

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов,
О.Н. Скрябин, К.В. Сивак

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ

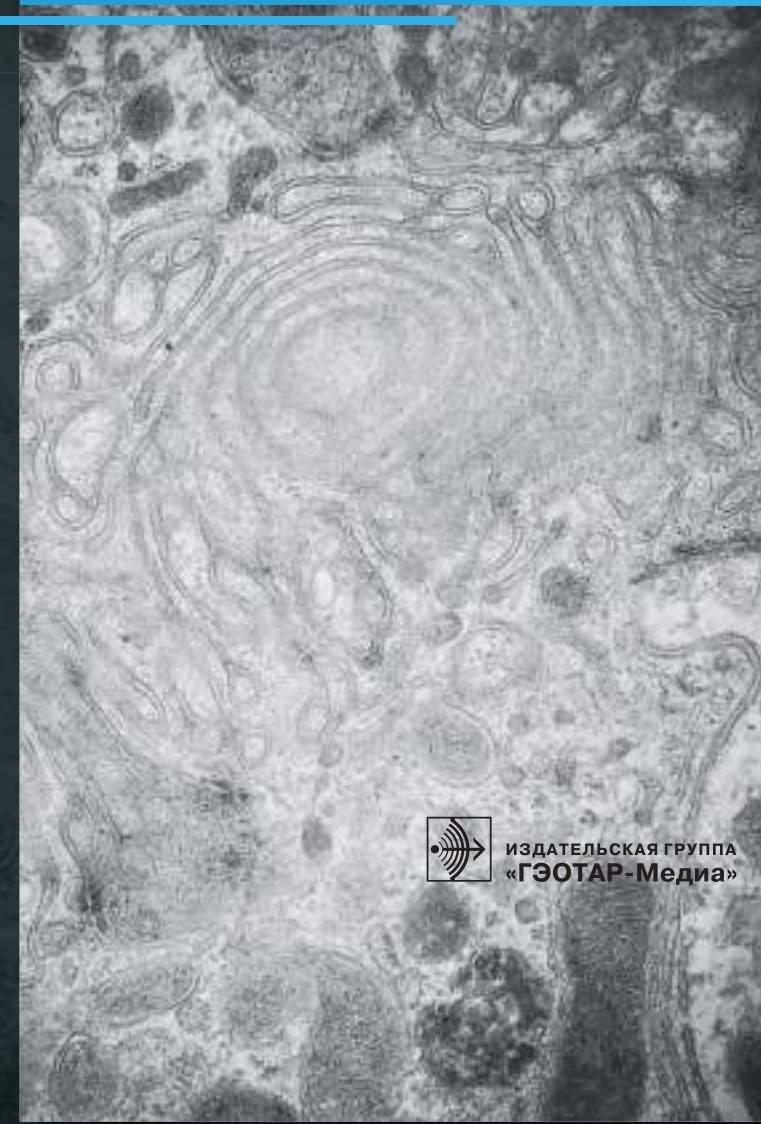
Книга посвящена проблеме острой ишемии почек, в частности тепловой ишемии почек при хирургическом органосохраняющем лечении больных локализованным почечно-клеточным раком. В работе показаны механизмы альтерации ренальной ткани при вынужденном тепловом обескровливании, дана характеристика биохимических маркеров острого почечного повреждения и их изменений в условиях тепловой ишемии почки. Описаны хирургические методы предупреждения или уменьшения степени выраженности ишемических расстройств экскреторной функции почек. Отражены проблемы и перспективы фармакологической защиты ренальной ткани в условиях тепловой ишемии почек. Подробно освещаются материалы собственных исследований авторов.

Издание предназначено врачам-урологам, нефрологам, морфологам, а также ординаторам клиник и студентам медицинских вузов.

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов,
О.Н. Скрябин, К.В. Сивак

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

УДК 616.61-005.4:616.61-006-085
ББК 54.14,33-52+56.965.4
ТЗ4

01-УПС-3714

Авторы:

Сергей Валерьевич Попов — д-р мед. наук, доцент, главный врач СПбГБУЗ «Клиническая больница им. Святителя Луки», руководитель Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий Санкт-Петербурга;

Руслан Гусейнович Гусейнов — зав. отделением урологии № 2 СПбГБУЗ «Клиническая больница им. Святителя Луки»;

Олег Николаевич Скрыбин — д-р мед. наук, проф., главный хирург СПбГБУЗ «Клиническая больница им. Святителя Луки»;

Константин Владимирович Сивак — канд. биол. наук, зав. отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Рецензент:

Олег Борисович Лоран — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зав. кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ.

ТЗ4 **Тепловая ишемия почки** / С. В. Попов, Р. Г. Гусейнов, О. Н. Скрыбин, К. В. Сивак. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 272 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-6024-5

Книга посвящена проблеме острой ишемии почек, в частности тепловой ишемии почек при хирургическом органосохраняющем лечении больных локализованным почечно-клеточным раком. В работе показаны механизмы альтерации ренальной ткани при вынужденном тепловом обескровливании, дана характеристика биохимических маркеров острого почечного повреждения и их изменений в условиях тепловой ишемии почки. Описаны хирургические методы предупреждения или уменьшения степени выраженности ишемических расстройств экскреторной функции почек. Отражены проблемы и перспективы фармакологической защиты ренальной ткани в условиях тепловой ишемии почек. Подробно освещены материалы собственных исследований авторов.

Издание предназначено врачам-урологам, нефрологам, морфологам, а также ординаторам клиник и студентам медицинских вузов.

УДК 616.61-005.4:616.61-006-085
ББК 54.14,33-52+56.965.4

© Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н.,
Сивак К.В., 2021
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,
оформление, 2021

ISBN 978-5-9704-6024-5

*Посвящается светлой памяти
Юрия Григорьевича Чернышова (1956–2019)
Учителю, наставнику и соратнику авторов монографии*



Авторский коллектив благодарен за огромную помощь в работе над данной монографией и выражает надежду на дальнейшее сотрудничество доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу РФ, директору Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии СПбГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», директору ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, главному хирургу Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, декану медицинского факультета, заведующему кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главному специалисту по торакальной хирургии Минздрава России, президенту Национальной ассоциации фтизиатров, президенту Российской ассоциации торакальных хирургов **Петру Казимировичу Яблонскому**; доктору медицинских наук, профессору, главному научному сотруднику ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России **Татьяне Ивановне Виноградовой**; директору ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России **Дмитрию Анатольевичу Лиознову**; кандидату биологических наук, заведующему лабораторией внутриклеточного сигналинга и транспорта ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России **Андрею Николаевичу Горшкову**.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	7
Введение	8
Глава 1. Патопфизиология тепловой ишемии	10
1.1. Общие сведения об ишемии	10
Резюме	16
1.2. Механизмы повреждения ренальной паренхимы при тепловой ишемии почки	20
1.2.1. Ишемически-гипоксическая альтерация	20
1.2.2. Патогенез реперфузионного повреждения почечной ткани	24
1.2.3. Ишемически-реперфузионные нарушения экскреторной функции почки	28
Резюме	32
Глава 2. Почечно-клеточный рак: распространенность, этиология, методы диагностики	36
Резюме	47
Глава 3. Значимость фактора времени при интраоперационном обескровливании почки для морфофункциональной целостности остающейся части этого органа	53
3.1. Причины и условия, способствующие острому повреждению паренхимы при тепловой ишемии почки	53
3.2. Экспериментальное изучение влияния продолжительности тепловой ишемии почки на состояние ренальной паренхимы	56
Резюме	71
Глава 4. Биохимические маркеры острого почечного повреждения и их реакция на тепловую ишемию почки	75
4.1. Общая характеристика биомаркеров острого почечного повреждения	75
4.2. Динамика биохимических маркеров острого повреждения почки у лабораторных животных после экспериментального интраоперационного обескровливания почки	94
Резюме	109
Глава 5. Методы предупреждения острого почечного повреждения при органосохраняющих вмешательствах на почках	121
5.1. Хирургические методы уменьшения длительности интраоперационного обескровливания при резекции почки	121
Резюме	127
5.2. Возможности фармакологической защиты ренальной ткани в условиях ишемии и реперфузии почки	133
5.3. Фумарат-опосредованная защита ренальной ткани в условиях тепловой ишемии почки	139

