

Подтвердилось и предположение о влиянии состояния оперируемой почки на функциональный результат вмешательства: ОПП чаще имело место у пациентов с

предшествующей операции травмой (заболеванием или операцией) резецируемой почки ( $p = 0,059$ ). Солитарное состояние почки, как врожденное, так и приобретенное, также оказалось одним из предикторов ОПП, что свидетельствует о более низких компенсаторных возможностях ( $p = 0,038$ ).

Важно заметить, что в ходе многофакторного анализа было подтверждено влияние типа ишемии на послеоперационную функцию почек. Доказано, что тепловая ишемия, особенно превышающая по продолжительности 20 минут, является значимым предиктором ОПП ( $p = 0,001$ ). При этом в нашем исследовании не была подтверждена прогностическая ценность продолжительности ТИП в определении риска развития ОПП. Вероятно, это связано с тем, что в большинстве (98%) рассмотренных случаев время ТИП не превышало «безопасные» 30 минут.

Подтверждена также значимость общего состояния пациента, его сопутствующих заболеваний, в развитии ОПП ( $p = 0,046$ ). Избыточная масса тела и ожирение также зачастую сопутствовали большему риску ОПП ( $p = 0,012$ ). Таким образом, доказано, что полиморбидные пациенты нуждаются в особом подходе к выбору противоишемической защиты.

Несколько больший риск ОПП у пациентов женского пола стал неожиданной находкой нашего исследования ( $p = 0,019$ ). Известно, что эстрогены обладают вазодилататорным эффектом, снижают системное артериальное давление, улучшают коронарный кровоток, препятствуют атеросклеротическому повреждению сосудов, вероятно, улучшая кровоснабжение внутренних органов и, в частности, микроциркуляцию в почечной паренхиме. Однако пациентки, участвовавшие в исследовании, были преимущественно в постменопаузальном статусе и не получали заместительной гормональной терапии, что может являться объяснением большей чувствительности к ТИП.

Разработка шкалы факторов риска (ШФР) развития ОПП после органосохраняющего хирургического лечения объемных образований почек являлась одной из ключевых задач нашего исследования. Предложенный способ должен был способствовать большей персонализации предикторной диагностики и профилактики



ОПП, обусловленного ишемией-реперфузией. На основании результатов многофакторного анализа каждому из значимых ФР присвоен балл, составлена ШФР ОПП после резекций почек (Таблица 3.1.8).

**Таблица 3.1.8** – 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. Таким образом, получили шкалу, в соответствии с которой каждому пациенту могло быть присвоено 0,5–52,5 баллов, в среднем – 0,5–25 баллов (при операбельности пациента). Среднее значение для пациентов подгруппы РП с ТИП составило  $9,8 \pm 3,1$ , ЭКРП –  $12,4 \pm 2,9$ . Предположили, что разработанная нами шкала позволит не только оценивать ФР ОПП в периоперационном периоде, но и, на основании суммы имеющихся ФР, рекомендовать оптимальный способ противоишемической защиты. Подтверждению этой гипотезы, отчасти и служил проспективный этап работы.

Поскольку нами была подтверждена корреляция между значением R.E.N.A.L. и временем операции (коэффициент корреляции 0,87), мы сочли допустимым применение разработанной ШФР на предоперационном этапе, исключив из неё такой значимый показатель, как продолжительность хирургического вмешательства. Таким образом, без учета времени операции, средний балл ШФР составил

10,2±2,7. При анализе данных ретроспективного исследования и сопоставлении характеристик пациентов и показателей ШФР выявили, что ОПП чаще имело место у больных с суммой баллов, превышавшей 10 по ШФР. При этом ОПП, превышавшее 1 степень тяжести, как правило, развивалось при сумме баллов, превышавшей либо равной 16. Нами были выделены 3 группы пациентов: низкого (1–10 баллов ШФР), среднего (11–16) и высокого (17 и более) риска развития ОПП.

### 3.1.4. Осложнения

У 18 (52,9%) пациентов из подгруппы РП с ТИП и 18 (29,5%) пациентов из подгруппы ЭКРП развились послеоперационные осложнения. В Таблице 3.1.9 представлена их структура.

**Таблица 3.1.9** – Структура послеоперационных осложнений

Осложнение	Число случаев, n (%)		p
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	
<b>Острое повреждение почек</b>	<b>18 (52,9%)</b>	<b>17 (27,9%)</b>	<b>0,03</b>
Забрюшинная гематома	2 (5,9%)	5 (8,2%)	0,40
Послеоперационный панкреатит	3 (8,8%)	2 (3,3%)	0,50
Мезентериальный тромбоз	0	1 (1,6%)	0,07
Окклюзирующий тромбоз почечной артерии	0	1 (1,6%)	0,07
Артериовенозная фистула	2 (5,9%)	1 (1,6%)	0,60
Эвентрация	0	1 (1,6%)	0,07

Наиболее распространенным (34 [36%]) из них было ОПП: у 18 (52,9%) пациентов из подгруппы РП с ТИП и 17 (27,9%) пациентов из подгруппы ЭКРП ( $p < 0,05$ ), о чем было подробнее рассказано ранее (3.1.3).

Развитие забрюшинных гематом было вторым по частоте встречаемости осложнением, хотя и значительно уступало по распространенности функциональным нарушениям почки. Это осложнение выявлено при контрольном УЗИ на следующие сутки после операции у 7 (8,2%) пациентов: 2 (5,9%) из I подгруппы и 5

(8,2%) из II подгруппы. У 1 (1,6%) пациента в связи с формированием забрюшинной гематомы и продолжающимся кровотечением из зоны резекции после ЭКРП выполнена НЭ, в 3 (1 (3%) после РП, 2 (3,2%) – после ЭКРП) случаях выполнена чрескожная пункция гематомы под УЗ-контролем, у 3 пациентов (1 (3%) после РП, 2 (3,2%) – после ЭКРП) продолжено наблюдение с коррекцией антитромбоцитарной терапии.

Окклюзия протеза почечной артерии, ставшая показанием к НЭ, развилась в послеоперационном периоде у 1 (1,6%) пациента через 13 суток после ЭКРП. Тромбоз был выявлен с помощью ультразвукового дуплексного сканирования.

В целом, НЭ потребовались в 3 (4,9%) случаях после ЭКРП. У 2 (3,2%) пациентов показанием к НЭ стал тромбоз протеза почечной артерии, у 1 (1,6%) – кровотечение с формированием подкапсульной гематомы.

Имел место 1 (1,6 %) летальный исход: у пациентки 72 лет на 4-е сутки после операции развился тромбоз нижней брыжеечной артерии, ставший причиной инфаркта левой половины поперечной и нисходящей ободочной кишки, осложнившегося полиорганной недостаточностью. Наиболее вероятным источником тромбоза стали атероматозные массы в аорте, обусловленные значительным кальцинозом последней (Рисунок 3.1.1).



**Рисунок 3.1.1** – МСКТ пациентки В., коронарная проекция: выраженный кальциноз аорты, стеноз левой почечной артерии 60%

Во всех случаях периоперационная антикоагулянтная и дезагрегантная терапия исходно проводилась согласно описанному ранее протоколу.

Артериовенозно-лоханочная фистула сформировалась в 2 (5,9%) случаях РП с ТИП и 1 (1,6%) ЭКРП. Данное осложнение имело место у пациентов с центральным расположением новообразования и, на наш взгляд, было связано с недостаточным гемостазом при ушивании сегментарных сосудов и паренхимы почки. Симптомом, позволившим заподозрить это осложнение, было сохранение или появление макрогематурии на 10–12-е сутки после операции, по поводу чего выполняли МСКТ с контрастным усилением. Во всех случаях проведена эндоваскулярная окклюзия свища.

Острый послеоперационный панкреатит имел место у 5 (5,3%) пациентов: 3 (8,8%) перенесших РП с ТИП и 2 (3,3%) – после ЭКРП. Во всех случаях была оперирована левая почка. Таким образом, риск интраоперационного воздействия на поджелудочную железу был выше, нежели при хирургических манипуляциях преимущественно в правой части забрюшинного пространства, что, вероятно, и послужило причиной развития указанных воспалительных изменений. Рассматриваемое осложнение было выявлено по данным жалоб и осмотра пациента (боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота) и подтверждено лабораторными (диастаза мочи) и инструментальными (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства) исследованиями. Стандартная консервативная терапия позволила купировать явления острого панкреатита во всех случаях.

У 1 (1,6%) пациента на третьи сутки после ЭКРП развилась эвентрация. По нашему мнению, данное осложнение было связано с травматичностью доступа и общим состоянием пациента (ожирение I степени, сахарный диабет, хронический бронхит курильщика).

Послеоперационные осложнения были распределены в соответствии с классификацией Clavien–Dindo (Таблица 3.1.10).

Осложнения II степени, т.е. разрешавшиеся методами стандартной консервативной терапии, составили 33 (34,7%) общего числа клинических случаев. Данный вид осложнений в основном был представлен ОПП (11 (32,3%) при РП с ТИП и 14 (22,9%) при ЭКРП), а также случаями острого панкреатита (3 (8,8%) и 2 (3,3%),

соответственно) и забрюшинными гематомами (1 [2,9%] и 2 [3,3%], соответственно).

**Таблица 3.1.10** – Распределение осложнений по степени тяжести согласно классификации Clavien–Dindo

Степень тяжести	Число случаев, n (%)		p
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	
II	15 (44,1 %)	18 (29,5%)	0,23
IIIa	3 (8,8%)	3 (4,9%)	0,76
IIIb	0	2 (3,3%)	0,07
<b>IVa</b>	<b>7 (20,0%)</b>	<b>3 (4,9%)</b>	<b>0,04</b>
IVb	–	–	
V	0	1 (1,6%)	0,07

Доля осложнений выше II степени, по Clavien–Dindo, составила 20,0% от выполненных резекций почек. Осложнения IIIa степени были представлены гематомами, потребовавшими пункции под местной анестезией (1 (2,9%) и 2 (3,3%)), и формированием артериовенозно-лоханочных фистул (2 (5,8%) и 1 (1,6%)), по поводу которых выполнены эндоваскулярные вмешательства. Осложнения IIIb степени имели место только у пациентов, перенесших ЭКРП: подкапсульная гематома, ставшая основанием для НЭ (1 [1,6%]), и эвентрация (1 [1,6%]). Все случаи осложнений IVa степени были представлены ОПП, развившимся у 7 (20,0 %) и 3 (4,9%) больных, соответственно, потребовавшим 1–3 сеанса заместительной почечной терапии. Имело место 1 (1,6 %) осложнение V степени, по Clavien–Dindo, – летальный исход.

### **3.1.5. Патоморфологические и онкологические результаты**

В ретроспективную группу, как и в целом в исследование, вошли преимущественно больные ПКР (87 [91,6%]). Однако, поскольку, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, морфологическая верификация выполнялась в послеоперационном периоде, а методы инструментальной диагностики не

позволяют достоверно определить гистологический тип опухоли, у 8 (8,4%) пациентов, которым была выполнена РП, выявлены доброкачественные образования почек (Таблица 3.1.11).

**Таблица 3.1.11** – Гистологическая характеристика объемных образований почек у больных в группах исследования, абс. ч. (%)

	<i>Почечно-клеточный рак</i>	<i>Прочие объёмные образования почек</i>
Ретроспективный этап исследования (n = 95)	87 (91,6%)	8 (8,4%)
Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	30 (88,2%)	4 (11,8%)
Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	57 (93,5%)	4 (6,5%)

В большей части случаев верифицирован СПКР (67 (70,5%)), папиллярный ПКР – у 12 (12,6%), хромофобный – 6 (6,3%), уротелиальный рак – 2 (2,1%), неклассифицируемый низкодифференцированный ПКР – в 1 (1,0%) случае (Таблица 3.1.12).

**Таблица 3.1.12** – Гистологическая характеристика ЗНО почек, абс.ч. (%)

Гистологические характеристики		Ретроспективный этап исследования (n = 95)	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)
Светлоклеточный почечно-клеточный рак		67 (70,5%)	17 (50,0%)	50 (82%)
Несветлоклеточный почечно-клеточный рак	папиллярный	12 (12,6%)	7 (20,6%)	5 (8,2%)
	хромофобный	6 (6,3%)	5 (14,7%)	1 (1,6%)
	уротелиальный	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,6%)
	неклассифицируемый	1 (1,0%)	1 (3%)	0 (0%)

Среди больных ПКР преобладали пациенты с размерами опухоли до 7 см (T1a-1b) (71 (74,7%)), при этом соотношение T1a и T1b было примерно 1:1. Важно отметить, что на долю опухолей с инвазией в параренальную клетчатку и сосуды (T3a-3b) пришлось 12,6% (12 человек). Органосберегающие операции были выполнены этим пациентам по облигатным показаниям. По данным методов лучевой диагностики (МСКТ, МРТ) и морфологического исследования, ни в одном из случаев не верифицировано поражение регионарных лимфатических узлов (N0 – в 100% случаев). Отдаленное метастазирование имело место у 2 (2,1%) больных, во всех

случаях это были солитарные резектабельные метастазы. В Таблице 3.1.13 представлена краткая характеристика больных в соответствии со стадиями по системе TNM (AJCC, 2021).

**Таблица 3.1.13** – Распределение пациентов по стадиям, TNM, абс.ч. (%)

	Ретроспективный этап исследования (n = 95)	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)
T1a	32 (33,7%)	10 (29,4%)	22 (36%)
T1b	39 (41%)	16 (47,0%)	23 (37,7%)
T2a	4 (4,2%)	1 (2,9%)	3 (4,9%)
T2b	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,6%)
T3a	11 (11,6%)	3 (8,8%)	8 (13,1%)
T3b	1 (1,0%)	0 (0%)	1 (1,6%)
N1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
M0	81 (85,3%)	26 (76,5%)	55 (90,2%)
M1	2 (1,2%)	0 (0%)	2 (3,3%)

В группе доброкачественных новообразований почек наиболее часто выявляемыми были онкоцитомы (3 [1,7%]), кистозные опухоли (2 [1,2%]), ангиомиолипомы (2 [1,2%]). Кроме того, у 1 (0,6%) пациентов выявленные образования являлись очагами вторичного поражения при ЗНО других локализаций: раке пищевода (1 [0,6%]). Распределение пациентов с объемными образованиями почек доброкачественного или вторичного характера, не являющимися ПКР, представлено в Таблице 3.1.14.

**Таблица 3.1.14** – Гистологическая характеристика прочих объемных образований почек у больных в группах исследования, абс. ч. (%)

	Онкоцитома	Кистозное образование	Ангиомиолипома	Метастаз
Ретроспективный этап исследования (n = 95)	3 (1,7%)	2 (1,2%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)
Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	2 (5,8%)	1 (2,9%)	1(2,9%)	0 (0%)
Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)

На момент завершения ретроспективного этапа исследования средняя продолжительность наблюдения составила  $55,3 \pm 17,2$  (от 19 до 88) месяцев. В отдаленном послеоперационном периоде умерло 8 (8,4%) больных.

Смерть по причинам, не обусловленным онкологическими заболеваниями, наступила в 6 (75%) случаях: у 4 (66,7%) (2 [5,8%] из группы РП с ТИП, 2 [3,3%] из группы ЭКРП) больных причиной смерти стал инфаркт миокарда спустя 15, 32, 50 и 55 месяцев после операции, в 2 (28,6%) (по 1 [2,9% и 1,6%, соответственно] наблюдаемому из каждой группы) случаях причиной смерти стало острое нарушение мозгового кровообращения, развившееся через 30 и 46 месяцев после операции. Средний возраст умерших в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы составил  $72,3 \pm 4,2$  года. Физический статус всех пациентов этой группы на момент операции составлял ASA III, что соответствует наличию тяжелого системного заболевания с высоким риском летальности, как анестезиологической, так и госпитальной.

Летальные исходы, связанные с рецидивом или прогрессированием онкологического заболевания, наступили в 2 (28,6%) случаях, через 16 и 35 месяцев после ЭКРП. Пациент К.1, 52 года, умерший через 16 месяцев после операции, проходил лечение по поводу первично-множественного синхронного рака (рак левой почки и рак желудка). Пациенту выполнена ЭКРП, резекция нижней трети пищевода, гастрэктомия и спленэктомия. Смерть наступила в связи с прогрессированием рака желудка. У пациента К.2, 39 лет, исходно диагностирован рак единственной правой почки III стадии, cT3bN0M0, имела место интратрансвенальная инвазия, каваренальный тромб. Выбор органосберегающего лечения был обусловлен облигатным и факультативным показаниями: врожденная единственная почка, молодой возраст пациента. Выполнена ЭКРП с тромбэктомией из нижней полой вены. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований, морфологическая картина низкодифференцированного СПКР (Grade 4 по Fuhrman), с массивными некрозами и выраженной воспалительной инфильтрацией, с фокусами сосудистой инвазии и наличием опухолевого тромба в почечной и нижней полой вене, экспрессия Ki67 в 55% клеток опухоли, pT3bN0M0, G4, Pn0, L0, V1, R0. Пациент проходил контрольные обследования



в объеме МСКТ органов грудной клетки, МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением. При контрольном обследовании через 18 месяцев после операции выявлен местный рецидив заболевания, по месту жительства начата таргетная терапия (сунитиниб). Пациент умер в связи с прогрессированием заболевания спустя 35 месяцев после операции.

Прогрессирование опухолевого процесса на момент завершения ретроспективного этапа выявлено в 6 (6,3%) случаях: 3 (8,8%) в подгруппе РП с ТИП, в 3 (4,9%) в подгруппе ЭКРП (Таблицы 3.1.15, 3.1.16).

**Таблица 3.1.15** – Характеристики прогрессирования онкологического заболевания, абс. ч. (%)

	Прогрессирование онкологического заболевания	n, %	Средняя продолжительность безрецидивного периода, мес.
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)	местный рецидив	1 (2,9%)
появление новых очагов		2 (5,8%)	24,5±11,5
Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)	местный рецидив	0	0
	появление новых очагов	3 (4,9%)	28,7±5,7

**Таблица 3.1.16** – Характеристика случаев прогрессирования опухолевого процесса у больных в группах исследования

Подгруппа	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 34)		Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 61)		
	Ч.1	Ч.2	С.	К.3	К.2
Пациент	Ч.1	Ч.2	С.	К.3	К.2
Характер прогрессирования	МР, СП (mts в легкие)	СП (mts в мягкие ткани передней грудной стенки)	СП (mts в кости)	СП (mts в ипсилатеральный надпочечник)	СП (mts в легкие)
Безрецидивный период, мес.	13	36	30	36	20
T	3a	2a	1b	2a	3b
N	0	0	0	0	0
M	0	0	0	0	0
V	1	0	0	0	1
ПГИ, Fuhrman Grade	СПКР, G2	СПКР, G3	СПКР, G3	СПКР, G2	СПКР, G4
Тактика	НЭ, СТ	широкое иссечение, СТ	СТ	адреналэктомия	СТ
Летальный исход	0	0	0	0	1

*Примечание* – МР – местный рецидив, СП – системное прогрессирование, mts – метастазы, БРП – безрецидивный период, ПГИ – патогистологическое исследование, СПКР – светлоклеточный почечно-клеточный рак, НЭ – нефрэктомия, СТ – системная терапия, ЛИ – летальный исход

Во всех случаях прогрессирования верифицирован СПКР средней и низкой степени дифференцировки (G2-4). Случаи, характеризовавшиеся более ранним прогрессированием (13 и 20 месяцев) и агрессивным течением, отличались большими размерами исходного новообразования (Т3а, Т3b) и наличием сосудистой инвазии (опухолевая инвазия сегментарных вен почки и каваренальный тромб).

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 ВБП 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.

### ***3.1.6. Результаты ретроспективного этапа исследования: резюме***

Ретроспективный этап исследования позволил нам обосновать эффективность и безопасность ЭКРП с фармакохолодовой ишемией. На сопоставимых подгруппах пациентов, которым были выполнены РП с ТИП и ЭКРП была доказана онкологическая эквивалентность этих операций со значимым функциональным преимуществом ЭКРП. В целом, полученные нами результаты соответствовали данным литературы.

Учитывая большую продолжительность и стоимость, а также травматичность доступа при ЭКРП, возник вопрос о разработке показаний к данной операции. На основании результатов ретроспективного этапа исследования нами была создана шкала факторов риска развития ОПП, позволившая разделить пациентов с объемными образованиями почки на группы риска. 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 низком риске ОПП более обоснована РП с ТИП.

Для оценки эффективности и безопасности предлагаемого алгоритма, а также возможности применения шкалы факторов риска в формировании показаний к

определенному хирургическому маневру (в том числе варианту противоишемической защиты почек) был выполнен проспективный этап исследования.

## **3.2. Проспективный этап исследования**

### ***3.2.1. Алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты***

Мы выделили 3 группы пациентов: низкого (1–10 баллов ШФР), среднего (11–16) и высокого (17 и более) риска развития ОПП. Пациентам низкого риска рекомендовали РП с ТИП, среднего и высокого риска – ЭКРП. Пациентам среднего риска с высоким уровнем коморбидности и относительно несложным для резекции объемным образованием почки (R.E.N.A.L. < 10) выполняли РП с нулевой ишемией.

При оценке эффективности предложенной тактики определения способа противоишемической защиты мы ориентировались на стандартные маркеры ОПП, креатинин и СКФ, и ранние маркеры ОПП.

На основании ранее выполненных исследований, посвященных чувствительности и специфичности ранних маркеров ОПП различной этиологии, нами были выбраны цистатин С, IL-18, uL-FABP. С целью повышения точности исследования было принято решение определять уровень выбранных маркеров в моче: в отличие от исследования уровня маркеров в сыворотке, этот подход позволял определить динамику лабораторных показателей функции непосредственно резецируемой почки (интраоперационно проводилась катетеризация её мочеточника). Кроме того, выбранный нами способ получения биоматериала позволял снизить инвазивность диагностического исследования, особенно у пациентов с единственной почкой.

На данном этапе исследования мы ставили перед собой следующие задачи: оценить динамику биомаркеров ОПП (цистатин С, IL-18, L-FABP) в моче у больных ПКР в периоперационном периоде при РП с ТИП, ЭКРП и РП с нулевой ишемией, сравнить её с динамикой стандартных маркеров ОПП, подтвердить ранее описанные предиктивные возможности ранних маркеров ОПП на нашей выборке пациентов, рассмотреть возможность включения динамики уровня маркеров ОПП

в ШФР, а также апробировать предложенную нами модель тактики выбора метода противоишемической защиты.

### ***3.2.2. Характеристика группы проспективного исследования***

Группа проспективного исследования состояла из 76 пациентов, проходивших лечение в 2020–2022 гг., разделенных на подгруппы в соответствии с разработанной нами ШФР ОПП в послеоперационном периоде. Средний возраст пациентов составил  $57,7 \pm 12,6$  лет. Мужчины и женщины были представлены в относительно равном соотношении: 44 (57,9%) мужчины и 32 (42,1%) женщины.

В 29 (38%) случаях операция выполнялась на единственной или единственной функционирующей почке. У 12 (15,7%) пациентов в ходе предоперационного обследования был верифицирован тромбоз нижней полой вены или её притоков. В 11 (14,5%) случаях имело место отдаленное метастазирование. Анамнестические факторы компрометации почечной функции выявлены у 34 (44,7%) пациентов, из них в 10 (13,2%) случаях факторов, связанных с предшествующей травмой или заболеванием почки, было два и более. Избыточная масса тела или ожирение диагностированы у 54 (71,0%) участников исследования. Хронические гемодинамически значимые заболевания сердечно-сосудистой системы имелись у 18 (23,7%), сахарный диабет – у 16 (21%), длительный анамнез курения – у 19 (25%) пациентов. Медиана ИКЧ составила 5 (2–10). Медиана показателя шкалы R.E.N.A.L. – 10 (6–12).

Таким образом, в рассматриваемой нами выборке средний балл по ШФР составил  $11,2 \pm 3,5$ . В соответствии с выделенными нами ранее подгруппами получили следующее соотношение пациентов по степени риска ОПП в послеоперационном периоде: группа низкого риска (1–10 баллов ШФР) – 39 (51,3%), среднего (11–16) – 19 (25,0%) и высокого (17 и более) – 18 (23,7%). Соответственно ранее описанному алгоритму были определены показания к одному из 3 типов операций: интракорпоральной РП с ТИП (39 (51,3%) пациентов), ЭКРП с фармако-холодовой ишемией (26 (34,2%)), РП с нулевой (zero-) ишемией (11 [14,5%]) (Рисунок 3.2.1).



**Рисунок 3.2.1** – Подгруппы пациентов на проспективном этапе исследования, сформированные в соответствии с предложенным нами алгоритмом выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты

### 3.2.3. Интраоперационные показатели

Медиана продолжительности операции составила 192,5 (50–585) минут, медиана кровопотери – 225 (50–3200) мл. Интраоперационные показатели представлены в Таблице 3.2.1.

**Таблица 3.2.1** – Интраоперационные характеристики хирургических вмешательств с разными видами противоишемической защиты

Критерий оперативного пособия	Среднее значение			p
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	Экстракорпоральные резекции с фармакоолодовой ишемией (n = 26)	Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)	
Характеристика опухоли по шкале R.E.N.A.L., Me (min–max)	10 (6–11)	11 (9–12)	9 (7–10)	0,001
Время операции, мин, Me (min–max)	170 (80–345)	317,5 (115–585)	150 (50–290)	< 0,0001
Продолжительность тепловой ишемии, мин	20 (6–32)	9 (5–26)	–	< 0,0001
Продолжительность фармакоолодовой ишемии, мин,	–	45 (17–205)	–	
Кровопотеря, мл	200 (50–2500)	275 (50–3200)	100 (50–500)	0,02

Как можно увидеть из Таблицы 3.2.1, показатель по шкале R.E.N.A.L. был наиболее высоким у пациентов из подгруппы ЭКРП (11 [9–12]), наименьший показатель определен в подгруппе РП с нулевой ишемией (9 [7–10]). Медиана продолжительности ЭКРП (317,5 [115–585] мин) была значимо выше ( $p < 0,0001$ ), нежели РП с ТИП (170 [80–345] мин) и РП с нулевой ишемией (150 [50–290] мин). Объем кровопотери в подгруппе ЭКРП (275 [50–3200] мл) был выше, чем в других подгруппах (200 [50–2500] мл и 100 [50–500] мл, соответственно), что объяснимо, учитывая более сложное расположение опухоли.

Медиана продолжительности ТИП составила при РП с ТИП 20 (6–32) минут, при ЭКРП – 9 (5–26) минут. Продолжительность фармакоологической ишемии, имевшей место только при ЭКРП, варьировала от 17 до 205 минут, медиана составила 45 минут.

Регионарная лимфаденэктомия проводилась при размерах новообразования почки более 4 см, при увеличении регионарных лимфатических узлов, а также во всех случаях ЭКРП – как этап выделения сосудов почки. Симультантные операции выполнены в 8 (10,5%) случаях: 2 (5,1%) пациентам из подгруппы РП с ТИП, 4 (15,4%) представителям подгруппы ЭКРП и 2 (18,2%) – из подгруппы РП с нулевой ишемией. Структура симультантных хирургических вмешательств представлена в Таблице 3.2.2.

**Таблица 3.2.2** – Структура симультантных хирургических вмешательств

	<i>Симультантные операции, n (%)</i>
Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	Холецистэктомия, 2 (5,1%)
Экстракорпоральные резекции (n = 26)	Резекция печени, 1 (3,8%) Резекция аневризмы почечной артерии, протезирование почечной артерии, 1 (3,8%) Резекция аневризмы аорты с линейным протезированием, 1 (3,8%) Адреналэктомия, 1 (3,8%)
Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)	Резекция вторично измененных мышц, 2 (1,8%)

Как можно отметить из Таблицы 3.2.3, основные характеристики операций в подгруппах, вошедших в проспективное исследование, значимо не отличались.

Статистически достоверное различие было выявлено лишь по критерию многофокусного поражения, что было предопределено распределением пациентов в соответствии с алгоритмом выбора хирургического маневра.

**Таблица 3.2.3** – Характеристики хирургических вмешательств

Критерий	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 26)	Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)	p
Единственная почка, n (%)	8 (20,5%)	15 (57,7%)	6 (54,5%)	0,09
Количество почечных артерий, ср.	1,02±0,2	1,26±0,5	1,3±0,4	0,78
Количество почечных вен, ср.	1,22±0,32	1,09±0,17	1,1±1,6	0,82
Многофокусные опухоли, n (%)	1 (2,6%)	4 (15,4%)	4 (36,4%)	0,02
Количество удаленных опухолевых узлов, n	2	3; 4; 9; 15	2; 2; 2; 3	0,02
Тромбэктомия, n (%)	5 (12,8%)	5 (19,2%)	2 (18,2%)	0,80
Протезирование почечной артерии, n (%)	–	2 (7,7%)	–	0,30

#### **3.2.4. Функциональные результаты проспективного этапа исследования**

Оценка функциональных результатов операций проспективно производилась по стандартным лабораторным (уровень креатина и калия до и в 1-е сутки после операции) показателям. В целом, полученные данные были сопоставимы для пациентов всех трех групп (Таблица 3.2.4).

**Таблица 3.2.4** – 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.

В подгруппе участников проспективного этапа исследования, у которых было выявлено ОПП, преобладали пациенты с единственной почкой – 5 (72%). При этом средний показатель R.E.N.A.L. составил  $10,9 \pm 1,1$ , среднее значение ИКЧ –  $7,7 \pm 1,5$ . Избыточная масса тела выявлена у 6 (86%) пациентов. Соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым (4 (57,1%) и 3 (42,9%), соответственно). Продолжительность операции превышала средние значения у пациентов, у которых ОПП развилось после ЭКРП, –  $515,0 \pm 46,7$  минут. Во многом это объяснимо тем, что, помимо РП в 2 (66,7%) из этих случаев была выполнена тромбэктомия из НПВ, у 1 (33,3%) пациента – резекция аневризмы аорты. Среднее значение ШФР, с учетом интраоперационных показателей, в данной подгруппе пациентов составило  $17,8 \pm 3,0$ . Таким образом, рассматриваемые случаи характеризовались высоким риском ОПП и являлись наиболее сложными среди аналогичных по типу хирургического вмешательства.

### ***3.2.5. Ранние маркеры острого повреждения почек***

Пациенты были разделены на 2 подгруппы по факту развития ОПП в периоперационном периоде. В подгруппу 1 вошли пациенты, у которых в течение недели после операции было диагностировано ОПП, в подгруппу 2 – те, у которых не отмечено клинически значимого снижения почечной функции. Результаты исследования ранних маркеров ОПП в периоперационном периоде представлены в Таблице 3.2.5.



**Таблица 3.2.5** – Концентрация ранних маркеров острого повреждения почек в моче пациентов

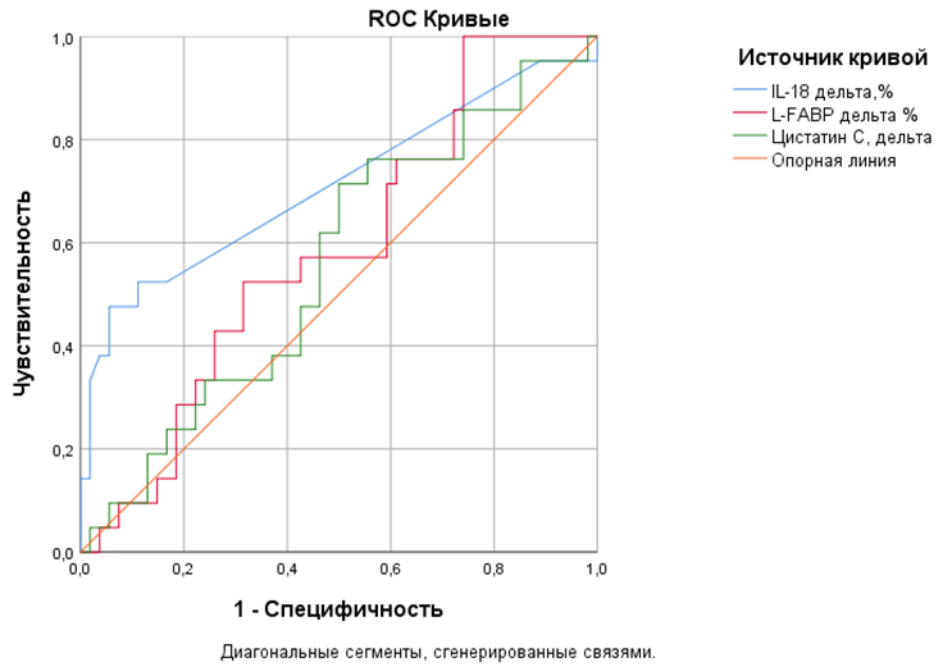
Маркер острого повреждения почек	Подгруппа	Концентрация за 30 мин до операции	Концентрация через 12 ч после операции	<i>p</i>
Цистатин С, нг/мл	1	57 (9–500)	296 (15–568)	< 0,001
	<i>p</i>	0,48	0,12	
	2	46 (9–4 479)	151 (54–549)	< 0,001
IL-18, пг/мл	1	77 (39–570)	80 (77–2 268)	0,02
	<i>p</i>	0,97	<b>0,002</b>	
	2	68 (10–449)	82 (68–1 040)	0,62
L-FABP, пг/мл	1	3 758 (124–96 780)	45 838 (1 612–577 729)	< 0,001
	<i>p</i>	0,27	0,24	
	2	4 619 (20–153 532)	32 921 (553–575 264)	< 0,001

Как видно из Таблицы 3.2.5, концентрации исследуемых маркеров в моче до начала операции в обеих подгруппах были достаточно вариабельны, прогностическая ценность исходного уровня ранних маркеров ОПП в отношении риска развития нарушения функции почек после РП в нашем исследовании не была доказана ( $p > 0,05$ ). Однако подтверждена значимость динамики уровня этих белков в ранней диагностике ОПП. Отмечен статистически значимый ( $p < 0,05$ ) параллельный прирост концентраций всех трех ранних маркеров ОПП и более выраженное повышение уровня IL-18 ( $p = 0,02$ ) у пациентов 1-й подгруппы через 12 часов после операции.

Нами проведен анализ чувствительности и специфичности уровня ранних маркеров ОПП в послеоперационном периоде. Полученные результаты отображены на Рисунке 3.2.2 и в Таблице 3.2.6: 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.

**Таблица 3.2.6** – Чувствительность и специфичность уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде

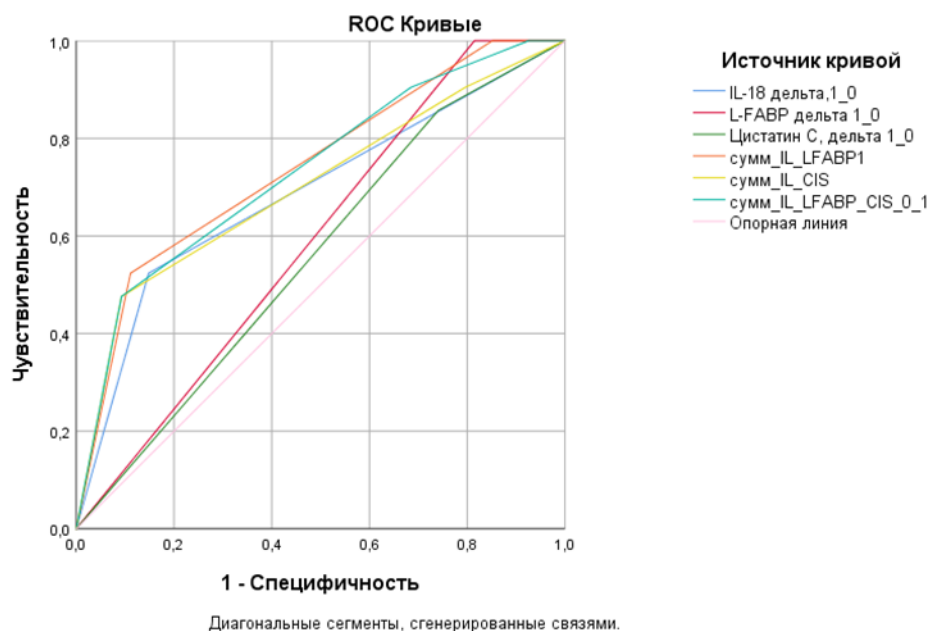
Переменные результата проверки	Площадь под кривой				
	Область	Стандартная ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая знч. <sup>b</sup>	Асимптотический 95%-й ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
IL-18, дельта	0,711	0,075	0,005	0,564	0,857
uL-FABP, дельта	0,587	0,069	0,243	0,451	0,723
Цистатин С, дельта	0,557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



**Рисунок 3.2.2** – Чувствительность и специфичность уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде

При включении в анализ синхронного изменения уровня 2 и 3 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 3.2.3, Таблица 3.2.7).