5.3.1. Изучение нефропротекторных свойств Конфумина на экспериментальной модели тепловой ишемии почки	139
5.3.2. Клиническое исследование нефропротекторной активности Конфумина	189
Резюме	235
Заключение	241
Приложение	250
Способ фармакологической защиты почечной ткани при лапароскопической резекции почки	251
МПК G01N 33/53. Способ лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике	264

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
АФК	— активные формы кислорода
ВТИ	— время тепловой ишемии
ГГТП	— γ -глутамилтранспептидаза (от англ. gamma-glutamyl transpeptidase)
ИЛ	— интерлейкин
КТ	— компьютерная томография
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛРП	— лапароскопическая резекция почки
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОПП	— острое почечное повреждение
ПКР	— почечно-клеточный рак
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СФ	— сидерофоры
ТБК-РП	— тиобарбитуровой кислоты реактивные продукты перекисного окисления липидов
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ТИП	— тепловая ишемия почки
УЗ	— ультразвуковой
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЧЛС	— чашечно-лоханочная система
ЩФ	— щелочная фосфатаза
СКD-EPI	— формула для расчета скорости клубочковой фильтрации (от англ. chronic kidney disease epidemiology collaboration)
GST	— глутатион-S-трансфераза (от англ. glutathione S-transferase)
KIM-1	— молекула почечного повреждения-1 (от англ. kidney injury molecule-1)
L-FABP	— печеночный белок, связывающий жирные кислоты (от англ. liver-type fatty acid binding protein)
NAG	— N-ацетил- β -глюкозаминидаза (от англ. N-acetyl- β -glucosaminidase)
NGAL	— желатиназоассоциированный липокалин (липокалин-2) (от англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
s	— префикс, который добавляют, если уровень искомого показателя оценивают в сыворотке крови
u	— префикс, который добавляют, если уровень искомого показателя оценивают в моче

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным способом лечения локализованного почечно-клеточного рака является оперативное вмешательство, к наиболее эффективным вариантам которого относятся радикальная нефрэктомия и органосохраняющие операции — так называемая открытая или лапароскопическая резекция почки. Основная цель, кроме избавления больного от опухоли, и главный принцип органосохраняющих операций при лечении почечно-клеточного рака заключаются в сбережении максимально большего объема способной к функционированию ренальной паренхимы, что резко отличает органосохраняющие операции от радикальной нефрэктомии. При этом уровень онкологической безопасности, обеспечиваемый современными технологиями органосохраняющих операций, полностью сопоставим с таковым в условиях радикальной нефрэктомии, а нарушения экскреторной функции ренальной паренхимы, формирование хронической почечной недостаточности, возникновение и/или прогрессирование хронической болезни почек после радикальной нефрэктомии встречаются значительно чаще, чем после органосохраняющего вмешательства.

Одно из необходимых условий успешности как открытой, так и лапароскопической резекций почки — временное прекращение перфузии крови по сосудистому руслу этого органа. За счет тепловой ишемии почки, которая возникает после остановки кровотока, повышается качество визуальной оценки границ опухолевого разрастания, облегчаются доступ к полостной системе и ушивание паренхимы в области ложа резецированной опухоли, минимизируется потеря крови и обеспечивается высокая эффективность гемостаза. Однако во время обескровливания и последующего восстановления кровенаполнения почки создаются условия для активации ишемических и реперфузионных механизмов повреждения сохраненной ренальной ткани, реализация которых способна привести к нарушениям структуры и/или функций нефронов. Выраженность этих расстройств напрямую зависит от продолжительности тепловой ишемии почки. По образному выражению R.H. Thompson (2010), «каждая минута имеет значение, когда почечная ножка зажимается во время частичной нефрэктомии» (*every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy*).

Между тем количество пациентов, нуждающихся в органосохраняющем лечении почечно-клеточного рака, увеличивается с каждым

годом. Так, по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2011–2014 гг. распространенность рака почки среди взрослого населения Российской Федерации за один год в среднем увеличилась на 1,2%, в 2014–2016 гг. ежегодный прирост составил уже 1,7%, а в 2016–2017 гг. — 2,6%. Заболеваемость почечно-клеточным раком за период с 2011 по 2017 г. увеличилась с 78,5 случая на 100 000 человек до 114,7 случая. Среди них частота почечно-клеточного рака в стадиях T1 и T2 за тот же промежуток времени повысилась с 54,2 до 63,9%.

В монографии уделено большое внимание вопросам патогенеза тепловой ишемии почек на уровне клетки, проблеме ранней диагностики весьма вероятного (в ситуациях, связанных с тепловой ишемией почки) острого почечного повреждения, возможностям фармакологической профилактики и коррекции ассоциированных с тепловой ишемией почки структурно-функциональных нарушений со стороны ренальной ткани. В данной работе отразились результаты оригинальных клинико-экспериментальных исследований, выполненных авторами с целью улучшения качества органосохраняющего хирургического лечения рака почки путем оптимизации методов фармакологической интраоперационной нефропротекции.

Коллектив авторов надеется, что предлагаемый вниманию заинтересованных читателей труд будет полезен в их повседневной работе, и заранее благодарен за конструктивную критику и отзывы, которые, несомненно, будут способствовать повышению эффективности научно-практической деятельности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТЕПЛОЙ ИШЕМИИ

Цели этого раздела заключаются в детализации и обобщении литературных данных о причинах, механизмах развития и последствиях тепловой ишемии почки. Для достижения поставленных целей проанализированы печатные труды по рассматриваемой тематике, опубликованные за период с 1965 г. по настоящее время.

1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ИШЕМИИ

Ишемия — одна из форм нарушений периферического (органного) кровотока и микроциркуляции — не является самостоятельной нозологической единицей, но может быть частью патогенеза многих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной и других систем. Ишемическое звено обязательно присутствует в патогенезе шока любой этиологии. У больных урологического профиля ишемически-гипоксическое поражение ренальной ткани наблюдается при остром почечном повреждении (ОПП), ишемической болезни почек и способно существенно увеличить тяжесть другой патологии.