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 объемом выборки. Однако они могут быть использованы при выборе оптимального метода ранней диагностики ОПП после органосберегающего хирургического лечения по поводу объемных образований почек, в том числе с применением фармакохолодовой противоишемической защиты.



**Рисунок 3.2.3** – Чувствительность и специфичность изменения уровня ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде: в анализ включены варианты синхронного повышения уровня маркеров

**Таблица 3.2.7** – Чувствительность и специфичность ранних маркеров острого повреждения почек в послеоперационном периоде: в анализ включены варианты синхронного повышения уровня маркеров

Переменные результаты проверки	Площадь под кривой				
	Область	Стандартная ошибка <sup>a</sup>	Асимптотическая знч. (p)	Асимптотический 95%-й ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
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

### 3.2.6. Осложнения

На проспективном этапе исследования удалось достичь значительного снижения частоты развития осложнений в послеоперационном периоде. У 5 (13,0%) пациентов из подгруппы интракорпоральных РП с ТИП, 4 (15,4%) пациентов из подгруппы ЭКРП и 1 (9,0%) пациента из подгруппы интракорпоральных РП с zero-

ишемией развились послеоперационные осложнения. В Таблице 3.2.8 представлена их структура.

**Таблица 3.2.8** – Структура послеоперационных осложнений

<i>Осложнение</i>	<i>Число случаев, n (%)</i>		
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	Экстракорпоральные резекции с фармако-холодовой (n = 26)	Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)
Острое повреждение почек	3 (7,7%)	3 (11,5%)	1 (9%)
Послеоперационный панкреатит	1 (2,6%)	1 (3,8%)	–
Артериовенозно-лоханочная фистула	1 (2,6%)	–	–

В проспективной группе удалось избежать развития забрюшинных гематом. Проподимость протезов почечной артерии в послеоперационном периоде не была нарушена ни в одном из случаев. Ультразвуковой контроль на предмет данных осложнений стандартно выполняли на 1-е, 3-и, 5-е сутки после операции. Потребности в НЭ в проспективной группе пациентов не было. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде также не было.

В 1 (2,6%) случае после РП с ТИП сформировалась артериовенозно-лоханочная фистула, что, вероятно, было связано с недостаточным гемостазом при ушивании сегментарных сосудов и паренхимы почки. Это осложнение протекало бессимптомно и было диагностировано через 3 месяца после операции при контрольной МСКТ с контрастным усилением. Пациентка повторно госпитализирована, выполнена эндоваскулярная окклюзия свища.

Острый послеоперационный панкреатит имел место у 2 (2,6%) пациентов: 1 (2,6%), перенесшего РП с ТИП, и 1 (3,8%) после ЭКРП. Во всех случаях это был не-деструктивный панкреатит, купированный стандартной антисекреторной терапией.

Послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo представлены в Таблице 3.2.9.

Осложнения II степени, т.е. разрешавшиеся методами стандартной консервативной терапии, составили 5 (6,6%) общего числа клинических случаев: 2 случая

острого панкреатита и 3 – ОПП. Количество выявленных осложнений выше II степени по классификации Clavien–Dindo – 5, что составляет 6,6% общего числа операций. Осложнения IIIa степени имели место у 4 пациентов, все они были связаны с развитием ОПП, потребовавшего проведения гемодиализа. Повторное хирургическое вмешательство (эндоваскулярная окклюзия свища) выполнено в 1 (2,6%) случае после РП с ТИП.

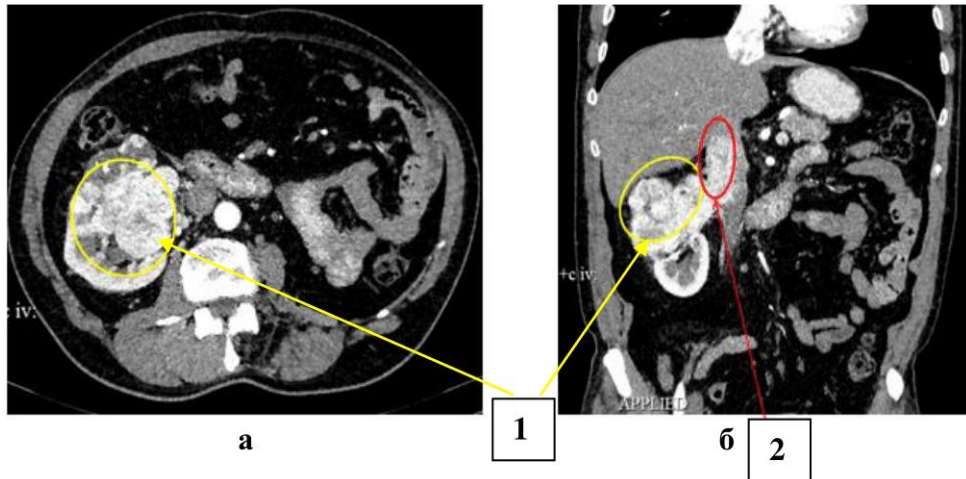
**Таблица 3.2.9** – Распределение осложнений по степени тяжести согласно классификации Clavien–Dindo

Степень тяжести	Число случаев, n (%)		
	Интракорпоральные резекции с тепловой ишемией (n = 39)	Экстракорпоральные резекции с фармакохолодовой ишемией (n = 26)	Интракорпоральные резекции с zero-ишемией (n = 11)
II	3 (7,7 %)	2 (7,7%)	–
IIIa	1 (2,6%)	2 (7,7%)	1 (9,0%)
IVa	1 (2,6%)	–	–

### 3.2.7. Клинические наблюдения

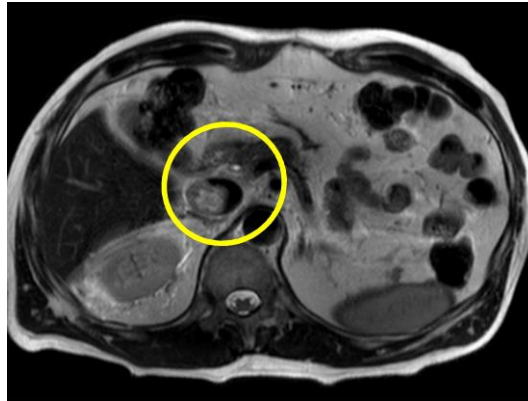
#### **Клинический случай пациента с опухолевым поражением единственной почки, осложненным опухолевым тромбозом почечной вены**

Пациент П., 65 лет, обратился к врачу по месту жительства с жалобами на тупые малоинтенсивные боли в правой поясничной области. По данным МСКТ и МРТ органов брюшной полости, выявлена крупная многоузловая трансмурально расположенная опухоль верхней половины правой почки размерами 10,1×7,5×9,5 см, распространяющаяся в синус почки (паренхима остальных сегментов почки относительно сохранена), неокклюзирующий васкуляризированный опухолевый тромб в правой почечной вене с распространением в НПВ (компонент в НПВ длиной 62 мм, головка тромба на границе с печеночным сегментом НПВ), метастаз в теле правого надпочечника 25×20 мм, левый надпочечник не изменен (Рисунки 3.2.4, 3.2.5). Сложность планируемой резекции была оценена 12 баллами по шкале R.E.N.A.L.



*Примечание* – а – аксиальный срез; б – фронтальный срез; 1 – многоузловая опухоль; 2 – неокклюзирующий васкуляризированный опухолевый тромб в НПВ

**Рисунок 3.2.4** – МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

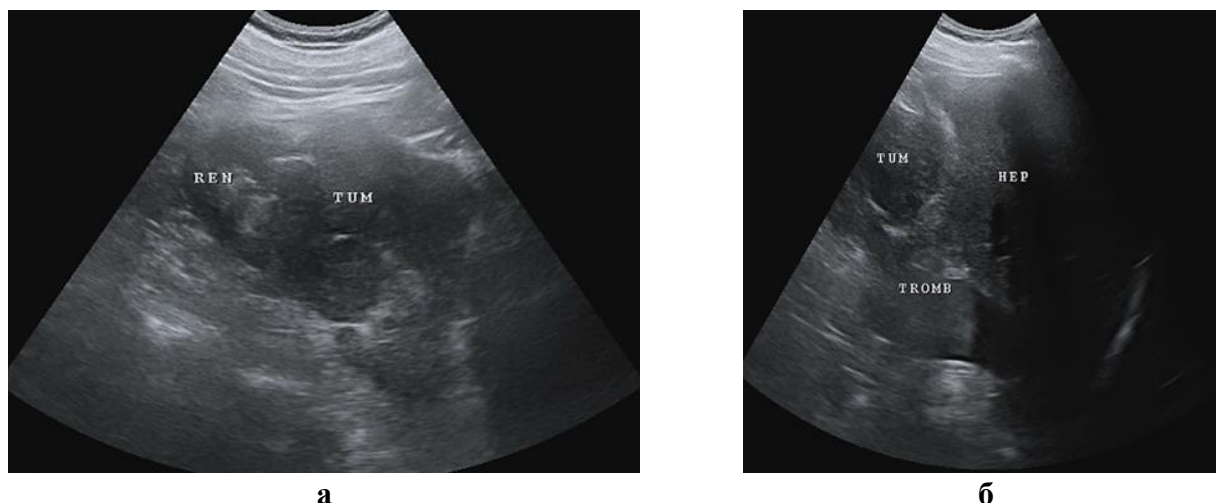


**Рисунок 3.2.5** – МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: опухолевый тромб, занимающий две трети просвета нижней полой вены (помечен кругом)

Солитарный характер почки был обусловлен травмой с последующим удалением левой почки за 30 лет до рассматриваемой госпитализации.

В соответствии с классификацией AJCC, 8-е издание, установлен диагноз: рак единственной правой почки IV стадии, сT4N0M0, интралюминальная инвазия НПВ (каваренальная форма).

В соответствии со стандартом обследования пациентов с крупными центрально расположенными новообразованиями почек и тромбозом НПВ, принятым в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» для повышения эффективности интраоперационной ультразвуковой навигации в предоперационном периоде также выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (Рисунок 3.2.6).



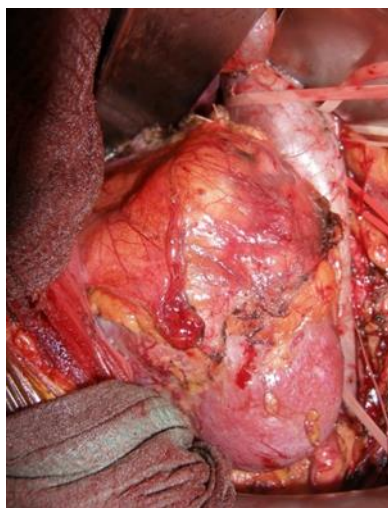
*Примечание – а – многоузловая трансмуральная опухоль почки; б – интравенозная инвазия в нижнюю полую вену, каваренальная форма*

**Рисунок 3.2.6** – УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства

В предоперационном периоде уровень мочевины составлял 5,18 ммоль/л, креатинина – 122 мкмоль/л, СКФ – 66 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП. Прочие лабораторные показатели были в пределах референсных значений.

Индекс коморбидности Чарлсон составил 10. Сумма баллов для данного пациента по ШФР, разработанной нами, – 17, что, в соответствии с предложенным алгоритмом соответствует группе высокого риска ОПП и, учитывая интравенозную инвазию и локализацию относительно собирательной системы почки, является показанием к ЭКРП.

Операция в объеме ЭКРП единственной правой почки в условиях фармако-холодовой ишемии (Кустодиол + ледовая крошка), резекции верхней группы чашечек с ортотопической реплантацией сосудов, тромбэктомии из НПВ, адреналэктомии справа, парааортальной лимфаденэктомии выполнена 30.08.2018. В положении больного на спине с валиком под реберной дугой выполнена J-образная лапаротомия. Проведена ревизия органов брюшной полости: патологических изменений не выявлено. По линии Тольда вскрыто забрюшинное пространство справа. Визуализирован правый надпочечник, увеличенный до 3 см в наибольшем измерении за счет метастаза. Единственная правая почка увеличена до 25×10 см за счет викарной гипертрофии, а также в связи с наличием опухолевого узла, на 1/3 расположенного экстраренально (Рисунок 3.2.7). Лимфаденопатии не выявлено.

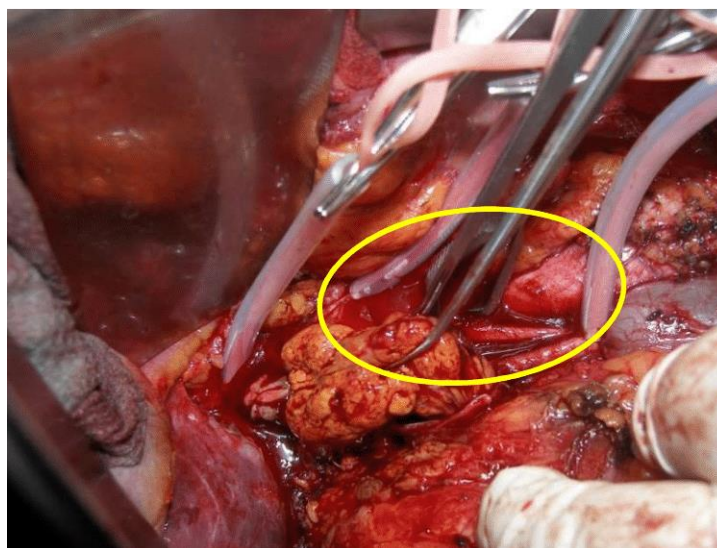


**Рисунок 3.2.7** – Интраоперационная картина: увеличенная в размерах правая почка

Правая почка с паранефральной клетчаткой мобилизована. Выполнена паракавальная лимфаденэктомия. Паранефральная клетчатка удалена и отправлена на морфологическое исследование. По латеральной поверхности верхней половины правой почки визуализирован опухолевый узел размерами 10,1×7,5×9,5 см. Выделена 1 почечная артерия и 1 почечная вена. При пальпации почечной вены определяется уплотнение, обусловленное митральюминальной инвазией. Интраоперационно выполнено УЗИ (ИОУЗИ). В правой почечной вене, на всем протяжении, определены тромботические массы неоднородной эхогенности. Тромб длиной 6,7 см свободно флотировал в просвете почечной и нижней полой вены, а его головка располагалась в 25 мм от устьев печеночных вен. Ретроградного распространения не было.

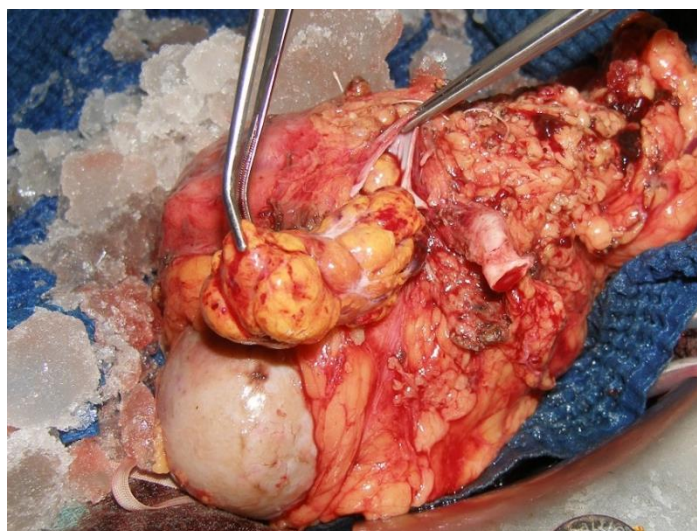
Правый мочеточник выделен на протяжении. Под структурами почечной ножки проведены резиновые турникеты. Почечная артерия пересечена в области устья. Культи перевязана, прошита. На дистальный конец почечной артерии наложен сосудистый зажим «бульдог». При ИОУЗИ определена граница опухолевого тромба после пересечения почечной артерии. На НПВ ниже печеночных вен и ниже правой почечной вены, а также на левую почечную вену наложены сосудистые зажимы. Выполнена резекция НПВ в области устья с выкройкой «капюшона» из стенки НПВ в дистальном направлении. Опухолевый тромб выведен в рану (Рисунок 3.2.8).





**Рисунок 3.2.8** – Интраоперационная картина: опухолевый тромб, вывихнутый из нижней полой вены

На образовавшийся дефект в НПВ наложен зажим Сатинского. Сняты ранее наложенные сосудистые зажимы. Почка выведена в рану в лоток с ледовой крошкой, налажена перфузия охлажденным раствором Кустодиола в почечную артерию (Рисунок 3.2.9).



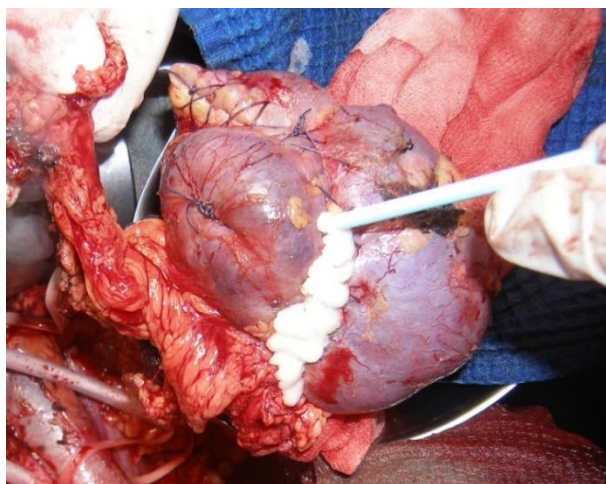
**Рисунок 3.2.9** – Интраоперационная картина: мобилизованная почка, помещенная в лоток с ледовой крошкой

Проведена перфузия раствором Кустодиола. Выполнено удаление опухоли в пределах здоровых тканей с отступом 2 мм (Рисунок 3.2.10). Опухолевые массы извлечены из сегментарной вены и почечной вены. Макропрепараты отправлены на морфологическое исследование.