Термин «ишемия» (от греч. *ishein* — задерживать, *haema* — кровь) применяют для обозначения острого или хронического снижения кровенаполнения тканей или органов за счет уменьшения притока крови по приносящим артериям. Ишемия является универсальным патологическим процессом, то есть независимо от причин и условий возникновения всегда развивается по стандартному сценарию, в котором набор и последовательность патологических и защитно-приспособительных реакций закреплены генетически в процессе эволюции (генетически детерминированы).

Ишемия — одно из нарушений периферического и/или органного кровообращения и микроциркуляции, и, следовательно, ее патологическим результатом становится срыв функционирования гемомикроциркуляторных сосудов. Таким образом, в участке с недостаточным кровоснабжением нарушаются, во-первых, упорядоченное движение

крови и лимфы по микрососудам, во-вторых, транскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, ионов, субстратов и продуктов метаболизма, в-третьих, перемещение жидкости во внесосудистом пространстве и через клеточные мембраны, в-четвертых, циркуляция жидкости в клетках. Каждое из отмеченных расстройств может быть самостоятельным фактором повреждения, и все они способны взаимно усиливать друг друга (Струков А.И., 1982; Мчедlishvili Г.И., 1986; Петрищев Н.Н., 2001; Гирина М.Б., Петрищев Н.Н., 2007; Chambers R., Zweifach B.W., 1946; Whitmore R.L., 1968; Zweifach B.W., 1973).

Ишемия возникает в ситуациях, ассоциированных с повышенным сопротивлением потоку крови в приносящих артериальных сосудах и уменьшением диаметра их просвета вследствие компрессии или обтурации приносящего сосуда, ангиоспазма или утолщения сосудистой стенки.

Главным звеном патогенеза ишемии является снижение объема перфузии крови по микрососудам пострадавшего участка. Объем перфузии оценивают по уровню объемной скорости кровотока (Q), которая прямо пропорциональна разнице между гидродинамическим давлением крови в артериальной (p_a) и венозной (p_v) частях русла и обратно пропорциональна сопротивлению (R), которое оказывается потоку крови [$Q = (p_a - p_v)/R = \Delta p/R$]. В условиях компрессии или обтурации приносящих артериальных сосудов объемная скорость кровотока снижается за счет уменьшения гидродинамического давления в артерии и артериовенозного градиента ниже места сдавления или закупорки сосуда.

Классический пример компрессионного обескровливания — опытная модель ОПП ишемического генеза, которую создают путем интраоперационного пережатия почечной артерии у лабораторных животных.

Интраоперационное наложение зажима на почечную артерию — один из старейших методов экспериментальной патологии, широко применяемый приблизительно со второй половины XIX столетия для воссоздания у лабораторных животных ишемических и реперфузионных повреждений ренальной ткани. В частности, именно такую модель использовали для изучения особенностей патогенеза преренальной почечной недостаточности. В 1880 г. Я.Я. Стольников (1850—1894), профессор Госпитальной терапевтической клиники Варшавского университета, в лаборатории С.П. Боткина, экспериментируя с временным обескровливанием почки, доказал взаимосвязь между ишемией ренальной ткани и гипертрофией миокарда (Жареникова Н.В.,

Лопатинская Н.В., 2015). Несмотря на огромное превосходство научного потенциала XXI в., эту сравнительно простую модель продолжают совершенствовать и эффективно использовать. Значимость метода в своих работах подчеркивают К.С. Комиссаров и соавт. (2015), С.В. Попов и соавт. (2016).

В урологической практике при органосохраняющем хирургическом лечении больных с новообразованиями ренальной ткани компрессионная ишемия остается необходимой, хотя и вынужденной частью вмешательства, что, с одной стороны, позволяет значительно уменьшить кровопотерю и оптимизировать условия выполнения операции, с другой — создает условия для гипоксической альтерации эффекторных нефроцитов.

Причинами обтурации артерий и артериол являются тромбозы и эмболии, а также стенозирующий атеросклероз и другие заболевания сосудистых стенок, сопровождающиеся их утолщением в результате воспаления и отека, активной инфильтрации форменными элементами крови, пролиферации гладкомышечных клеток, разрастания соединительнотканых волокон. Как отмечают А.Р. Богданова и О.Н. Сигитова (2014), именно обтурационный механизм уменьшения кровенаполнения ренального сосудистого русла лежит в основе патогенеза ишемической болезни почек.

При ангиоспастической ишемии уменьшение объема перфузии связано с ростом сопротивления потоку крови со стороны сосудистых стенок. Сопротивление (R) прямо пропорционально вязкости крови и длине сосуда и обратно пропорционально радиусу просвета (r): $R = 8\eta L/\pi r^4$. Длина сосуда (L) и вязкость крови (η) чаще всего являются постоянными величинами, за исключением таких случаев, как, например, полицитемия, гемодилюция или парапротеинемия, поэтому в большинстве ситуаций радиус просвета сосуда становится определяющим фактором при формировании внутрисосудистого сопротивления току крови. Поскольку значение r необходимо возводить в четвертую степень при расчете объемной скорости кровотока, то даже небольшое уменьшение радиуса просвета при ангиоспазме может привести к существенному снижению объема перфузии крови.

Возникновение ангиоспастической ишемии может быть обусловлено рефлекторным возбуждением гладкомышечных клеток сосудистой стенки в условиях психоэмоционального перевозбуждения, действия ряда экзогенных (низкие температуры, механические повреждения) или эндогенных (спазм коронарных артерий в результате раздражения рецепторов кишечника, желчных протоков, мочевого пузыря или матки; ангиоспазм в паренхиме почки при раздражении контралате-

рального органа и т.п.) раздражителей. Спастическое сокращение гладких мышц стенок сосудов может также носить условно-рефлекторный характер, возникать вследствие токсического или механического раздражения сосудодвигательного центра.

Формирование ангиоспазма всегда опосредовано активацией α -адренергической, H_1 -гистаминергической, серотонинергической, дофаминергической рецепции. Медиаторы реакции могут быть синтезированы в железах внутренней секреции (катехоламины) или в клетках диффузной нейроэндокринной системы — APUD-системы (серотонин, гистамин, дофамин), в рыхлой соединительной ткани (гистамин) и форменных элементах крови (гистамин, серотонин, тромбоксан A_2) (Гомазков О.А., 2000; Дедов И.И. и др., 2001).

Чрезвычайно важную роль в развитии спастического сокращения гладкомышечной оболочки сосудов играет эндотелин-1 (ЭТ-1), образующийся в эндотелиоцитах сосудистой стенки, которые являются одними из наиболее важных участников процесса регуляции сосудистого тонуса (Burnstock G., 1993; Endemann D.H. et al., 2004).

Функцию регуляции тонуса сосудистых стенок эндотелиоциты выполняют за счет биосинтеза и высвобождения вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ. Однако продукция вазоактивных соединений не единственное проявление секреторной активности клеток эндотелия сосудистых стенок. Кроме этого, в эндотелиоцитарном монослое синтезируются соединения, влияющие на течение воспалительного процесса, регулирующие транскапиллярный обмен, активность свертывающих и противосвертывающих механизмов, регенерацию поврежденных стенок сосудов и ангиогенез. Эндотелиоциты поглощают из крови биологически активные вещества. Эндотелиоцитарный монослой представляет барьер для циркулирующих в крови антигенов (Гомазков О.А., 2000; Дисфункция эндотелия, 2003; Балаболкин М.И. и др., 2004; Микроциркуляция в кардиологии, 2004).

Ангиоспазм развивается в ответ на повышенную продукцию эндотелием вазоконстрикторных гуморальных агентов. Однако интенсификация образования вазоконстрикторов всегда сопровождается уменьшением масштабов синтеза и ускорением деградации оксида азота, что снижает степень дилатации приносящих сосудов и способствует их сужению (Шишкин А.Н., Лындина М.Л., 2008; Воробьева А.Н., Гиגי-нейшвили Д.Н., 2012).

Эндотелины — соединения пептидной природы, существующие в виде четырех изоформ (ЭТ-1, -2, -3, -4), каждая из которых кодируется разными генами, состоит из 21 аминокислоты и вырабатывается

в эндотелиоцитах сосудистых стенок из своего неактивного предшественника, получившего название большого эндотелина или биг-эндотелина (Yanagisawa M.A. et al., 1988; Inoue A. et al., 1989; Spinar J., 2002). Эндотелины повышают вазомоторный тонус сосудистой стенки и оказывают сосудосуживающее воздействие (Шурыгин М.Г. и др., 2013), стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и разрастание фиброзных волокон в стенках сосудов (Kanaide H., 1995), повышают инотропную функцию миокарда, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и ренин-ангиотензиновой систем (Shichiri M. et al., 1998).

Среди четырех изоформ эндотелина наиболее значительной вазоконстрикторной активностью обладает ЭТ-1, который является лигандом для специфических ЭТ-рецепторов, расположенных на мембранах гладкомышечных клеток (Stewart D.J. et al., 1991). На рис. 1 в виде схемы показан каскад реакций, который запускается при взаимодействии ЭТ-1 с ЭТ-рецепторами. В результате гладкомышечные клетки сосудистой стенки сокращаются и развивается чрезвычайно

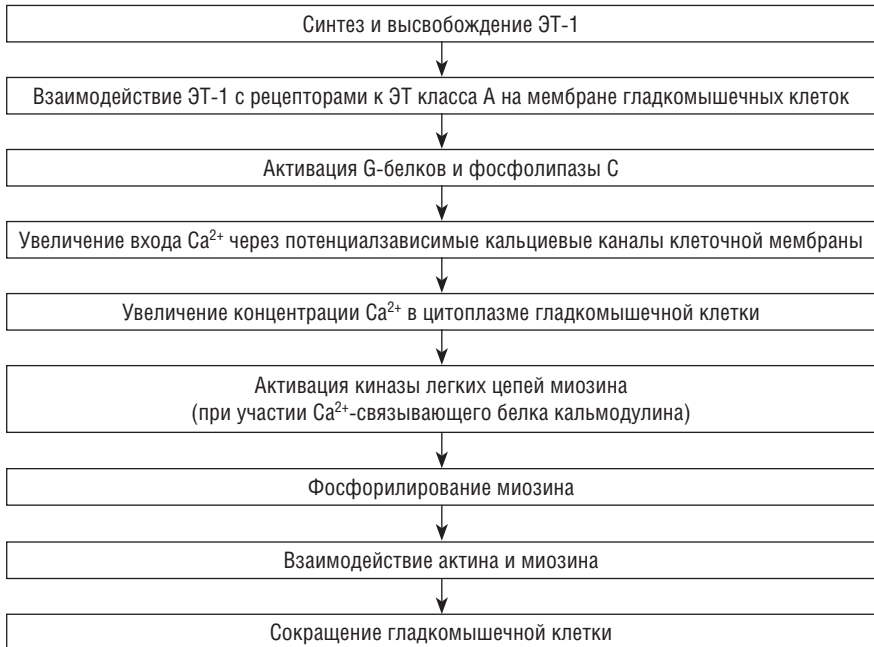


Рис. 1. Воздействие эндотелина-1 (ЭТ-1) на гладкие мышцы сосудистой стенки

мощный ангиоспазм, по своей выраженности десятикратно превосходящий таковой под влиянием ангиотензина II и стократно — норадреналина.

Стимуляторами биосинтеза и высвобождения эндотелина-1 считают ишемию и гипоксию, адреналин, ангиотензин II, вазопрессин, тромбин, цитокины, серотонин, механические воздействия (Willey K.E., Davenport A.P., 2001; Spinella F. et al., 2014; Yachoui R. et al., 2015), а также трансформирующий фактор роста бета (Castañares C. et al., 2007); ингибиторами — оксид азота, простаглицлин, простагландин E, предсердный натрийуретический пептид.

Эндотелинзависимая вазоконстрикция является важным фрагментом патогенеза атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной и дыхательной недостаточности, ишемической болезни почек и ОПП, нарушений мозгового кровообращения, сосудистой патологии нижних конечностей и др. (Пауков В.С., Литвицкий П.Ф., 2004).

Длительный ангиоспазм приносящих артерий может быть обусловлен расстройствами процессов реполяризации мембран гладкомышечных клеток и/или нарушением внутриклеточного переноса ионов кальция, задержкой и накоплением кальция в цитоплазме.

Ионы кальция, поступающие в цитоплазму гладкомышечных клеток, через активацию киназы легких цепей миозина запускают механизм фосфорилирования головок миозина и взаимодействия его с актином (Наточин Ю.В., Ткачук В.А., 2007). Под влиянием катехоламинов и ангиотензина II увеличивается проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для ионов натрия, кальция, калия и хлора, что способствует формированию цитоплазматической гиперконцентрации кальция и удлинению времени существования актомиозина, повышает чувствительность миоцитов сосудистой стенки к норадреналину и вазоактивным пептидам (Быць Ю.В. и др., 2015).

В условиях гипоксии синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) переключается с аэробного на анаэробный путь, который служит основным источником энергии в клетках. Основу анаэробного гликолиза составляет внеклеточная глюкоза или глюкоза, образовавшаяся вследствие распада гликогена. Поскольку клетки эпителия канальцев нефрона осуществляют весьма энергозатратный активный ионный транспорт, очень скоро уровни тканевой глюкозы и гликогена начинают снижаться, а содержание глюкозо-6-фосфата и фруктозо-1,6-бисфосфата — увеличиваться.