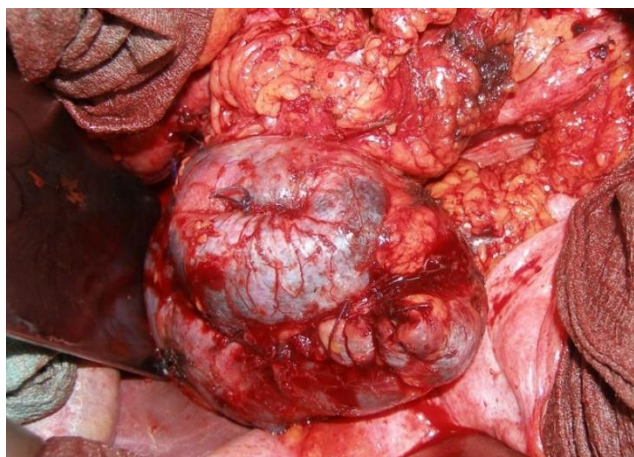
**Рисунок 3.2.10** – Интраоперационная картина: резекция почки в пределах здоровых тканей

Стандартно проведено ушивание сосудов дна резекции Z-образными швами, восстановлена целостность собирательной системы, ушита паренхима почки, линия финального шва дополнительно обработана гемостатической пеной (Рисунок 3.2.11).



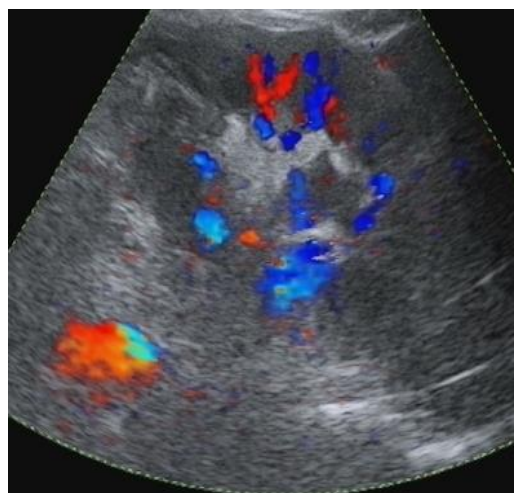
**Рисунок 3.2.11** – Интраоперационная картина: почка после ушивания паренхимы до восстановления кровотока

Сформированы аорто-артериальный (на 2 см дистальнее истинного устья почечной артерии и почечной вены) и каваренальный сосудистые анастомозы проленовой нитью 6/0. После возобновления кровотока перфузия почки визуально удовлетворительная (Рисунок 3.2.12).



**Рисунок 3.2.12** – Интраоперационная картина: почка после пуска кровотока

Время фармакохолодовой ишемии составило 218 мин. При УЗ-контроле кровотока в почке сохранен (Рисунок 3.2.13).



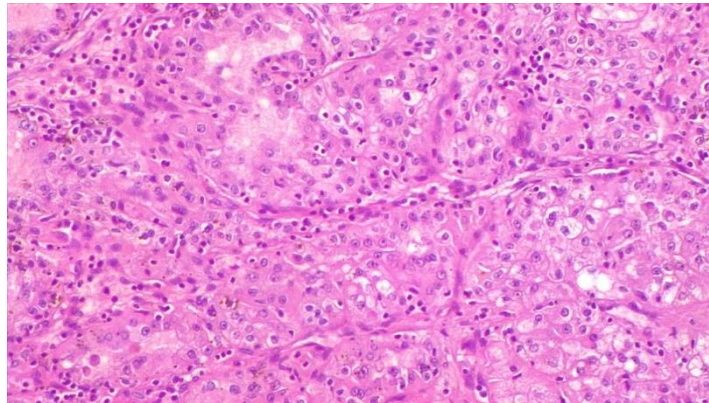
**Рисунок 3.2.13** – Интраоперационное УЗИ правой почки после пуска кровотока (режим цветового дуплексного картирования)

Дренирование, восстановление целостности забрюшинного пространства и ушивание операционной раны проведено стандартно.

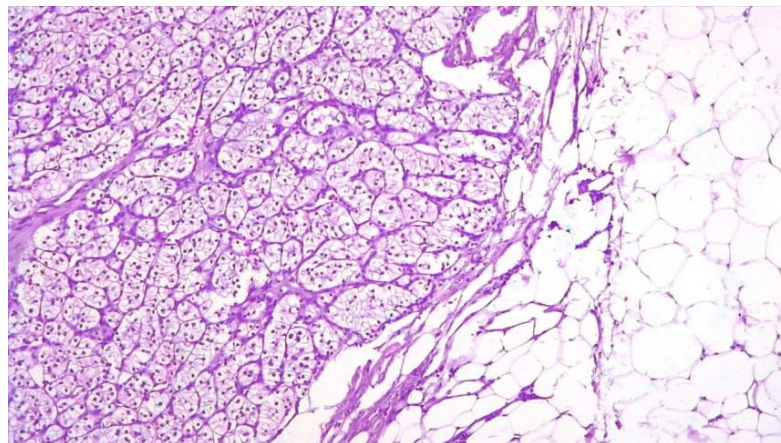
Послеоперационный период охарактеризовался развитием ОПП II степени, в связи с чем были проведены 2 сеанса гемодиализации. Проводилась антибактериальная, инфузионная, гемотрансфузионная, антикоагулянтная терапия. Диурез был восстановлен на 6 сутки после операции. На 12-е сутки пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

По данным морфологического исследования, верифицирован светлоклеточный ПКР единственной правой почки, Grade 3 (Рисунок 3.2.14), размер опухолевого узла

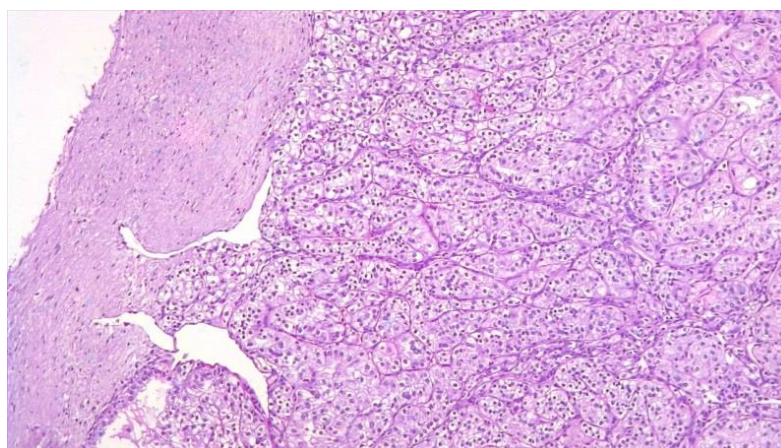
6,7×5,5×5,0 см, с врастанием в паранефральную клетчатку, венозной инвазией (Рисунок 3.2.15) и образованием опухолевого тромба в НПВ (Рисунок 3.2.16).



**Рисунок 3.2.14** – Микропрепарат, опухоль почки представлена светлоклеточным почечно-клеточным раком, Grade 3. Увеличение ×200

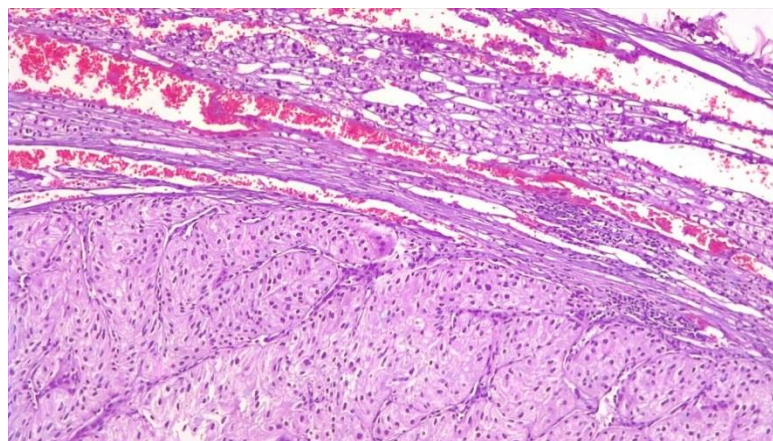


**Рисунок 3.2.15** – Микропрепарат, инвазия опухоли в паранефральную клетчатку. Увеличение ×200



**Рисунок 3.2.16** – Микропрепарат, опухолевый тромб представлен светлоклеточным почечно-клеточным раком. По краю препарата участок стенки нижней полой вены. Увеличение ×100

В 10 регионарных лимфатических узлах без метастазов опухоли. Метастаз светлоклеточного ПКР в правый надпочечник размером 1,7×1,5×2 см (Рисунок 3.2.17).



**Рисунок 3.2.17** – Микропрепарат, метастаз светлоклеточного почечно-клеточного рака в надпочечник. Увеличение ×100

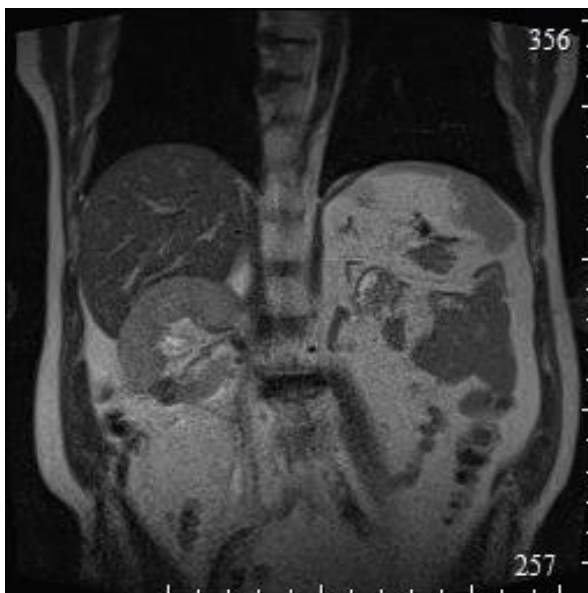
Спустя 3 мес. послеоперационного периода показатели выделительной функции почки приблизились к таковым в предоперационном периоде, через 6 месяцев положительная динамика сохранялась (Таблица 3.2.10).

**Таблица 3.2.10** – Оценка показателей выделительной функции почки до и после оперативного вмешательства

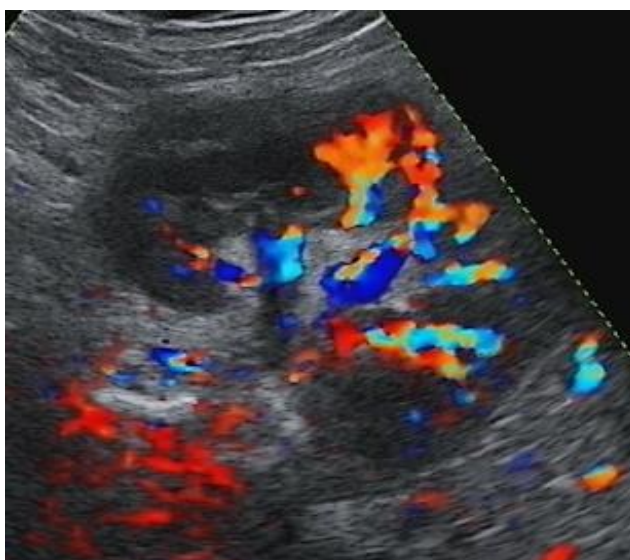
<i>Биохимические показатели выделительной функции почки</i>	<i>Сроки наблюдения</i>			
	до операции	1-й день послеоперационного периода	через 3 месяца после операции	через 6 месяцев
Мочевина, ммоль/л	5,18	9,2	12,4	10,3
Креатинин, мкмоль/л	122	312	183	189

При контрольном осмотре через 34 месяца по данным МРТ органов брюшной полости и малого таза признаков рецидива опухоли, метастазов в паренхиматозных органах не выявлено (Рисунок 3.2.18).

По ультразвуковым (Рисунок 3.2.19) и лабораторным данным отмечается удовлетворительная функция почки, не требующая заместительной терапии.



**Рисунок 3.2.18** – МРТ органов брюшной полости через 6 месяцев после операции



**Рисунок 3.2.19** – УЗИ единственной правой почки через 6 месяцев в режиме цветового дуплексного картирования

### **Клинический случай полиморбидного пациента с многофокусным опухолевым поражением единственной почки**

Пациент К., 66 лет, обратился на консультацию к урологу ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ РФ в 2020 г. в связи с наличием объемного образования единственной левой почки.

Ранее, в 2015 г., пациенту выполнена правосторонняя нефрадреналэктомия по поводу рака почки IV стадии, pT1bN0M1 [ADR]. По данным гистологического исследования от 2015 г.: светлоклеточный почечно-клеточный рак правой почки, размером 45×30 мм, Grade 1.

Проходил регулярное наблюдение. В октябре 2019 г. при контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружено объемное образование единственной левой почки, размерами 13×14 мм. Онкологом по месту жительства предложено активное наблюдение. За время наблюдения отмечен рост новообразования, появление новых очаговых образований почки.

Госпитализирован в удовлетворительном состоянии в НМИЦХ им. А. В. Вишневского с целью дообследования и лечения. По данным МСКТ от 16.11.2020: состояние после нефрдреналэктомии справа. Множественные опухоли в единственной левой почке: в верхнем сегменте субкапсулярно 13 мм, в передне-верхнем сегменте трансмурально 21 мм и кортикально 12 мм. Мелкие кисты левой почки Bosniak I. Множественные мелкие метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный в головке, 12 мм. Метастаз в теле левого надпочечника 14 мм. Метастаз в толще левой поясничной мышцы 17 мм на уровне тела L2 позвонка (Рисунок 3.2.20).

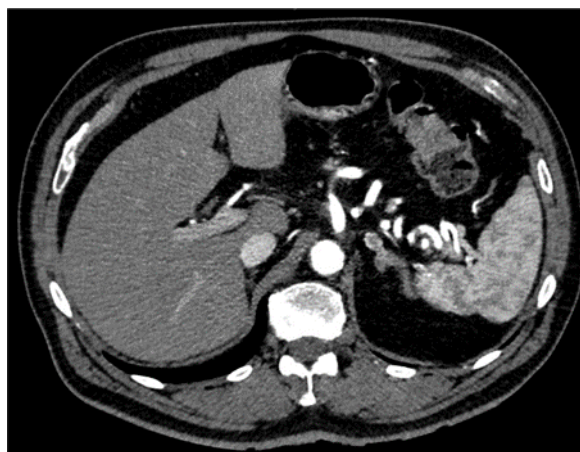
Пациенту запланировано хирургическое органосберегающее лечение в объеме циторедуктивной резекции единственной левой почки, метастазэктомии – по возможности, с учетом соотношения риска прогрессирования онкологического заболевания, операционного и анестезиологического рисков, с последующим решением вопроса о противоопухолевой терапии.

Помимо основного заболевания пациент страдал язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (стадия ремиссии), артериальной гипертензией 3-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4, сахарным диабетом 2-го типа. Индекс коморбидности Чарлсон составил 10. Сумма баллов по ШФР – 12,5, в связи с чем решено выполнить интракорпоральную РП в условиях zero-ишемии.

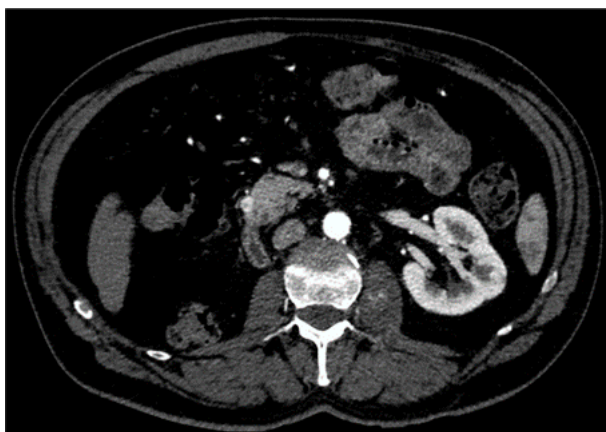
18.11.2020 выполнена Циторедуктивная резекция единственной левой почки (3), резекция левой поясничной мышцы под ультразвуковым контролем. В положении больного на спине с валиком под реберной дугой выполнена L-образная лапаротомия. В брюшной полости выпота не было. Вскрыто забрюшинное пространство по линии Тольда слева. Визуализирована клетчатка левой почки. Выполнена мобилизация левой почки с паранефрием.



а



б



в



г

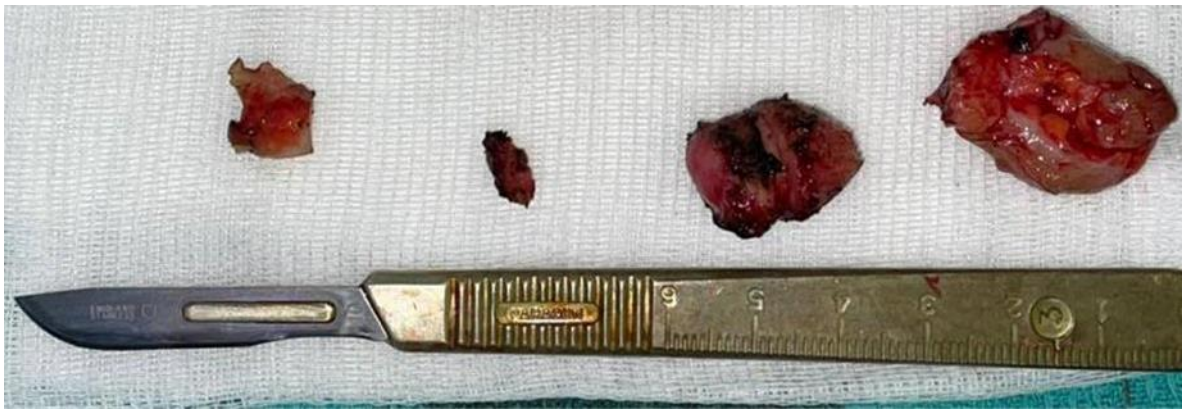
*Примечание* – а – новообразования единственной левой почки; б – метастаз в теле левого надпочечника, 14 мм; в – множественные гиперваскулярные метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный в головке поджелудочной железы 12 мм; г – метастаз в левой поясничной мышце, 17 мм, одно из новообразований единственной левой почки

**Рисунок 3.2.20** – МСКТ, артериальная фаза контрастного усиления

Паранефральная клетчатка удалена от левой почки с отсепаровкой клетчатки левого надпочечника. Выделены почечная вена и почечная артерия. В верхнем полюсе левой почки, на границе передних и заднего сегментов определяется округлая опухоль до 13 мм в диаметре, преимущественно экзоорганно расположенная. В передне-верхнем сегменте трансмурально – аналогичное образование диаметром около 21 мм. С помощью интраоперационного УЗИ в средней трети почки визуализировано кортикально расположенное округлое образование до 12 мм диаметром, в левой поясничной мышце, на уровне LII, – округлый вторичный очаг поражения диаметром около 10 мм. Почечные сосуды взяты на резиновые «держалки».



Остро, отступя на 2 мм от границ опухоли, последовательно выполнена резекция новообразований почки в условиях нулевой ишемии с восстановлением целостности паренхимы, затем – резекция поясничной мышцы под УЗ-контролем (Рисунок 3.2.21). Гемостаз. В области резекции уложен и подшит жировой лоскут, уложена гемостатическая губка. Гемостаз. Сухо. Дренажирование забрюшинного пространства двумя силиконовыми дренажами (вдоль передней и задней поверхностей почки, к области резекции). Восстановление целостности забрюшинного пространства. Ревизия раны. Послойное ушивание операционной раны. На самостоятельном дыхании пациент переведен в отделение реанимации. Время операции составило 230 мин, кровопотеря – 200 мл.



**Рисунок 3.2.21** – Удаленные новообразования единственной левой почки

По данным гистологического исследования от 19.11.2020: морфологическая картина мультифокального светлоклеточного почечноклеточного рака единственной левой почки размером от 1,3×1,2×0,6 см до 2×1,4×1,3 см Grade 1, с очаговыми кровоизлияниями и некрозами. Фрагмент скелетной мышцы с опухолевым ростом светлоклеточного почечноклеточного рака почки. pT1a(3) cN0 pM1[ADR, PANC, OTH]; M8310/3, G2; Pn0, L0, V0, R0.

Послеоперационный период осложнился развитием острого повреждения почки, I ст., разрешившимся консервативной терапией в 1-е сутки. Проводилась инфузионная, анальгетическая, антиэметическая терапия, антибактериальная, противоязвенная профилактика и профилактика тромбоэмболических осложнений.

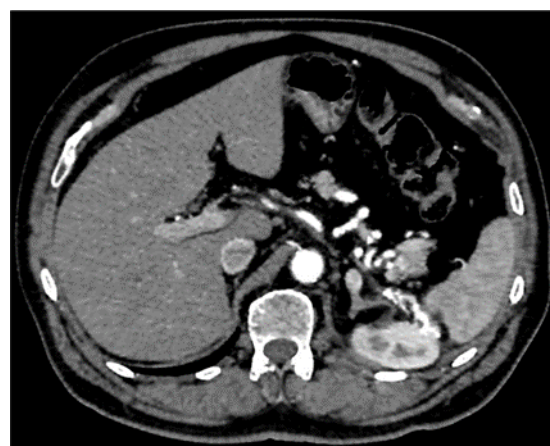
Выписан на 8-е сутки после операции с восстановленным диурезом в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, уролога, нефролога, кардиолога по месту жительства.

Пациент соответствовал группе благоприятного прогноза: индекс Карновского  $> 80\%$ , время от установки диагноза до начала лечения  $> 1$  года, гемоглобин 130 г/л, уровень нейтрофилов  $6,2 \times 10^9/л$ , уровень тромбоцитов 327 000 Ед/мкл, скорректированный кальций 9,4 мг/дл. Через 10 дней после операции начата таргетная терапия: Сунитиниб, 50 мг, 1 р./д., 4 цикла по 6 недель.

По данным контрольных исследований, размер метастаза в левом надпочечнике остается стабильным (Рисунок 3.2.22, а–в, соответственно).



а



б

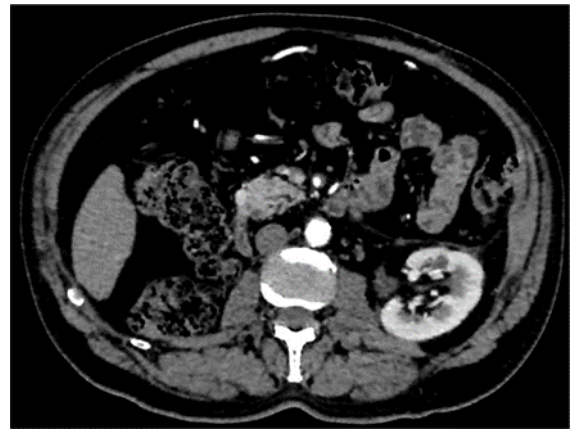


в

**Рисунок 3.2.22** – МСКТ, артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в левом надпочечнике при контрольных исследованиях от: **а** – через 6 месяцев, **б** – через 12 месяцев, **в** – через 24 месяца



а



б



в

**Рисунок 3.2.23** – МСКТ, артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в головке поджелудочной железы при контрольных исследованиях от: **а** – через 6 месяцев, **б** – через 12 месяцев, **в** – через 24 месяца

По данным контрольных исследований, размер метастаза в головке поджелудочной железы уменьшается: при МСКТ 21.01.2022 – 10 мм (Рисунок 3.2.23, а–в, соответственно).

В связи с сопутствующими заболеваниями пациент был амбулаторно консультирован кардиологом и эндокринологом. Ранее проводившаяся по поводу гипертонической болезни и сахарного диабета терапия была скорректирована. В настоящее время больной получает комбинацию антигипертензивных препаратов, антиагрегантную, гипогликемическую терапию, противоязвенную профилактику, регулярно проходит контрольные обследования. В ходе 4-го цикла терапии у пациента развился ладонно-подошвенный синдром II ст. тяжести, купированный местной противовоспалительной и анальгетической терапией. Редукция дозы или отмена таргетной терапии не потребовались.

В настоящее время состояние пациента стабильно, удовлетворительно. По данным МСКТ, имеет место стабилизация метастатических очагов. Продолжается динамическое наблюдение.

### ***3.2.8. Результаты проспективного этапа исследования: резюме***

Таким образом, в ходе проспективного этапа исследования нам удалось подтвердить эффективность и безопасность ранее разработанного алгоритма. Разработанная нами шкала позволила не только оценивать ФР ОПП в периоперационном периоде, но и, на основании суммы имеющихся ФР, рекомендовать оптимальный способ противоишемической защиты. Группы про- и ретроспективного этапов исследования были сопоставимы по демографическим и анамнестическим характеристикам, особенностям объемных образований и опухолевого процесса, а также профилю коморбидности. Частота развития осложнений в послеоперационном периоде снизилась с 54,7% до 13,1%. При этом на проспективном этапе работы частота развития ОПП снизилась с 35,7% до 9,2%.

Проведена оценка диагностической ценности ранних маркеров ОПП. Последнее позволило рекомендовать разработку и внедрение в клиническую практику диагностической панели, включающей IL-18 или сочетание IL-18 и uL-FABP в качестве маркеров, обладающих оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности, в том числе при РП с фармакохолодовой противоишемической защитой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная работа предпринята с целью улучшения результатов органосберегающего хирургического лечения больных с объёмными образованиями почек. Для достижения полученной цели были изучены и проанализированы функциональные и онкологические результаты резекций почек с различными вариантами противоишемической защиты. В двунаправленное нерандомизированное исследование включен 171 пациент с объёмными образованиями почек. Ретроспективный этап исследования заключался в анализе случаев 95 пациентов, проспективный – 76 пациентов, проходивших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского» МЗ РФ в 2012–2019 гг. и 2020–2021 гг., соответственно.

В ходе ретроспективного этапа исследования был проведен сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов экстракорпоральных резекций почек с фармакохолодовой ишемией (ЭКРП) и интракорпоральных резекций почек с тепловой ишемией (РП с ТИП). На сопоставимых подгруппах пациентов была доказана онкологическая эквивалентность этих операций со значимым функциональным преимуществом ЭКРП, а также подтверждена онкологическая и функциональная безопасность ЭКРП. Анализ осложнений послеоперационного периода ЭКРП выявил направления, требующие модификации. В связи с большей продолжительностью, а также травматичностью доступа при ЭКРП, возник вопрос о разработке показаний к данной операции. На основании результатов ретроспективного этапа исследования нами была создана шкала факторов риска (ШФР) развития острого повреждения почек (ОПП), позволившая разделить пациентов с объёмными образованиями почек на группы и составить алгоритм выбора оперативного доступа и метода противоишемической защиты.

Предположив, что разработанная нами шкала позволит не только оценивать факторы риска ОПП в периоперационном периоде, но и, на основании суммы имеющихся факторов риска, рекомендовать оптимальный способ противоишемической защиты, 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 (индекс коморбидности Чарлсон  $\geq 8$ ), в сочетании с низким риском интраоперационной кровопотери (при поверхностном ( $\geq 50\%$  экзоорганно, без инвазии в собирательную систему почки) расположении и относительно небольших размерах ( $\leq 4$  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 индекса коморбидности Чарлсон) мы считаем более обоснованной РП с ТИП.*

При оценке эффективности предложенной тактики определения способа противоишемической защиты мы ориентировались на стандартные маркеры ОПП, уровень креатинина и ранние маркеры ОПП. На проспективном этапе исследования была подтверждена эффективность и безопасность ранее разработанного алгоритма, а также оценка прогностической ценности ранних маркеров острого повреждения почек. Последнее позволило рекомендовать разработку и внедрение в клиническую практику диагностической панели, включающей IL-18 и uL-FABP в качестве маркеров, обладающих оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности при ЭКРП и РП с ТИП.

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 новообразований почек. Эффективность модели подтверждена результатами проспективного этапа исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Частота развития острого повреждения почек после обширных резекций при фармакохолодовой противоишемической защите (27,9%) значительно 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  $\geq 25$ , 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 объемными 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 0,711;  $p = 0,005$ ; 95%-й ДИ 0,564–0,857).



## 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  $\geq 25$ , 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- БРВ – безрецидивная выживаемость  
БРП – безрецидивный период  
ВБП – выживаемость без прогрессирования  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ЗНО – злокачественное новообразование  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛИ – летальный исход  
МАИР – Международное агентство по изучению рака  
мПКР – метастатический ПКР  
МР – местный рецидив  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
несПКР – несветлоклеточный ПКР  
НПВ – нижняя полая вена  
НЭ – нефрэктомия  
ОВ – общая выживаемость  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ОПП – острое повреждение почек  
ОСВ – онкоспецифическая выживаемость  
ПГИ – патогистологическое исследование  
ПКР – почечно-клеточный рак  
РП – резекция почки  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СП – системное прогрессирование  
СПКР – светлоклеточный ПКР  
СТ – системная терапия  
ТИ – тепловая ишемия  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФР – факторы риска  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ЭКРП – экстракорпоральная резекция почки с фармакохолодовой ишемией  
ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative

AJCC - American Joint Committee on Cancer tumor

AUA – American Urological Association

BCL-2 – B-cell lymphoma 2 gene

COVID-19 – коронавирусная инфекция 2019

EAU – European Urological Association

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

IL – интерлейкин

IMDC – International Metastatic Renal Cancer Database Consortium

L-FABP – liver-type fatty acid-binding protein (белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма)

MDR1 – multidrug resistance gene

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

mts – метастазы

R.E.N.A.L. (шкала): R – радиус (размер опухоли), E – экстра- или интратенальный характер роста опухоли, N – близость опухоли к синусу почки или к ЧЛС, A – характеристика переднего (A) или заднего (P) расположения опухоли во фронтальной плоскости; L – расположение опухоли по отношению к полярным линиям

SWOG – Southwest Oncology Group

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Б. Я. Лапароскопическая резекция почки / Б. Я. Алексеев, И. Г. Русаков, В. А. Поляков // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 16–20.
2. Аляев, Ю. Г. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки / Ю. Г. Аляев, Н. Д. Ахвледиани, Д. Н. Фиев, Н. В. Петровский // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 96–97.
3. Аляев, Ю. Г. Органосохраняющие операции при опухоли почки / Ю. Г. Аляев, П. В. Глыбочко, З. Г. Григорян, М. А. Газимиев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с.
4. Андрианова, Н. В. Механизмы нефропротекторного действия ограничения питания при ишемическом повреждении почки у молодых и старых крыс : дис. ... канд. биол. наук : 03.03.01 / Андрианова Надежда Владимировна. – Москва, 2021. – 184 с.
5. Величко, А. В. Совершенствование ранней диагностики острого повреждения почек и его коррекция у больных почечно-клеточным раком после резекции почки в условиях тепловой ишемии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Величко Алексей Вячеславович. – Ростов-на-Дону, 2020. – 150 с.
6. Волкова, М. И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 / Волкова Мария Игоревна. – М., 2014. – 429 с.
7. Волкова, М. И. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? / М. И. Волкова, А. В. Климов, В. А. Черняев // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4. – С. 115–118.
8. Вороной, Ю. Ю. К вопросу о блокаде ретикулоэндотелиального аппарата у человека при некоторых формах отравления сулемой и о свободной пересадке целой почки, взятой от трупа, как методе лечения анурий при этом отравлении / Ю. Ю. Вороной // Труды Всеукраинского института неотложной хирургии и переливания крови. – 1934. – № 1. – С. 221–223.
9. Ганцев, Ш. Х. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) / Ш. Х. Ганцев, К. В. Меньшиков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – № 3. – С. 233–240.

10. Ганцев, Ш. Х. Рак во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 / Ш. Х. Ганцев, Р. А. Рустамханов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 87, №3. – С. 51–58.
11. Глыбочко, П. В. Виртуальное моделирование операций при опухоли почки / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Н. К. Дзеранов // Врач. – 2013. – № 10. – С. 2–8.
12. Гончар, И. С. Оптимизация методов противоишемической защиты при раке почки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / Гончар Ирина Сергеевна. – СПб., 2017. – 150 с.
13. Гребенчиков, О. А. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии / О. А. Гребенчиков, В. В. Лихванцев, Е. Ю. Плотников [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 59–67.
14. Грицкевич, А. А. 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 [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 32–39.
15. Грицкевич, А. А. Экстракорпоральная резекция врожденной единственной почки с тромбэктомией из нижней полой вены с ортотопической реплантацией сосудов почки при раке почки / А. А. Грицкевич, С. С. Пьянкин, М. С. Макрушин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №3. – С. 132–137.
16. Деньгина, Н. В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования Ib фазы (VOLGA STUDY) / Н. В. Деньгина, Т. В. Митин, С. В. Гамаюнов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 3, № 9. – С. 57–64.
17. Димитриади, С. Н. Усовершенствование хирургического лечения больных локализованным раком почки (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 «Онкология» / Димитриади Сергей Николаевич. – Ростов-на-Дону, 2016. – 274 с.
18. Димитриади, С. Н. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки / С. Н.

- Димитриади, Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 3, № 9. – С. 77–83.
19. Есаян, А. М. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам / А. М. Есаян, С. Х. Аль-Шукри, М. С. Мосоян // Нефрология. – 2012. – Т. 4, № 16. – С. 94–99.
  20. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. – 252 с.
  21. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. – 239 с.
  22. Комяков, Б. К. Резекция опухоли почки *in situ* в условиях ее длительной ишемии / Б. К. Комяков, В. В. Шломин, Б. Г. Гулиев [и др.] // Онкоурология. – 2014. – № 2. – С. 22–25.
  23. Матвеев, Б. П. Клиническая онкоурология / ред. Б. П. Матвеев. – М. : АБВ-пресс, 2011. – 936 с.
  24. Матвеев, В. Б. Органосохраняющее лечение рака почки / В. Б. Матвеев, Д. В. Перлин, К. М. Фигурин, М. И. Волкова // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 162–166
  25. Мирошкина, И. В. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке функции почки при ее ишемии / И. В. Мирошкина, А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 114–120.
  26. Ни, А. Н. Возможности использования маркера L-FABP в диагностике повреждения почек / А. Н. Ни, Е. В. Сергеева, Т. А. Шуматова [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27874>.
  27. Носов, А. К. Лапароскопическая резекция почки без ишемии и без наложения гемостатического шва на зону резекции у пациентов с раком почки / А. К. Носов, П. А. Лушина, С. Б. Петров // Урологические ведомости. – 2016. – Спецвыпуск. – С. 76–77.

28. Попов, С. В. Тепловая ишемия почки / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, О. Н. Скрыбин, К. В. Сивак. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 272 с.
29. Пролетов, Я. Ю. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина // Нефрология. – 2013. – № 1. – С. 60–69.
30. Пролетов, Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение II / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов, Р. В. Зверьков // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 51–58.
31. Пушкарь, Д. Ю. Урология / под ред. Д. Ю. Пушкаря. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
32. Пушкарь, Д. Ю. Опухоли почек / Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер, Ю. А. Куприянов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 17. – С. 2.
33. Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации / Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», 2021. – 108 с. – URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-parenhimy-pochki-2021.pdf>. – Текст : электронный.
34. Рич, Д. П. Онкоурология / Д. П. Рич, Д. Амиго ; под ред. О. Б. Лорана. – М. : БИНОМ, 2011. – 896 с.
35. Розенко, Д. А. Нарушение функций почек и оптимизация функциональных результатов резекции почки, проводимой в условиях тепловой ишемии при локализованном раке : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Розенко Дмитрий Александрович. – Ростов-на-Дону, 2019. – 152 с.
36. Русаков, И. Г. Вторая линия таргетной терапии больных с метастатическим раком почки / И. Г. Русаков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2–3. – С. 114–115.
37. Русаков, И. Г. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака / И. Г. Русаков, А. А. Грицкевич, Т. П. Байтман [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 9. – С. 136–145.
38. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А. В. Смирнов,

- В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев [и др.] // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79–104.
39. Смирнов, А. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 12–24.
40. Соколов, Д. В. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде / Д. В. Соколов, Ю. С. Полушин // Вестник анестезиологии и реанимации. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 46–54.
41. Степанова, Ю. А. Возможности лучевой диагностики в органосохраняющем лечении больного раком единственной почки с рецидивом (клиническое наблюдение) / Ю. А. Степанова, А. А. Теплов, А. А. Грицкевич [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – № 1. – С. 73–85.
42. Степанова, Ю. А. Первично-множественный синхронный рак почки и щитовидной железы у больного с удвоением нижней полой и почечных вен с обеих сторон (клиническое наблюдение) / Ю. А. Степанова, А. А. Теплов, М. В. Морозова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 1, № 21. – С. 36–43.
43. Суконко, О. Г. Экстракорпоральная резекция почки с аутотрансплантацией у больного раком подковообразной почки (клинический случай) / О. Г. Суконко, Л. П. Ткачев, С. А. Красный [и др.] // Онкоурология. – 2010. – Т. 4, № 6. – С. 83–87.
44. Указ Президента Российской Федерации «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» от 01.12.2016 № 642. – URL: <https://base.garant.ru/71551998/>. – Текст : электронный.
45. Уразаева, Л. И. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы / Л. И. Уразаева, А. Н. Максудова // Практическая медицина. – 2014. – Т. 4, № 1. – С. 125–130.
46. Франциянц, Е. М. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака / Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, О. И. Кит [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, №6. – С. 38–47.
47. Хубутя, М. Ш. Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / М. Ш. Хубутя. – М. : АирАрт, 2011. – 420 с.