В результате анаэробного гликолиза истощаются запасы АТФ, что приводит к накоплению молочной кислоты и развитию внутриклеточного

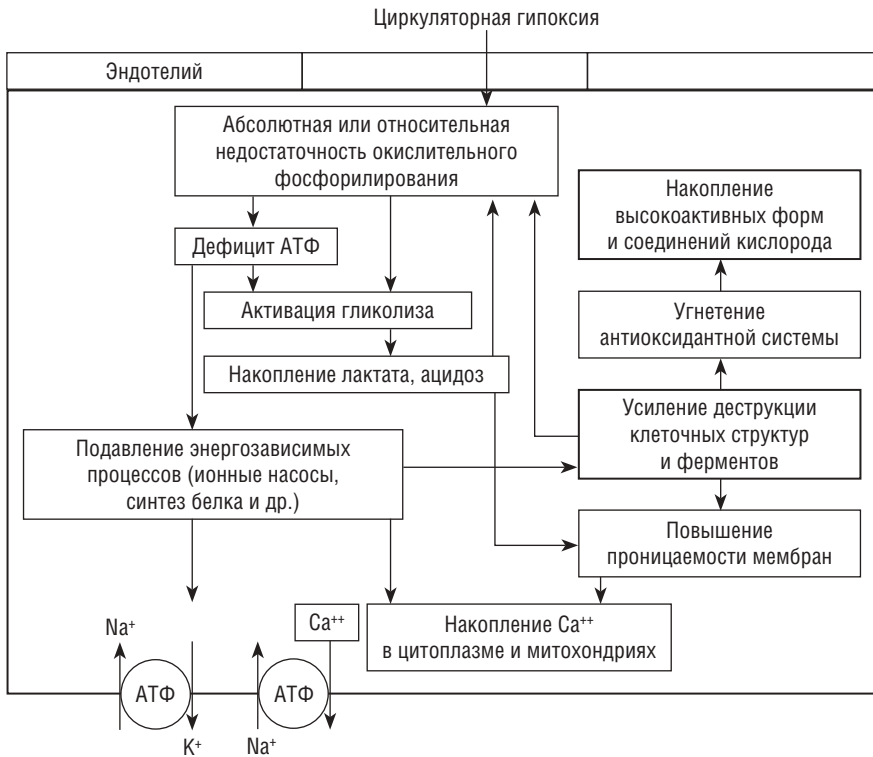


Рис. 2. Ишемически-гипоксическое повреждение клетки. АТФ — аденозинтрифосфат

ацидоза. Энергетический дисбаланс вызывает деполяризацию мембран с нарушением транспорта через них веществ за счет нарушения функционирования ионного насоса. Вследствие дефицита кислорода и снижения водородного показателя (рН) нарушается нормальное функционирование K^+ , Na^+ -АТФазы. В создавшихся условиях ионы K^+ выходят из клеток в сосудистое русло, в обратном направлении движутся ионы Ca^{2+} и Na^+ . Перераспределение электролитов приводит к повышению осмотического давления в клетке, отеку и нарушению ее целостности (рис. 2).

Резюме

Причины и механизмы ишемии как типового нарушения периферического (органного) кровотока и микроциркуляции на настоящий момент развития медицинской науки изучены весьма подробно. Глав-

ными патогенетическими факторами ишемии и ее последствий являются гипоксия и, вследствие этого, дефицит биосинтеза макроэргических соединений. В результате формируются вначале обратимые, а затем летальные структурно-функциональные повреждения клеток, тканей и органов. К таким повреждениям относятся, во-первых, торможение реализации специфических функций; во-вторых, ослабление неспецифической активности ткани, а именно угнетение местных защитных реакций, лимфообразования, пластических процессов; в-третьих, развитие и прогрессирование дистрофических процессов, гипотрофии и атрофии тканей с исходом в некрозы и инфаркты тканевых структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Балаболкин М.И., Кремницкая В. М., Клебанова Е. М. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа // Кардиология. 2004. № 7. С. 90–97.

Богданова А.Р., Сигитова О.Н. О трудностях диагностики ишемической болезни почек, ассоциированной с ишемической болезнью сердца (клинический случай) // Дневник Казанской медицинской школы. 2014. № 2 (5). С. 58–61.

Быць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.И. Патофизиология : учебник / под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця, И.В. Крышталя. Киев : Медицина, 2015. 744 с.

Воробьева И.В., Гигинеишвили Д.Н. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Обзор // Офтальмология. 2012. Т. 9, № 3. С. 9–12.

Гирина М.Б., Петрищев Н.Н. Области применения высокочастотной доплерографии в медицине // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2007. № 1 (Материалы 6-й научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике и эксперименте»). С. 43–50.

Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Москва, 2000. 143 с.

Гомазков О.А. Эндотелий — «эндокринное дерево» // Природа. 2000. № 5. С. 38–46.

Дедов И.И., Шестакова М.В., Кочемасова Т.В. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета // Российский физиологический журнал. 2001. № 8. С. 1073–1084.

Дисфункция эндотелия / под ред. Н.Н. Петрищева. Санкт-Петербург, 2003. 184 с.

Жареникова Н.В., Лопатинская Н.В. Нефрология: история и современность // История и педагогика естествознания. 2015. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nefrologiya-istoriya-i-sovremennost> (дата обращения: 19.05.2019).

Комиссаров К.С., Пилотович В.С., Юркевич М.Ю., Дмитриева М.В., Зафранская М.М. Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного повреждения почки // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 3. С. 262–267.

Микроциркуляция в кардиологии / под ред. В.И. Маколкина. Москва, 2004. 136 с.

Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений. Ленинград : Наука, 1989. 296 с.

Наточин Ю.В., Ткачук В.А. Современный курс классической физиологии (избранные лекции). Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 384 с.

Пауков В.С., Литвицкий П.Ф. Патология. Москва : Медицина, 2004. 400 с.

Петрищев Н.Н. Нарушения микроциркуляции: причины, механизмы, методы оценки // Материалы научно-практической конференции «Методы исследования микроциркуляции в клинике» / СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2–3 февраля 2001 г., Санкт-Петербург. Санкт-Петербург, 2001. С. 6–8.

Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Горшенин А.Н., Сивак К.В., Яблонский П.К., Скрябин О.Н. и др. Изменения ультраструктурной организации почки в условиях экспериментально смоделированной тепловой ишемии при оперативном вмешательстве // Вестник СПбГУ. 2016. № 1. С. 104–119.

Струков А.И. Нарушения микроциркуляции // Общая патология человека. Москва : Медицина, 1982. С. 237–246.

Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. Обзор // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14, № 4. С. 315–319.

Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Экспрессия эндотелина при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях измененной концентрации фибробластического и вазоэндотелиального факторов роста // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. № 1 (89). С. 125–129.

Bhayani S.B, Rha K.H, Pinto P.A., Ong A.M., Allaf M.E., Trock B.J. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia serum creatinine // J. Urol. 2004. N 172 (4, Pt. 1). P. 1264–1266.

Burnstock G. Integration of factors controlling vascular tone. Overview // Anesthesiology. 1993. Vol. 79, N 6. P. 1368–1380.

Castañares C., Redondo-Horcajo M., Magan-Marchal N., Dijke P. ten, Lamas S., Rodrigues-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF- β - induced ET-1 expression in endothelial cells // *J. Cell Sci.* 2007. Vol. 120. P. 1256–1266.

Chambers R., Zweifach B.W. Functional activity of blood capillary bed, with special reference to the visceral tissue // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1946. Vol. 46. P. 683–685.

Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. N 15. P. 1983–1992.

Inoue A., Yanagisawa M., Kimura S., Kasuya Y., Miyachi T., Goto K., Masaki T. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol. 86. P. 2863.

Kanaide H. The effects of endothelin on vascular tonus // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995. Vol. 28, N 1. P. 7–17.