48. Чиссов, В. И. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей / под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 768 с.
49. Шраменко, Е. К. Нарушения внутрипочечной гемодинамики при остром повреждении почек / Е. К. Шраменко, И. В. Кузнецова, В. В. Потапов, О. К. Зенин // Известия высших учебных заведений. – 2018. – Т. 46, № 2. – С. 107–119.
50. Abdul-Ghafar, J. Metastatic renal cell carcinoma to pancreas and gastrointestinal tract: a clinicopathological study of 3 cases and review of literature / J. Abdul-Ghafar, N. Ud Din, R. Saadaat, Z. Ahmad. – Текст : электронный // BMC Urol. – 2021. – № 21.
51. Abraham, G. P. Ex vivo nephron-sparing surgery and autotransplantation for renal tumours: revisited / G. P. Abraham, A. T. Siddaiah, K. Ramaswami [et al.] // Can. Urol Assoc. J. – 2014. – № 8. – P. 728–732.
52. Acosta-Ochoa, I. Impact on Outcomes across KDIGO-2012 AKI Criteria According to Baseline Renal Function / I. Acosta-Ochoa, J. Bustamante-Munguira, A. Mendiluce-Herrero [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8091323 // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 9, № 8.
53. Adashek, J. J. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma / J. J. Adashek, A. M. Aydin, P. Kim, P. E. Spiess // AME Med. J. – 2019. 4. – P. 30–41.
54. Adkins, K. L. Partial nephrectomy safely preserves renal function in patients with a solitary kidney / K. L. Adkins, S.S. Chang, M.S. Cookson, J. A. Smith // The Journal of urology. – 2003. – Vol. 169, №1. – P. 79–81.
55. Аксау, А. Mediators of inflammation in acute kidney injury / А. Аксау, Q. Nguyen, C. L. Edelstein. – DOI 10.1155/2009/137072. – Текст : электронный // Mediat. Inflamm. – 2009.
56. Alameddine, M. Kidney Autotransplantation: Between the Past and the Future / M. Alameddine, Z. Moghadamyeghaneh, A. Yusufali [et al.]. – DOI 10.1007/s11934-018-0749-4. – Текст : электронный // Current Urology Reports. – 2018. – Vol. 3, № 19.
57. Ali, T. Incidence and outcomes in acute kidney injury: A comprehensive population-based study / T. Ali, I. Khan, W. Simpson [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – № 18. – P. 1292–1298.

58. Álvarez-Vijande, R. Orthotopic Renal Transplantation: Indication, Technique and Outcomes/ R. Álvarez-Vijande, T. Ajami, A. Alcaraz. – DOI 10.1007/s11934-020-0965-6. – Текст : электронный // Current Urology Reports. – 2020. – Vol. 2, № 21.
59. Alzubaidi, A. N. Incidence and Distribution of New Renal Cell Carcinoma Cases: 27-Year Trends from a Statewide Cancer Registry / A. N. Alzubaidi, S. Sekoulopoulos, J. Pham [et al.] // Journal of kidney cancer and VHL. – 2022. – Vol. 2, № 9. – P. 7–12.
60. Amann, K. Structural renal changes in obesity and diabetes / K. Amann, K. Benz // Semin Nephrol. – 2013. – Vol. 1, № 33. – P. 23–33.
61. Andrianova, N. V. Rapamycin Is Not Protective against Ischemic and Cisplatin-Induced Kidney Injury / N.V. Andrianova, L. D. Zorova, V. A. Babenko [et al.] // Biochemistry. – 2019. – Vol. 12, № 84. – P. 1502–1512.
62. Angermeier, K. W. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma with venous involvement / K. W. Angermeier, A. C. Novick, S. B. Streem, J. E. Montie // J. Urol. – 1990. – Vol. 6, № 144. – P. 1352–1355.
63. Autorino, R. Repeat robot-assisted partial nephrectomy (RAPN): feasibility and early outcomes / R. Autorino, A. Khalifeh, H. Laydner [et al.] // BJU international. – 2013. – Vol. 5, № 111. – P. 767–772.
64. Bailey, S. Financialising acute kidney injury: from the practices of care to the numbers of improvement / S. Bailey, D. Pierides, A. Brisley [et al.] // Sociol. Health Illn. – 2019. – Vol. 5, № 41. – P. 882–899.
65. Baiocco, J. A. A comparison of outcomes for standard and multiplex partial nephrectomy in a solitary kidney: The National Cancer Institute experience / J. A. Baiocco, M. W. Ball, A. K. Pappajohn [et al.] // Urologic oncology. – 2019. – Vol. 6, № 37. – P. 356.e1–356.e7.
66. Baitman, T. Extracorporeal Partial Nephrectomy with Orthotopic Autotransplantation under Pharmacologic Cold Ischaemia for Cancer of a Single Kidney: A Case Report / T. Baitman, I. Miroshkina, A. Gritskevich [et al.] // Case reports in oncology. – Vol. 3, № 13. – P. 1202–1208.
67. Beksac, A. T. Long term comparative outcomes of partial nephrectomy and cryoablation in patients with solitary kidneys: a single-center analysis / A. T. Beksac, D. Corrigan, M.

- Abou Zeinab [et al.]. – DOI 10.23736/S2724-6051.22.04840-6ю.– Текст : электронный // *Minerva urology and nephrology*. – 2022.
68. Bellomo, R. 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) Group / R. Bellomo, C. Ronco, J. A. Kellum [et al.] // *Crit. Care*. – 2004. – Vol. 8. – P. R204–R212.
69. Bensaad, K. Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 $\alpha$  contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation / K. Bensaad // *Cell reports*. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. 349–365.
70. Bianchi, M. A populationbased competing-risks analysis of survival after nephrectomy for renal cell carcinoma / M. Bianchi, G. Gandaglia, Q. D. Trinh [et al.] // *Urol. Oncol*. – 2014. – Vol. 1, № 32. – P. 46.e1–46.e7.
71. BMI classification. World health organization. – URL: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. – Текст : электронный.
72. Bonventre, J. V. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure / J. V. Bonventre, J. M. Weinberg // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2003. – № 14. – P. 2199–2210.
73. Bourgi, A. Experience with Renal Autotransplantation: Typical and Atypical Indications / A. Bourgi, R. Aoun, E. Ayoub, M. Moukarzel. – DOI 10.1155/2018/3404587. – Текст : электронный // *Advances in urology* – 2018.
74. Boussios, S. Pancreatic resection for renal cell carcinoma metastasis: An exceptionally rare coexistence / S. Boussios, I. Zerdes, O. Batsi [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep*. – 2016. – Vol. 27. – P. 198–201.
75. Bratslavsky, G. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma / G. Bratslavsky, W. M. Linehan // *Nat. Rev. Urol*. – 2010. – №7. – P. 267–275.
76. Bravi, C. A. Impact of Acute Kidney Injury and Its Duration on Long-term Renal Function After Partial Nephrectomy / C. A. Bravi, E. Vertosick, N. Benfante [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 3, № 76. – P. 398–403.

77. Breda, A. Intracorporeal Versus Extracorporeal Robot-assisted Kidney Autotransplantation: Experience of the ERUS RAKT Working Group / A. Breda, P. Diana, A. Territo [et al.] // *European urology*. – 2022. – Vol. 2, № 81. – P. 168–175.
78. Breda, A. Robot-assisted Kidney Transplantation: The European Experience/ A. Breda, A. Territo, L. Gausa [et al.] // *European Urology*. – 2018. – Vol. 2, № 73. – P. 273–281.
79. Bright, R. Reports on medical cases selected with a view of illustrating disease with reference to morbid anatomy / R. Bright. – London : Longmen, Rees, Orne, Brown, and Green, 1827. – Vol. I. – 325 p.
80. Bruckschen, F. Renal cell carcinoma with unusual metachronous metastasis up to 22 years after nephrectomy: two case reports / F. Bruckschen, C. D. Gerharz, A. Sagir. – DOI 10.1186/s13256-021-03098-5. – Текст : электронный // *Journal of medical case reports*. – 2021. – Vol. 1, №15.
81. Buys-Gonçalves, G. F. Antioxidants as Renoprotective Agents for Ischemia during Partial Nephrectomy / G. F. Buys-Gonçalves, L. A. S. Abreu, B. M. Gregorio [et al.]. – DOI 10.1155/2019/8575398. – Текст : электронный // *Biomed Res. Int.* – 2019.
82. Calne, R. Y. Tumour in a single kidney: nephrectomy, excision, and autotransplantation / R. Y. Calne // *Lancet*. – 1971. – № 2. – P. 761–762.
83. Carrel, A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères / A. Carrel // *Lyon med.* – 1902. – № 212. – P. 1561–1568.
84. Carrel, A. Successful transplantation of both kidneys from a dog into a bitch with removal of both normal kidneys from the latter / A. Carrel, C. C. Guthrie // *Science*. – 1906. – Vol. 23, № 584. – P. 394–395.
85. Castro, K. Body Mass Index in Multiple Sclerosis modulates ceramide-induced DNA methylation and disease course / K. Castro, A. Ntranos, M. Amatruda [et al.] // *EbioMedicine*. – 2019. – № 43. – P. 392–410.
86. Chagnac, A. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity/ A. Chagnac, T. Weinstein, M. Herman [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 6, № 14. – P. 1480–1486.
87. Chagnac, A. Glomerular hemodynamics in severe obesity/ A. Chagnac, T. Weinstein, A. Korzets [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2000. – Vol. 5, № 278. – P. 817–822.

88. Chan, L. AKI in hospitalized patients with COVID-19 / L. Chan, K. Chaudhary, A. Saha [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2021. – № 32. – P. 151–160.
89. Chapman, D. Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma / D. Chapman, R. Moore, S. Klarenbach, B. Braam // *Can. Urol. Assoc.* – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 337–343.
90. Chaudhry, Q. S. Renal cell carcinoma: Atypical metastasis to inguinal lymph nodes/ Q. S. Chaudhry, T. A. Bhatti, Z. Khan, E. M. Osman // *Urology annals.* – 2017. – Vol. 1, № 9. – P. 80–82.
91. Chawla, L. S. Association between AKI and long-term renal and cardiovascular outcomes in United States veterans / L. S. Chawla, R. L. Amdur, A. D. Shaw, C. Faselis [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – № 9. – P. 448–456.
92. Chen, K. Evolving trends in the surgical management of renal masses over the past two decades: A contemporary picture from a large prospectively-maintained database / K. Chen, A. Lee, H. H. Huang [et al.] // *International Journal of Urology.* – 2019. – Vol. 1, № 9. – P. 80–82.
93. Coca, S. G. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. G. Coca, S. Singanamala, C. R. Parikh // *Kidney international.* – 2012. – № 81. – P. 442–448.
94. Collister, D. Health Care Costs Associated with AKI / D. Collister; N. Pannu, F. Ye [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – № 12. – P.1733–1743.
95. Coskuner, E. R. Reno-protective effects of Phosphodiesterase 5 inhibitors / E. R. Coskuner, B. Ozkan // *Clinical and experimental nephrology.* –2021. – Vol. 6, № 25. – P. 585–597.
96. Czerny, H. E. Ueber Nierenexstirpation / H. E. Czerny // *Beitr. Z. Klin. Chir.* – 1890. – № 6. – P. 484–486.
97. Dabestani, S. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis / S. Dabestani, C. Beisland, G. D. Stewart [et al.] // *Eur. Urol. Focus.* – 2019. – Vol. 5, № 5. – P. 857–866.

98. Dabestani, S. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review / S. Dabestani, L. Marconi, F. Hofmann [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – № 15. – P. e549–e561.
99. Damasceno-Ferreira, J. A. Mannitol reduces nephron loss after warm renal ischemia in a porcine model / J. A. Damasceno-Ferreira, L. Abreu, G. R. Bechara [et al.]. – Текст : электронный // *BMC urology.* – 2018. – Vol. 1, № 18.
100. Danziger, J. Obesity, Acute Kidney Injury, and Mortality in Critical Illness / J. Danziger, K. P. Chen, J. Lee [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 2, № 44. – P. 328–334.
101. Dasta, J. F. Review of the Literature on the Costs Associated With Acute Kidney Injury / J. F. Dasta, S. Kane-Gill // *Journal of Pharmacy Practice.* – 2019. – Vol. 3, № 32. – P. 292–302.
102. Decaestecker, K. Robot-assisted Kidney Autotransplantation: A Minimally Invasive Way to Salvage Kidneys/ K. Decaestecker, B. Van Parys, J. Van Besien [et al.] // *Eur. Urol .Focus.* – 2018. – Vol. 2, № 4. – P. 198–205.
103. Deng, H. Partial nephrectomy provides equivalent oncologic outcomes and better renal function preservation than radical nephrectomy for pathological T3a renal cell carcinoma: A meta-analysis / H. Deng, Y. Fan, F. Yuan [et al.] // *International braz. j. urol.: official journal of the Brazilian Society of Urology.* – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 46–60.
104. Deng, W. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for large ( $\geq 7$  cm) renal tumors: A systematic review and meta-analysis / W. Deng, L. Chen, Y. Wang [et al.] // *Urologic oncology.* – 2019. – Vol. 4, № 37. – P. 263–272.
105. Denic, A. The substantial loss of nephrons in healthy human kidneys with aging / A. Denic, J. C. Lieske, H. A. Chakkera [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – № 28. – P. 313–320.
106. Devarajan, P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney Injury / P. Devarajan // *Expert Opin Med Diagn.* – 2008. – Vol. 2, №4. – P. 387–398.
107. Dimitrieva, S. Prognostic value of cross-omics screening for kidney clear cell renal cancer survival / S. Dimitrieva, R. Schlapbach, H. Rehrauer // *Biol. Direct.* – 2016. – Vol. 1, № 11. – P. 68–83.

108. Druml, W. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy/ W. Druml, B. Metnitz, E. Schaden, P. Bauer, P. G. Metnitz // *Intensive Care Med.* – 2010. – № 36, Vol. 7. – P. 1221–1228.
109. Ebbing, J. Outcome of kidney function after ischaemic and zero-ischaemic laparoscopic and open nephron-sparing surgery for renal cell cancer/ J. Ebbing, F. Menzel, P. Frumento [et al.]. – DOI 10.1186/s12882-019-1215-3 // *BMC nephrology.* – 2019. – № 1 (20).
110. Eirin, A. The emerging role of mitochondrial targeting in kidney disease/ A. Eirin, A. Lerman, L. O. Lerman // *Handbook of Experimental Pharmacology.* – 2017. – № 240. – P. 229–250.
111. Eisenberg, M. L. Long-term outcomes and late complications of laparoscopic nephrectomy with renal autotransplantation / M. L. Eisenberg, K. L. Lee, A. E. Zumrutbas [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 1, № 179. – P. 240–243.
112. Elhilali, M. M. Placeboassociated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma / M. M. Elhilali, M. Gleave, Y. Fradet [et al.] // *BJU Int.* – 2000. – Vol. 6, № 86. – P. 613–617.
113. Fabrizio, M. D. Laparoscopic nephrectomy for autotransplantation / M. D. Fabrizio, L. R. Kavoussi, S. Jackman [et al.] // *Urology.* – 2000. – № 55. – P. 145–148.
114. Fergany, A. F. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases / A. F. Fergany, I. R. Saad, L. Woo, A. C. Novick // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 5, № 175. – P. 1630–1633.
115. Ferrari, F. Development and validation of quick Acute Kidney Injury-score (q-AKI) to predict acute kidney injury at admission to a multidisciplinary intensive care unit / F. Ferrari, M. V. Puci, O. E. Ferraro [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0217424. // *PloS one.* – 2019. – Vol. 14, № 6.
116. Flanigan, R. C. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer / R. C. Flanigan, S. E. Salmon, B. A. Blumenstein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – № 345. – P. 1655–1659.
117. Flegar, L. Trends in Renal Tumor Surgery in the United States and Germany Between 2006 and 2014: Organ Preservation Rate Is Improving / L. Flegar, C. Groeben, R. Koch [et al.] // *Annals of surgical oncology.* – 2020. – Vol. 6, № 27. – P. 1920–1928.

118. Floresco, N. Recherches sur la transplantation du rein / N. Floresco // J. de physiol. et de path. Gen. – 1905. – № 7. – P. 47–54.
119. Forni, L. G. Blood pressure deficits in acute kidney injury: not all about the mean arterial pressure? / L. G. Forni, M. Joannidis // Crit. Care. – 2017. – Vol. 1, № 21. – P. 102–106.
120. Frank, I. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN score / I. Frank, M. L. Blute, J. C. Cheville [et al.] // The Journal of urology. – 2002. – № 168. – P. 2395–2400.
121. Funahashi, Y. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney / Y. Funahashi, R. Hattori, T. Yamamoto [et al.] // Eur. Urol. – 2009. – № 55. – P. 209–215.
122. Gameiro, J. Obesity, acute kidney injury and mortality in patients with sepsis: a cohort analysis / J. Gameiro, M. Gonçalves, M. Pereira [et al.] // Renal failure. – 2018. – Vol. 1, № 40. – P. 120–126.
123. Garzotto, F. RIFLE-based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit / F. Garzotto, P. Piccinni, D. Cruz [et al.] // Blood Purif. – 2011. – № 31. – P. 59–171.
124. Georgiadis, G. Current Concepts on the Reno-Protective Effects of Phosphodiesterase 5 Inhibitors in Acute Kidney Injury: Systematic Search and Review / G. Georgiadis, I. E. Zisis, A. O. Docea [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9051284 // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 5, № 9.
125. Ghaben, A. L. Adipogenesis and metabolic health / A. L. Ghaben, P. E. Scherer // Nat Rev. Mol. Cell Biol. – 2019. – № 20. – P. 242–258.
126. Ghanta, R. K. Obesity Increases Risk-Adjusted Morbidity, Mortality, and Cost Following Cardiac Surgery / R. K. Ghanta, D. J. LaPar, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.116.003831 // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 3, № 6.
127. Gharaibeh, K. A. Cystatin C Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury // K. A. Gharaibeh, A. M. Hamadah, Z. M. El-Zoghby [et al.] // Kidney Int. Rep. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 337–342.