Shichiri M., Sedivy J.M., Marumo F., Hirata Y. Endothelin-1 is a potent survival factor for c-Myc-dependent apoptosis // *Mol. Endocrin.* 1998. Vol. 12, N 2. P. 172–180.

Spinar J. Big endothelin, chronic heart failure // *Vnitr. Lek.* 2002. Vol. 48. P. 3–7.

Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosano L., di Castro V., Garrafa E. et al. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor // *Carcinogenesis.* 2014. Vol. 35. P. 840–848.

Stewart D.J., Levy R.D., Cernak P., Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? // *Annals of Internal Medicine.* 1991. Vol. 114. P. 464–469.

Willey K.E., Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the E-1 signaling pathway in cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 132. P. 213–220.

Whitmore R.L. *Rheology of the circulation.* Oxford : Pergamon Press, 1968. 197 p.

Yachoui R., Kristianto J., Sitwala K., Blank R.D. Role of endothelin-1 in a syndrome of myelofibrosis and osteosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 11. P. 3971–3974.

Yanagisawa M.A., Kurihara H., Kimura S., Tomobe Y., Kobayashi M., Mitsui Y. et al. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature.* 1988. Vol. 332, N 6163. P. 411–415.

Zweifach B.W. *Microcirculation* // *Annu. Rev. Physiol.* 1973. Vol. 35. P. 117–150.

1.2. МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ ПРИ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ

Термином «тепловая ишемия почки» (ТИП) обозначают уменьшение кровенаполнения почки вследствие интраоперационного пережатия почечной артерии, применяемого во время открытой или лапароскопической резекции данного органа в целях сбережения максимального объема способной к функционированию ренальной паренхимы, оптимизации условий оперирования, повышения эффективности гемостаза. Однако, несмотря на значимость ТИП при хирургических вмешательствах такого рода, тепловое обескровливание почки всегда остается типовым патологическим процессом, вследствие реализации которого возникают различные морфологические, метаболические и функциональные нарушения со стороны почечной ткани.

1.2.1. Ишемически-гипоксическая альтерация

При ишемии ренальной ткани первичным специфическим фактором, поражающим клеточные компоненты почки, является гипоксия (Шунькина Г.Л., 2011; Weinberg J.M., 1991), в результате которой угнетается АТФ-синтетическая функция митохондрий и формируется недостаток АТФ в клетках почки (Eckle T. et al., 2008).

Биосинтез АТФ в митохондриях в условиях кислородной депривации в наибольшей степени страдает в эпителиоцитах проксимальных канальцев, о чем свидетельствуют данные, полученные в опытах *in vitro* со свежеизолированными ишемизированными канальцами крыс (Trifillis A.L. et al., 1984; Jennings R.B., Steenberg C., 1985; Humphreys B. et al., 2011; Jiang M. et al., 2012), а также при экспериментальном изучении энергообразования в нефроцитах *in vivo* и на культурах почечных клеток (Tang M.-J. et al., 1989). В пределах проксимального канальца максимальная уязвимость к кислородной депривации отмечена для сегмента S3, проявляющего при этом наибольшую гликолитическую активность (Shanley P. et al., 1986; Ruegg C.E., Mandel U., 1990).

Образование макроэргических соединений в митохондриях нефроцитов угнетается не только за счет дефицита кислорода, но и в результате нарушений митохондриальной структуры, описанных в 1967 г. В.Ф. Румб и соавт. Сначала наблюдаются обратимая конденсация митохондриального матрикса, расширение пространства между кристами и умеренное их набухание. Более продолжительное обескровливание приводит к еще большему отеку и фрагментации крист, обра-

зованию внутри матрикса хлопьевидных уплотнений, содержащих протеины и липиды. Восстановление функциональной состоятельности митохондрий возможно лишь при сохранении целостности их мембраны (Mittnacht S.J.R., Farber J.L., 1981).

В условиях дефицита АТФ и отсутствия энергетического обеспечения останавливается активный АТФ-зависимый трансмембранный перенос натрия и калия, кальция и магния, других ионов (Самойлов В.О., 2013).

Выключение ионных насосов вызывает ряд нарушений. Как показано на рис. 3, каждое из этих нарушений влечет новые расстройства, усиливающие степень повреждения клеток-мишеней, снижающие электрическую прочность биологических мембран, создающие условия для самопроизвольного нарастания силы тока через мембраны и их электрического пробоя. Основными среди этих нарушений являются накопление кальция в цитоплазме, формирование цитоплазматических гиперконцентраций натрия, выход ионов калия из клетки в интерстициальное пространство. При ишемически-гипоксическом повреждении в цитоплазме нефроцитов-эффекторов и, в частности, эпителиоцитов проксимальных канальцев накапливаются ионы кальция. В здоровых клетках цитоплазматическая концентрация Ca^{2+} примерно в 10 000 раз меньше интерстициальной. Поступающие в клетку кальциевые ионы перемещаются в саркоплазматический ретикулум (Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза), аккумулируются в митохондриях или выводятся во внеклеточное пространство с помощью мембранной Na^+ , Ca^{2+} -АТФазы (последнее характерно не для всех клеток). Таким образом, содержание Ca^{2+} в цитоплазме остается низким (Peng T.-I., Jou M.-J., 2010).

При ишемически-гипоксическом снижении мембранного потенциала митохондрий и угнетении их АТФ-образующей функции способность этих органелл к аккумуляции кальция снижается или утрачивается. Катионы кальция начинают накапливаться в цитоплазме, чему способствует опосредованное гипозергозом выключение мембранной Na^+ , Ca^{2+} -АТФазы и Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума (Jassem W., Heaton N.D., 2004; Kalogeris T. et al., 2012).

Получены экспериментальные данные, подтверждающие, что степень ишемического и реперфузионного повреждения увеличивается на фоне гиперкальциемии у подопытных животных и использования перфузатов с высоким содержанием кальция. Напротив, в опытах с культурами клеток при удалении Ca^{2+} из среды выраженность поражения снижается (Davis J.A., Weinberg J.M., 1988).



Рис. 3. Механизмы ишемически-гипоксического повреждения клеток эпителия проксимальных канальцев нефрона. АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ — аденозиндифосфат; ДК — дыхательный контроль; Р/О — коэффициент окислительного фосфорилирования

Троекратное по сравнению с нормой (10^{-8} – 10^{-7} М, или примерно 100 нмоль) увеличение цитоплазматической концентрации Ca^{2+} (до 10^{-6} – 10^{-5} М) — фактор, стимулирующий активность мембранных фосфолипаз и некоторых протеаз. Альтерация биологических мембран за счет гидролиза мембранных фосфолипидов приводит к гиперпроницаемости таких мембран, повышению их мембранного потенциала, уменьшению электрической прочности и омического сопротивления. Мембраны разрушаются из-за реализации механизма электрического пробоя (Basnakian A.G. et al., 2002).

Торможение активности Na^+ , K^+ -АТФазы и Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазы сопровождается спонтанными потерями клеткой катионов калия, а также накоплением в цитоплазме Na^+ и Ca^{2+} .