128. Ghoneim, T. P. Partial nephrectomy for renal tumors in solitary kidneys: postoperative renal function dynamics / T. P. Ghoneim, D. D. Sjoberg, W. Lowrance [et al.] // World journal of urology. – 2015. – Vol. 12, № 33. – P. 2023–2029.
129. Gil-Vernet, J. M. Orthotopic Renal Transplant and Results in 139 Consecutive Cases/ J. M. Gil-Vernet, A. Gil-Vernet, A. Caralps [et al.] // J. Urol. – 1989. – Vol. 2, № 142. – P. 248–252.
130. Gioco, R. Abdominal wall complications after kidney transplantation: A clinical review/ R. Gioco, C. Sanfilippo, P. Veroux [et al.]. – DOI 10.1111/ctr.14506 // Clin. Transplant. – 2021. – Vol. 12, № 35.
131. Gittes, R. F. Bench surgery for tumor in a solitary kidney / R. F. Gittes, D. L. McCullough // The Journal of urology. – 1975. – Vol. 1, № 113. – P. 12–15.
132. Glance, L. G. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery / L. G. Glance, R. Wissler, D. B. Mukamel [et al.] // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 4, № 113. – P. 859–872.
133. Global Cancer Observatory: Cancer Today / International Agency for Research on Cancer. – URL: <https://gco.iarc.fr/today>. – Текст : электронный.
134. Gonçalves, G. Quercetin as a nephroprotector after warm ischemia: histomorphometric evaluation in a rodent model / G. Gonçalves, M. Silva, F. Sampaio [et al.] // International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology. – 2021. – Vol. 4, № 47. – P. 796–802.
135. Goncharov, R. G. Protective role of exogenous recombinant peroxiredoxin 6 under ischemia-reperfusion injury of kidney / R.G. Goncharov, K. A. Rogov, A. A. Temnov [et al.] // Cell Tissue Res. – 2019. – Vol. 2, № 378. – P. 319–332.
136. Gordon, Z. N. Completely intracorporeal robotic renal autotransplantation / Z. N. Gordon, J. Angell, R. Abaza // J. Urol. – 2014. – № 192. – P. 1516–1522.
137. Grams, M. E. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex with Acute Kidney Injury / M. E. Grams, Y. Sang, S. H. Ballew [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2015. – №66. – P. 591–601.
138. Gray, R. E. Renal cell carcinoma: Diagnosis and management / R. E. Gray, G. T. Harris // Am. Fam. Physician. – 2019. – Vol. 3, № 99. – P. 179–184.

139. Greco, F. Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes / F. Greco, R. Autorino, V. Altieri [et al.] // *European urology*. – 2019. – Vol. 3, № 75. – P. 477–491.
140. Greenberg, A. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism / A. S. Greenberg, M. S. Obin // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol. 2, № 83. – P. 461S–465S.
141. Gul, Z. A multi-institutional report of peri-operative and functional outcomes after robot-assisted partial nephrectomy in patients with a solitary kidney / Z. Gul, K. A. Blum, D. J. Paulucci [et al.] // *Journal of Robotic Surgery*. – 2019. – Vol. 3, № 13. – P. 423–428.
142. Gyurászová, M. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers / M. Gyurászová, R. Gurecká, J. Bábíčková, Ľ. Tóthová. – DOI 10.1155/2020/5478708 // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2020.
143. Hall, J. E. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva, Z. Wang, M. E. Hall // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – № 15. – P. 367–385.
144. Hall, J. E. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension / J. E. Hall, A. J. Mouton, A. A. da Silva [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2021. – Vol. 117, № 8. – P. 1859–1876.
145. Hardy, J. D. Autotransplantation of the Kidney for High Ureteral Injury / J. D. Hardy, S. Eraslan // *The Journal of Urology*. – 1963. – Vol. 5, № 90. – P. 563–572.
146. Heberden, W. Commentaries on the history and cure of diseases / W. Heberden. – London, Payne, 1802 [Reprinted by Classics of Medicine Library, Birmingham, 1983. – 530 p.]
147. Hegemann, M. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma / M. Hegemann, N. Kroeger, A. Stenzl, J. Bedke // *World J. Urol.* – 2018. – № 36. – P. 849–854.
148. Hiramoto, J. S. Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J. S. Hiramoto, R. Katz, C. A. Peralta [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 225–232.

149. Hisamichi, M. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury / M. Hisamichi, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya [et al.] // *Biomarkers*. – 2017. – Vol. 22, № 1. – P. 5–13.
150. Hong, S. Metabolic syndrome as a risk factor for postoperative kidney injury after off-pump coronary artery bypass surgery / S. Hong, Y. N. Youn, K. J. Yoo // *Circ. J.* – 2010. – Vol. 6, № 74. – P. 1121–1126.
151. Hoste, E. A. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E. A. Hoste, S. M. Bagshaw, R. Bellomo [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2015. – № 41. – P. 1411–1423.
152. Hume, D. M. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of 9 cases / D. M. Hume, J. P. Merrill, B. F. Miller, G. W. Thorn // *J. Clin. Invest.* – 1955. – Vol. 2, №34. – P. 327–382.
153. Ichikawa, D. Renal liver-type fatty acid binding protein attenuates angiotensin II-induced renal injury/ D. Ichikawa, A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, T. Yasuda [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 973–980.
154. Ikizler, T. A. A prospective cohort study of acute kidney injury and kidney outcomes, cardiovascular events, and death / T. A. Ikizler, C. R. Parikh, J. Himmelfarb [et al.] // *Kidney international*. – 2021. – Vol. 2, №99. – P. 456–465.
155. Jalalonmuhali, M. Estimating Renal Function in the Elderly Malaysian Patients Attending Medical Outpatient Clinic: A Comparison between Creatinine Based and Cystatin-C Based Equations / M. Jalalonmuhali, S. M. A. Elagel, M. P. Tan [et al.]. – DOI 10.1155/2018/3081518.// *Int. J. Nephrol.* – 2018.
156. Janssen, M. Kidney autotransplantation after nephrectomy and work bench surgery as an ultimate approach to nephron-sparing surgery / M. Janssen, J. Linxweiler, I. Philipps [et al.]. – DOI 10.1186/s12957-018-1338-1 // *World journal of surgical oncology*. – 2018. – Vol. 1, № 16.
157. Jeon, H. G. Prognostic significance of preoperative kidney volume for predicting renal function in renal cell carcinoma patients receiving a radical or partial nephrectomy/, H. G. Jeon, I. H. Gong, J. H. Hwang [et al.] // *BJU Int.* – 2012. – № 109. – P. 1468–1473.

158. Jha, V. Community-acquired acute kidney injury in tropical countries / V. Jha, S. Parameswaran // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2013. – № 9. – P. 278–290.
159. Johnson, A. Feasibility and outcomes of repeat partial nephrectomy / A. Johnson, S. Sudarshan, J. Liu [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 1, № 180. – P. 89–93.
160. Josef, C. It is about time: extinguishing the fire of acute kidney injury / C. Josef, S. Nemati // *Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 7, № 46. – P. 1187–1189.
161. Kamijo-Ikemori, A. Roles of human liver type fatty acid binding protein in kidney disease clarified using L-FABP chromosomal transgenic mice / A. Kamijo-Ikemori, T. Sugaya, K. Matsui [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 539–544.
162. Kaouk, J. Initial Experience with Single-port Robotic-assisted Kidney Transplantation and Autotransplantation / J. Kaouk, M. Eltemamy, A. Aminsharifi [et al.] // *European urology*. – 2021. – Vol. 3, № 80. – P. 366–373.
163. Karakiewicz, P. I. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma / P. I. Karakiewicz, N. Suardi, U. Capitanio [et al.] // *Eur. Urol.* – 2009. – № 55. – P. 287–295.
164. Kaufman, J. J. Renal autotransplantation and ex vivo renal surgery for renovascular hypertension / J. J. Kaufman // *Urol. Clin. North Am.* – 1979. – Vol. 1, № 6. – P. 295–301.
165. Kaul, A. Recurrent acute kidney injury in tropics – epidemiology and outcomes / A. Kaul, D. Bhadauria, N. Prasad [et al.] // *J. Assoc. Physicians India*. – 2018. – № 6 (66). – P. 18–21.
166. Kellum, J. A. Kidney disease improving global outcomes: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. A. Kellum // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 2. – P. 8–12.
167. Khosla, N. Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD). Preexisting chronic kidney disease: A potential for improved outcomes from acute kidney injury / N. Khosla, S. B. Soroko, G. M. Chertow [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – № 4. – P. 1914–1919.
168. Khosravi, N. The value of urinary cystatin C level to predict neonatal kidney injury / N. Khosravi, M. Zadkarami, F. Chobdar [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2018. – Vol. 25, №24. – P. 3002–3004.

169. Kidney Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. – 2022. – 80 p. – URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf). – Текст : электронный.
170. Kim, I. B. Incidence, risk factors and outcome associations of intra-abdominal hypertension in critically ill patients / I. B. Kim, J. Prowle, I. Baldwin, R. Bellomo // *Anaesthesia Intensive Care*. – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 79–89.
171. Kim, S. P. National treatment trends among older patients with T1-localized renal cell carcinoma / S. P. Kim, C. P. Gross, N. Meropol [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2017. – Vol. 3, № 35. – P. 113.e15–113.e21.
172. Kinsey, G. R. Inflammation in acute kidney injury / G. R. Kinsey, L. Li, M. D. Okusa // *Nephron Exp. Nephrol.* – 2008. – № 109. – P. e102–e107.
173. Kister, T. S. Acute kidney injury and its progression in hospitalized patients-Results from a retrospective multicentre cohort study with a digital decision support system / T. S. Kister, J. Remmler, M. Schmidt [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0254608 // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 7, №16.
174. Klett, D. E. Partial versus radical nephrectomy in clinical T2 renal masses / D. E. Klett, M. Tsivian, V. T. Packiam [et al.] // *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. – 2021. – Vol. 11, №28. – P. 1149–1154.
175. Kong, Y. Antithrombin III Attenuates AKI Following Acute Severe Pancreatitis / Y. Kong, J. Yin, D. Cheng [et al.] // *Shock*. – 2018. – № 49. – P. 572–579.
176. Kreshover, J. E. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy / J. E. Kreshover, L. Richstone, L. R. Kavoussi // *J. Endourol.* – 2013. – Vol. 12, № 27. – P. 1468–1470.
177. Kuźma, Ł. Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease-A Risky Combination for Post-Contrast Acute Kidney Injury / Ł. Kuźma, A. Tomaszuk-Kazberuk, A. Kurasz [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10184140 // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 18, № 10.
178. Lameire, N. H. Acute kidney injury: An increasing global concern / N. H. Lameire, A. Bagga, D. Cruz [et al.] // *Lancet*. – 2013. – № 382. – P. 170–179.
179. Landis, S. H. Cancer statistics / S. H. Landis, T. Murray, S. Bolden, P. A. Wingo // *J. Clin.* – 1999. – Vol. 1, № 49. – P. 8–31.

180. Lawler, R. H. Homotransplantation of the kidney in the human: preliminary report / R. H. Lawler, J. W. West, P. H. McNulty [et al.] // JAMA. – 1950. – № 144. – P. 844–845.
181. Lee, Z. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomical Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial / Z. Lee, O. A. Jegede, N. B. Haas [et al.] // The Journal of urology. – 2020. – Vol. 4, № 203. – P. 684–689.
182. Leibovich, B. C. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials / B. C. Leibovich, M. L. Blute, J. C. Cheville [et al.] // Cancer. – 2003. – № 97. – P. 1663–1671.
183. Leibovich, B. C. Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery / B. C. Leibovich, C. M. Lohse, J. C. Cheville [et al.] // Eur. Urol. – 2018. – № 73. – P. 772–780.
184. Levey, A. S. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference / A. S. Levey, K. U. Eckardt, N. M. Dorman [et al.] // Kidney Int. – 2020. – Vol. 6, № 97. – P. 1117–1129.
185. Lim, P. Hypermagnesaemia in Presence of Magnesium Depletion in Acute-on-chronic Renal Failure / P. Lim, O. T. Khoo // Br. Med. J. – 1969. – № 1. – P. 414–416.
186. Lin, X. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis / X. Lin, J. Yuan, Y. Zhao, Y. Zha // J. Nephrol. – 2015. – № 28. – P. 7–16.
187. Liu, M. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis / M. Liu, X. Ning, R. Li [et al.] // J. Cell Mol. Med. – 2017. – Vol. 7, № 21. – P. 1248–1259.
188. Liu, N.W. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional and oncological outcomes / N.W. Liu, K. Khurana, S. Sudarshan [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 5, №183. – P. 1719–1724.
189. Ljungberg, B. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem [et al.]. – DOI 10.1016/j.eururo.2022.03.006 // European urology. – 2022.

190. Locatelli, F. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome / F. Locatelli, B. Canaud, K.U. Eckardt [et al.] // *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. – 2003. – Vol. 7, №18. – P. 1272–1280.
191. Magera, J. S. Analysis of repeat nephron sparing surgery as a treatment option in patients with a solid mass in a renal remnant / J. S.Magera Jr., I. Frank, C. M. Lohse [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 3, № 179. – P. 853–856.
192. Macedo, E. International Society of Nephrology 0 by 25 Project: Lessons Learned / E. Macedo, G. Garcia-Garcia, R.L. Mehta, M. V. Rocco// *Ann. Nutr. Metab.* – 2019. – № 74, Suppl. 3. – P. 45–50.
193. Marchioni, M. Biomarkers for Renal Cell Carcinoma Recurrence: State of the Art / M. Marchioni, J.G. Rivas, A. [et al.] // *Current urology reports*. – 2021. – Vol. 6, № 22. – P. 31.1–31.7.
194. Marik, P. E. Characteristics of patients with the “malignant obesity hypoventilation syndrome” admitted to an ICU / P.E. Marik, H. Desai // *J. Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 2, № 28. – P. 124–130.
195. Marik, P. E. The emergent malignant obesity hypoventilation syndrome: a new critical care syndrome. Author reply / P. E. Marik, H. Desai // *J Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 3, № 28. – P. 200.
196. Martínez-Salamanca, J. I. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC) / J. I. Martínez-Salamanca, E. Linares, J. González [et al.] // *Curr. Urol. Rep.* – 2014. – № 15. – P. 404.1–404.9.
197. Matsui, K. Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD / K. Matsui, A. Kamijo-Ikemori, N. Imai, T. Sugaya [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 195–203.
198. Mattila, K. E. A three-feature prediction model for metastasis-free survival after surgery of localized clear cell renal cell carcinoma / K. E. Mattila, T. D. Laajala, S. V. Tornberg [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-021-88177-9 // *Sci Rep.* – 2021. – № 11.
199. McGavock, J. M. Adiposity of the heart, revisited / J. M. McGavock, R. G. Victor, R. H. Unger, L. S. Szczepaniak // *Ann Internal Med.* – 2006. – Vol. 144, № 7. – P. 517–524.

200. Medico, C.J. Pharmacotherapy in the critically ill obese patient / C. J. Medico, P. Walsh // *Crit. Care Clin.* – 2010. – Vol. 4, № 26. – P. 679–688.
201. Meersch, M. Urinary TIMP2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery / M. Meersch, C. Schmidt, H. Van Aken [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0093460 // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9.
202. Mehta, R. L. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology / R. L. Mehta, J. Cerdá, E. A. Burdmann [et al.] // *Lancet.* – 2015. – № 385. – P. 2616–2643.
203. Mehta, R. L. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury / R. L. Mehta, J. A. Kellum, S. V. Shah [et al.]. – DOI 10.1186/cc5713 // *Crit. Care.* – 2007. – Vol. 2, № 11.
204. Melnikov, V. Y. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury / V. Y. Melnikov, B. A. Molitoris // *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* – 2008. – Vol. 4, № 19. –p. 537–544.
205. Menon, V. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease / V. Menon, M. G. Shlipak, X. Wang // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 4, № 147. – P. 19–27.
206. Mickisch, G. H. Renal cell cancer: bench surgery and autotransplantation for complex localised disease / G. H. Mickisch // *Eur. Urol.* – № 6. – P. 544–548.
207. Mickisch, G. H. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial / G. H. Mickisch, A. Garin, H. van Poppel [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 9286, № 358. – P. 966–970.
208. Mir, M. C. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies / M. C. Mir, I. Derweesh, F. Porpiglia [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 4, № 71. – P. 606–617.
209. Mir, M. C. Partial versus radical nephrectomy in very elderly patients: a propensity score analysis of surgical, functional and oncologic outcomes (RESURGE project) / M. C. Mir, N. Pava, U. Capitanio [et al.] // *World Journal of Urology.* – 2020. – Vol. 1, №38. – P. 151–158.