Переход калия во внеклеточное пространство, повышение уровня содержания данного катиона в интерстиции обуславливает рост напряжения на мембранах близлежащих клеток, что способствует созданию условий для электрического пробоя пострадавших мембран.

С высокими цитоплазматическими концентрациями катионов натрия и кальция связано увеличение интрацеллюлярного осмотического давления в условиях гипоксии. Ответное трансмембранное поступление в цитоплазму молекул воды приводит к набуханию клетки, последствиями чего являются, во-первых, сдавление расположенных рядом микрососудов и нарушение кровотока по ним (Hirayama A. et al., 2005), во-вторых, осмотическое (механическое) растяжение мембраны. Осмотическое растяжение мембраны представляет один из механизмов электрического пробоя за счет снижения электрической прочности и омического сопротивления данной мембраны (Sarvay E., 2000). В ткани почек увеличенные в размерах набухшие нефроциты сдавливают расположенные рядом структуры, что уменьшает диаметр просвета клубочковых капилляров и микрососудов, оплетающих канальцы, вызывает снижение линейной скорости кровотока в них (не основной, но способствующий дестабилизации крови как суспензионной системы фактор) и смену ламинарного характера потока крови на турбулентный (один из факторов активации процессов свертывания). Таким образом создаются условия для активации агрегации и адгезии форменных элементов, а также повышения вязкости крови (Abuelo J.G., 2007). Отмеченные нарушения могут привести к недостаточному трофическому обеспечению пострадавших тканей, выраженным расстройствам их метаболизма и функций, то есть к развитию капиллярно-трофической недостаточности (Кирпатовский В.И. и др., 2004; Новицкий В.В., 2009).

После реперфузии и реоксигенации набухание клеток быстро регрессирует (Hirayama A. et al., 2005; Pasupathy S., Homer-Vanniasinkam S., 2005).

В условиях ишемии существует высокая вероятность задействования вторичного лизосомального механизма альтерации. Многие исследователи большое значение придают активным протеолитическим ферментам, которые высвобождаются из лизосом в результате повышенной проницаемости их мембран (Awad A.S. et al., 2009). Среди таких ферментов — кальпаиновая система кальцийзависимых цистеиновых протеаз, включающая не менее восьми изоформ кальпостатина. Кальпаины и кальпостатины присутствуют и в почечной ткани, в частности в эпителиоцитах канальцевого аппарата. Доказано, что ферменты кальпаиновой системы способны увеличивать проницаемость клеточных мембран, усиливать активность ряда ферментных систем, хемотаксис, пролиферацию, апоптоз (Weinberg J.M., 1991).

При восстановлении кровотока в ранее ишемизированной почке, как и в других тканях или органах, возможна активация ряда повреждающих механизмов, реализация которых способна дополнительно нарушать или усиливать уже существующие расстройства (Тимербулатов Ш.Ф. и др., 2010).

1.2.2. Патогенез реперфузионного повреждения почечной ткани

В результате накопления в период обескровливания продуктов анаэробного распада глюкозы и других метаболитов с вазодилатирующими свойствами после возобновления кровообращения в ренальной ткани развивается постишемическая артериальная реакция, для которой характерны более высокие уровни объемной скорости кровотока и доставки кислорода к тканям по сравнению с таковыми до эпизода обескровливания:

$$DO_2 = Q \cdot C_AO_2 \text{ (в норме — 520–720 мл/мин на кубический метр),}$$

где DO_2 — объем доставки кислорода к тканям в единицу времени; Q — объемная скорость кровотока (мл/мин); C_AO_2 — концентрация кислорода в единице объема крови (мл/м³) (Лазерная доплеровская флоуметрия ..., 2005).

Таким образом, в тканях, перенесших кислородную депривацию, в условиях реперфузии формируется гипероксия, на фоне которой значительно усиливается образование активных форм кислорода (АФК) (Abeed H. et al., 2012). Как показано на рис. 4, источниками АФК являются, во-первых, «утечка» электронов из цепи переноса электронов, во-вторых, реакции, катализируемые оксидазами. В первом случае

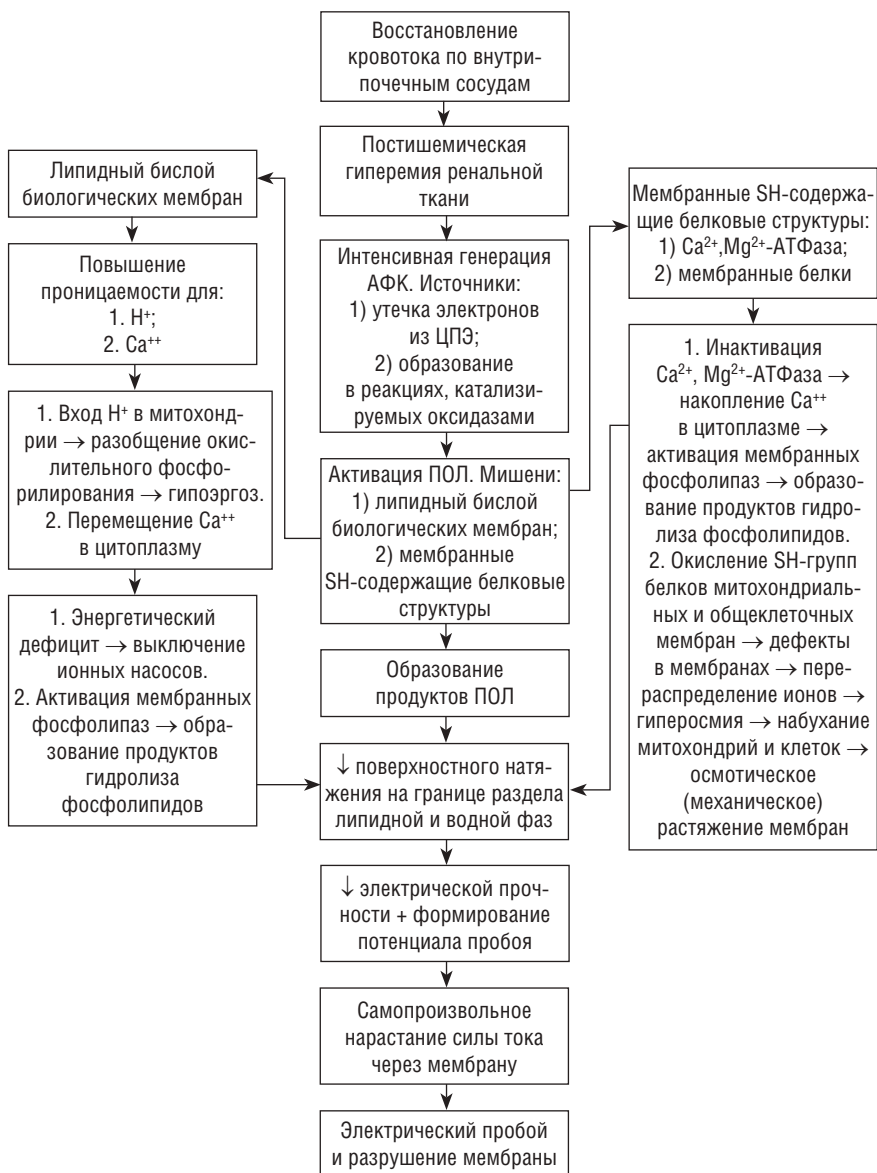
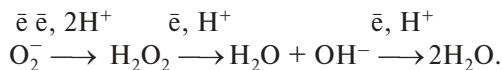


Рис. 4. Патогенез реперфузионного повреждения эффекторных нефроцитов. АФК — активные формы кислорода; ЦПЭ — цепи переноса электронов; ПОЛ — перекисное окисление липидов

АФК образуются в процессе восстановления молекулярного кислорода при взаимодействии с электронами цепи переноса электронов:



К промежуточным продуктам таких реакций относятся супероксидный анион-радикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (OH^-). Для большинства клеток характерен именно такой способ образования АФК. Во втором случае в реакциях окисления различных субстратов, катализируемых оксидазами, образуется H_2O_2 . Субстратами для этого могут быть, например, жирные кислоты с числом углеродных атомов более 20, продукты деградации пуринов — гипоксантин, ксантин и др. (Биохимия, 2004).