210. Moghadamyeghaneh, Z. A. Nationwide analysis of kidney autotransplantation / Z. A. Moghadamyeghaneh, M. H. Hanna, R. Fazlalizadeh [et al.] // *Am. Surg.* – 2017. – Vol. 2, № 83. – P. 162–169.
211. Mouracade, P. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors / P. Mouracade, O. Kara, M. J. Maurice [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 6, № 197. – P. 1403–1409.
212. Murugan, R. Acute kidney injury: What's the prognosis? / R. Murugan, J. A. Kellum // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2011. – № 7. – P. 209–217.
213. Musquera, M. Orthotopic Kidney Transplantation: An Alternative Surgical Technique in Selected Patients / M. Musquera, L. Peri, R. Alvarez-Vijande [et al.] // *European Urology.* – 2010. – Vol. 6, №58. – P. 927–933.
214. Nabatoff, R. A. Intraabdominal autotransplantation of the kidney in dogs / R. A. Nabatoff, S. S. Rosenak, J. H. Sirota, M. Mendlowitz // *Surg. Forum.* – 1951. – P. 333–339.
215. Nagy, J. A note on the early history of renal transplantation: Emerich (Imre) Ullmann / J. Nagy // *American journal of nephrology.* – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 346–349.
216. Neyra, J. A. Impact of acute kidney injury and CKD on adverse outcomes in critically ill septic patients / J. A. Neyra, F. Mescia, X. Li [et al.] // *Kidney Int. Rep.* – 2018. – № 3. – P. 1344–1353.
217. Novick, A. C. The role of renal autotransplantation in complex urological reconstruction / A. C. Novick, C. L. Jackson, R. A. Straffon // *The Journal of urology.* – 1990. – Vol. 3, № 143. – P. 452–457.
218. Novick, A. C. Extracorporeal renal surgery and autotransplantation: indications, techniques and results / A. C. Novick, B. H. Stewart, R. A. Straffon // *Eur. Urol.* – 1980. – № 5. – P. 806–811.
219. Odutayo, A. AKI and Long-Term Risk for Cardiovascular Events and Mortality / A. Odutayo, C. X. Wong, M. Farkouh [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2017. – № 28. – P. 377–387.
220. Omid, S. Metastasectomy in patients with renal cell carcinoma / S. Omid, M. Abufaraj, M. Remzi // *Current Opinion in Urology.* – 2020. – Vol. 4, № 30. – P. 602–609.

221. Omotoso, B. A. Acute kidney injury (AKI) outcome, a predictor of long-term major adverse cardiovascular events (MACE) / B. A. Omotoso, E. M. Abdel-Rahman, W. Xin [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2016. – № 85. – P. 1–11.
222. Onishi, K. Long-term chronological changes in renal function and functional renal volume after nephron-sparing surgery: A prospective observational study / K. Onishi, N. Tanaka, S. Hori [et al.] // *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association.* – 2021. – Vol. 11, № 28. – P. 1112–1119.
223. Ortega-Loubon, C. Genetic Susceptibility to Acute Kidney Injury/ C. Ortega-Loubon, P. Martínez-Paz, E. García-Morán [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10143039 // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 14, № 10.
224. Osler, W. *The principles and practice of medicine* / W. Osler. – New York : D. Appleton and Company, 1892. – 770 p.
225. Pan, H. C. A nationwide survey of clinical characteristics, management, and outcomes of acute kidney injury (AKI)-patients with and without preexisting chronic kidney disease have different prognoses / H. C. Pan, P. C. Wu, V. C. Wu [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000004987 // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 39, № 95.
226. Pandey, J. *Renal Cancer* / J. Pandey, W. Syed. – StatPearls Publishing, 2022. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558975>. – Текст : электронный.
227. Parikh, C. R. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery / C. R. Parikh, J. Mishra, H. Thiessen-Philbrook [et al.] // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 70, №1. – P. 199–203.
228. Peitz, G. W. Association of body mass index with increased cost of care and length of stay for emergency department patients with chest pain and dyspnea / G. W. Peitz, J. Troyer, A. E. Jones [et al.] // *Circulation Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 292–298.
229. Petejova, N. Renal cell carcinoma: review of etiology, pathophysiology and risk factors/ N. Petejova, A. Martinek // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech Repub.* – 2016. – № 160. – P. 183–194.

230. Prakash, J. Comparison of clinical characteristics of acute kidney injury versus acute-on-chronic renal failure: Our experience in a developing country / J. Prakash, S. S. Rathore, P. Arora [et al.] // *Hong Kong J. Nephrol.* – 2015. – № 17. – P. 14–20.
231. Pruthi, R. S. Partial nephrectomy and caval thrombectomy for renal cell carcinoma in a solitary kidney with an accessory renal vein / R. S. Pruthi, S. K. Angell, J. D. Brooks, H. Gill // *BJU Int.* – 1999. – № 83. – P. 142–143.
232. Ravaud, A. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy / A. Ravaud, R. J. Motzer, H. S. Pandha [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, №375. – P. 2246–2254.
233. Raw, N. Trench Nephritis: a record of five cases / N. Raw // *Brit. Med. J.* – 1915. – № 2. – P. 468.
234. Reis, C. The effect of the body mass index on postoperative complications of coronary artery bypass grafting in elderly / C. Reis, S. M. Barbiero, L. Ribas // *Rev. Bras. Cirurgia Cardiovasc. orgao. oficial. da Sociedade Bras. Cirurgia Cardiovasc.* – 2008. – Vol. 4, № 23. – P. 524–529.
235. Richstone, L. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival / L. Richstone, D. S. Scherr, V. R. Reuter [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – № 171. – P. 615–620.
236. Roh, G. U. Incidence and risk factors of acute kidney injury after thoracic aortic surgery for acute dissection / G. U. Roh, J. W. Lee, S. B. Nam [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94, № 3. – P. 766–771.
237. Sabaz, M. S. The effect of body mass index on the development of acute kidney injury and mortality in intensive care unit: is obesity paradox valid? / M. S. Sabaz, S. Aşar, G. Sertçakacılar [et al.] // *Renal failure.* – 2021. – Vol. 43, №1. – P. 543–555.
238. Saran, R. US Renal Data System 2019 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States / R. Saran, B. Robinson, K. C. Abbott [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2020. – № 75. – P. A6–A7.
239. Saranchuk, J. W. Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney: the Memorial Sloan-Kettering experience / J. W. Saranchuk, A. K. Touijer, P. Hakimian [et al.] // *BJU Int.* – 2004. – Vol. 9, № 94. – P. 1323–1328.

240. Scott, T. Kidney autotransplantation as a treatment for resistant hypertension due to renal artery stenosis: A case report and review of the literature / T. Scott, S. K. Venuthurupalli // *Clin. Nephrol. Case Stud.* – 2022. – № 10. – P. 1–5.
241. Sellner, F. Isolated Pancreatic Metastases of Renal Cell Cancer: Genetics and Epigenetics of an Unusual Tumour Entity / F. Sellner, S. Thalhammer, M. Klimpfinger // *Cancers.* – 2022. – Vol. 6, № 14. – P. 1–28.
242. Sengupta, Sh. Surgical treatment of stage pT3b renal cell carcinoma in solitary kidneys: a case series / Sh. Sengupta, H. Zinke, B.C. Leibovich, M. L. Blute // *BJU.* – 2005. – № 96. – P. 54–57.
243. Shao, N. Causes of death and conditional survival of renal cell carcinoma / N. Shao, F. Wan, M. Abudurexiti [et al.]. – DOI 10.3389/fonc.2019.00591 // *Front Oncol.* – 2019. – № 9.
244. Shchukin, D. V. Comparative analysis of oncologic outcomes of radical nephrectomy and nephron-sparing surgery in patients with intravenous extension of tumor into the renal vein / D. V. Shchukin, V. N. Lesovoy, I. A. Garagatiy [et al.] // *The New Armenian Medical Journal.* – 2017. – Vol. 2, № 11. – P. 58–62.
245. Shi, N. The Association Between Obesity and Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery / N. Shi, K. Liu, Y. Fan [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.534294 // *Frontiers in endocrinology.* – 2020. – № 11.
246. Shkodkin, S. V. [...] / S. V. Shkodkin, A. M. Tatarintsev, Y. B. Idashkin [et al.] // *Urologiia.* – 2016. – № 3. – P. 62–69.
247. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2020/ R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2020. – № 70 – P. 7–30.
248. Sies, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies // *Experimental Physiology.* – 1997. – Vol. 2, № 82. – P. 291–295.
249. Silva, P. Energy and fuel substrate metabolism in the kidney / P. Silva // *Seminars in Nephrology.* – 1990. – Vol. 5, № 10. – P. 432–444.
250. Silver, A. E. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD (P)H oxidase-p47(phox) expression and evidence of endothelial oxidative stress /

- A. E. Silver, S. D. Beske, D. D. Christou [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 5, № 115. – P. 627–637.
251. Silver, S. A. The economic consequences of acute kidney injury / S. A. Silver, G. M. Chertow // *Nephron*. – 2017. – № 137. – P. 297–301.
252. Simone, G. On-clamp versus off-clamp partial nephrectomy: Propensity score-matched comparison of long-term functional outcomes / G. Simone, U. Capitanio, G. Tuderti [et al.]. – DOI 10.1111/iju.14079 // *International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association*. – 2019. – Vol. 10, № 26. – P. 985–991.
253. Singh, P. Chronic kidney disease: an inherent risk factor for acute kidney injury? / P. Singh, D. E. Rifkin, R. C. Blantz // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – № 5. – P. 1690–1695.
254. Sorbellini, M. Decreasing the indications for radical nephrectomy: a study of multifocal renal cell carcinoma / M. Sorbellini, G. Bratslavsky. – DOI 10.3389/fonc.2012.00084 // *Front Oncol.* – 2012. – № 2.
255. Sorbellini, M. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma / M. Sorbellini, M. W. Kattan, M. E. Snyder [et al.] // *J Urol.* – 2005. – Vol. 1, № 173. – P. 48–51.
256. Spiers, H. Robot-assisted kidney transplantation: an update / H. Spiers, V. Sharma, A. Woywodt [et al.] // *Clinical kidney journal*. – 2021. – Vol. 4, № 15. – P. 635–643.
257. Stormont, T. J. Pitfalls of «bench surgery» and autotransplantation for renal cell carcinoma / T. J. Stormont, D. L. Bilhartz, H. Zincke // *Mayo Clin. Proc.* – 1992. – № 67. – P. 621–628.
258. Sun, M. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management / M. Sun, A. Becker, Z. Tian [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 1, № 65. – P. 235–241.
259. Sung, W. W. Trends in the kidney cancer mortality-to-incidence ratios according to health care expenditures of 56 countries / W. W. Sung, P. Y. Ko, W. J. Chen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – № 11. – P. 1479–1487.

260. Susantitaphong, P. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: A meta-analysis / P. Susantitaphong, D. N. Cruz, J. Cerda [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2013. – № 8. – P. 1482–1493.
261. Syed, J. S. Risk factors for metachronous bilateral renal cell carcinoma: A surveillance, epidemiology, and end results analysis / J. S. Syed, K. A. Nguyen, T. R. Holford [et al.] // Cancer. – 2019. – № 125. – P. 232–238.
262. Takemoto, Y. Economic Issues of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease / Y. Takemoto, T. Naganuma // Contrib Nephrol. – 2019. – № 198. – P. 87–93.
263. Tenold, M. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma / M. Tenold, P. Ravi, M. Kumar [et al.] // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – 2020. – № 40. – P. 187–196.
264. Thakar, C. V. Acute kidney injury after gastric bypass surgery / C. V. Thakar, V. Kharat, S. Blanck [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 426–430.
265. Thapa, K. Cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition as a potential therapeutic target in renal ischemia reperfusion injury / K. Thapa, T. G. Singh, A. Kaur. – DOI 10.1016/j.lfs.2021.119843 // Life sciences. – 2021. – № 282.
266. Thompson, R. H. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy / R. H. Thompson, B. R. Lane, C. M. Lohse [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 3, № 58. – P. 340–345.
267. Thompson, R. H. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney / R. H. Thompson, B. R. Lane, C. M. Lohse [et al.] // Urology. – 2012. – № 79. – P. 356–360.
268. Tobias, D. K. Does being overweight really reduce mortality? / D. K. Tobias, F. B. Hu // Obesity. – 2013. – Vol. 9, № 21. – P. 1746–1749.
269. Tran, G. Laparoscopic Nephrectomy with Autotransplantation: Safety, Efficacy and Long-Term Durability / G. Tran, K. Ramaswamy, T. Chi [et al.] // J. Urol. – 2015. – № 194. – P. 738–743.
270. Van Der Boon, R. Effect of body mass index on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation / R. Van Der Boon, A. Chieffo, N. Dumonteil [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 2, № 111. – P. 231–236.

271. Van Poppel, H. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma / H. Van Poppel, L. Da Pozzo, W. Albrecht [et al.] // *Eur. Urol.* – 2011. – № 59. – P. 543–552.
272. Venkatachalam, M. A. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression / M. A. Venkatachalam, J. M. Weinberg, W. Kriz, A. K. Bidani // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2015. – Vol. 8, № 26. – P. 1765–1776.
273. Vermooten, V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear-cell carcinoma / V. Vermooten // *J. Urol.* – 1950. – № 64. – P. 200–221.
274. Vilaça, M. Cutaneous Metastases and Long-Term Survival of a Patient With Clear Cell Renal Carcinoma / M. Vilaça, F. Braga, A. Mesquita. – DOI 10.7759/cureus.23598 // *Cureus.* – 2022. – Vol. 3, № 14.
275. Vilaseca, A. Value of Partial Nephrectomy for Renal Cortical Tumors of cT2 or Greater Stage: A Risk-benefit Analysis of Renal Function Preservation Versus Increased Postoperative Morbidity / A. Vilaseca, G. Guglielmetti, E. A. Vertosick [et al.] // *European urology oncology.* – Vol. 3, № 3. – P. 365–371.
276. Vocke, C. D. Differential VHL Mutation Patterns in Bilateral Clear Cell RCC Distinguishes Between Independent Primary Tumors and Contralateral Metastatic Disease / C. D. Vocke, C. J. Ricketts, A. R. Metwalli [et al.] // *Urology.* – 2022. – № 165. – P. 170–177.
277. Voog, E. Long survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Results of real life study of 344 patients / E. Voog, B. Campillo-Gimenez, C. Elkouri [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2020. – № 146. – P. 1643–1651.
278. Vrakas, G. Current Review of Renal Autotransplantation in the UK/ G. Vrakas, M. Sullivan. – DOI 10.1007/s11934-020-00986-z // *Curr. Urol. Rep.* – 2020. – Vol. 9, № 21.
279. Wagenaar, S. Minimally Invasive, Laparoscopic, and Robotic-assisted Techniques Versus Open Techniques for Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review / S. Wagenaar, J. H. Nederhoed, A. W. J. Hoksbergen [et al.] // *European Urology.* – 2017. – Vol. 2, № 72. – P. 205–217.

280. Wang, F. Antithrombin III/ Serpin C1 insufficiency exacerbates renal ischemia/reperfusion injury / F. Wang, G. Zhang, Z. Lu [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – № 88. – P. 796–803.
281. Watson, M. J. Repeat robotic partial nephrectomy: characteristics, complications, and renal functional outcomes / M. J. Watson, A. Sidana, A. W. Diaz [et al.] // *J. Endourol.* – 2016. – Vol. 11, № 30. – P. 1219–1226.
282. Wells, S. Successful removal of two solid circum-renal tumors / S. Wells // *Br. Med. J.* – 1884. – №1. – P. 758.
283. Wigfield, C. H. Is extreme obesity a risk factor for cardiac surgery? An analysis of patients with a BMI > or = 40 / C. H. Wigfield, J. D. Lindsey, A. Munoz [et al.] // *Eur. J. Cardio-thoracic Surg. Off J. Eur. Assoc. Cardio-thoracic. Surgery.* – 2006. – Vol. 4, № 29. – P. 434–440.
284. Wiklund, F. Risk of bilateral renal cell cancer / F. Wiklund, S. Tretli, T. K. Choueiri [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – № 27. – P. 3737–3741.
285. Wu, H. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion / H. Wu, M. L. Craft, P. Wang // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 12, № 19. – P. 2331–2341.
286. Wu, R. Antithrombin is a Novel Predictor for Contrast Induced Nephropathy After Coronary Angiography / R. Wu, Y. Kong, J. Yin [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – № 43. – P. 170–180.
287. Yagoda, A. Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983–1993 / A. Yagoda, B. Abi-Rached, D. Petrylak // *Semin. Oncol.* – 1995. – Vol. 1, № 22. – P. 42–60.
288. Yanishi, M. Urinary l-type fatty acid-binding protein is a predictor of early renal function after partial nephrectomy / M. Yanishi, H. Kinoshita, T. Mishima [et al.] // *Renal. failure.* – 2017. – Vol. 1, № 39. – P. 7–12.
289. Yanishi, M. Urinary L-type fatty acid-binding protein is a predictor of cisplatin-induced acute kidney injury / M. Yanishi, H. Kinoshita // *BMC nephrology.* – 2022. – Vol. 1, № 23. – P. 125–130.
290. Yano, T. The pathological role of IL-18R $\alpha$  in renal ischemia/reperfusion injury / T. Yano, Y. Nozaki, K. Kinoshita // *Lab. Invest.* – 2015. – Vol. 1, № 95. – P. 78–91.



291. Yoshida, K. Clinical outcomes of repeat partial nephrectomy compared to initial partial nephrectomy of a solitary kidney / K. Yoshida, T. Kondo, T. Takagi [et al.] // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 6, № 25. – P. 1155–1162.
292. Zanettini, L. A. Solitary kidney and thirteen (13) tumors: Laparoscopic radical nephroureterectomy, bench ex-vivo nephron-sparing surgery and auto-transplantation / L. A. Zanettini, L. F. S. Zanettini, A. Paulmichl, A. C. Zanettini // *Int. Braz. J. Urol.* – 2020. – Vol. 6, №46. – P. 1102–1105.
293. Zhang, Z. Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery / Z. Zhang, J. Zhao, W. Dong [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – № 69. – P. 745–752.
294. Zhu, K. Acute kidney injury in solitary kidney patients after partial nephrectomy: incidence, risk factors and prediction / K. Zhu, H. Song, Z. Zhang [et al.] // *Translational andrology and urology*. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. 1232–1243.
295. Zhu, Z. Renal Cell Carcinoma Associated With HIV/AIDS: A Review of the Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis, and Treatment / Z. Zhu, Y. Zhang, H. Wang [et al.]. – DOI 10.3389/fonc.2022.872438 // *Frontiers in oncology*. – 2022. – № 12.
296. Zisman, A. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system / A. Zisman, A. J. Pantuck, F. Dorey [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – № 19. – P. 1649–1657.