Перекись водорода при несостоятельности системы антиоксидантной защиты вступает в альтернативные реакции с участием двухвалентного железа. Продуктами такого взаимодействия становятся трехвалентное железо и гидроксильный радикал:



Высокореактогенный гидроксильный радикал внедряется в липидный бислой биологических мембран и запускает перекисное окисление липидов (ПОЛ) с попеременным образованием липидных радикалов и радикалов липоперекисей (Биохимия, 2004).

Вероятными последствиями ПОЛ становятся альтерация или разрушение биологических мембран, денатурация белков, инактивация ферментных систем, нарушения структуры нуклеиновых кислот, а также обратимое или летальное повреждение клетки в целом (Митциев А.К., 2015; Szijártó A., 2015). Объектами ПОЛ в мембранах клеток являются белки и липидный бислой. В состав мембранных белков-мишеней перекисного окисления всегда входят тиоловые SH-группы, которые и подвергаются пероксидации. При этом сначала образуются $-S^*$ -радикалы, затем — либо дисульфидные группы $-SS-$, либо сульфаты $-SO^4$ или сульфиты $-SO^3$ (в реакции с кислородом). Например, пероксидация SH-групп лежит в основе инактивации Ca^{2+}, Mg^{2+} -АТФазы, а также денатурации протеинов биологических мембран (Yoshida W.B., 1996). Ингибирование Ca^{2+}, Mg^{2+} -АТФазы обуславливает накопление катионов кальция в цитоплазме, активацию мембранных фосфолипаз, гидролиз фосфолипидов бислоя и образование соединений-детергентов, вызывающих уменьшение поверхностного

натяжения мембраны на границе водной и липидной фаз и снижение вследствие этого электрической прочности клеточных оболочек (Basnakan A.G. et al., 2002).

Денатурация мембранных белков лежит в основе нарушений целостности клеточных оболочек и увеличения их проницаемости. Вследствие этого создаются условия для перераспределения ионов, прежде всего натрия, кальция и калия, что в дальнейшем приводит к увеличению коллоидно-осмотического давления в цитоплазме и митохондриях, набуханию последних и всей клетки, осмотическому (механическому) растяжению мембран, которое уменьшает их поверхностное натяжение и электрическую прочность (Калягина Н.В., 2015).

Переокисление полиненасыщенных жирных кислот липидного бислоя сопровождается изменением их физико-химических свойств и повышением проницаемости мембран для протонов водорода и катионов кальция. Наиболее важным следствием данного нарушения становится возможность неконтролируемого поступления в митохондрии из цитоплазмы протонов водорода H^+ и обратное перемещение катионов кальция Ca^{++} (Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2007).

В результате таких изменений митохондриального и цитоплазматического ионного состава разобщается окислительное фосфорилирование и снижается образование АТФ, что приводит к выключению ионных насосов, спонтанному выходу калия из клетки, накоплению натрия и кальция в цитоплазме, интрацеллюлярной гиперосмии, набуханию, растяжению мембран и, следовательно, снижению их электрической прочности. Кальцийзависимая активация фосфолипаз в липидном бислое также является фактором, нарушающим электрическую стабильность оболочек клетки и органелл (Кирпатовский В.И. и др., 2004; Vasiri N.D., 2004). Таким образом, непосредственное нарушение барьерной функции и разрушение мембран клеток и их органелл в условиях реоксигенационно-реперфузионного воздействия происходит за счет реализации феномена «электрического пробоя». При этом фактором самопроизвольного роста силы трансмембранного электрического тока является уменьшение электрической прочности клеточных оболочек, критерием которого становится динамика потенциала пробоя. К механизмам реперфузионно-реоксигенационной дестабилизации целлюлярных мембран относят влияние на них токсических продуктов ПОЛ и опосредованного фосфолипазами гидролиза мембранных фосфолипидов, адсорбцию на бислое полиэлектролитов, растяжение оболочек клеток и органелл в результате их

набухания и увеличения объема (Кирпатовский В.И. и др., 2004; Vasanakian A.G. et al., 2002).

Выделяют три фрагмента патогенеза структурно-функциональной дезорганизации ренальной ткани при хирургическом удалении пораженного раком участка почки: сосудистый, обструктивный и реперфузионный (Pasupathy S., Homer-Vanniasinkam S. 2005).

1.2.3. Ишемически-реперфузионные нарушения экскреторной функции почки

В сосудистом русле ишемизированной почки всегда уменьшена объемная скорость кровотока (Q). На рис. 5 показано, каким образом снижение этого показателя обусловлено повышением сопротивления току крови (R) и уменьшением артериовенозного градиента давления за счет падения гидродинамического давления в артериальной части



Рис. 5. Патогенез нарушений почечной функции в условиях интраоперационного теплового обескровливания. p_a — гидростатическое давление в артериальной части русла; Δp — артериовенозный градиент давления; Q — объемная скорость кровотока; v — линейная скорость кровотока; τ — напряжение сдвига; S — площадь поперечного сечения русла; R — сопротивление потоку крови; p_t — внутриканальцевое давление; p_{uf} — давление ультрафильтрации; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

русла (p_a). Состояние микроциркуляции в почке характеризуется снижением линейной скорости кровотока и общей площади поперечного сечения русла:

$$Q = \Delta p / R; \Delta p = p_a - p_v; v = Q / S,$$

где Δp — артериовенозный градиент давлений; p_a и p_v — гидростатическое давление крови в артериальной и венозной части русла; R — сопротивление току крови со стороны вазальных стенок; S — общая площадь поперечного сечения сосудов.

Уменьшение объемной скорости кровотока в системе почечной артерии приводит к существенному снижению гидростатического давления крови в приносящих артериолах клубочков. Следствием этого является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с уменьшением объема образованного ультрафильтрата:

$$\text{СКФ} = (p_{gc} - (p_t + p_{pr})) \cdot k_{uf},$$

где p_{gc} — гидростатическое давление в приносящих артериолах клубочков; p_t — давление в проксимальных канальцах; p_{pr} — онкотическое давление крови; k_{uf} — коэффициент ультрафильтрации, зависящий от площади и плотности фильтрующей поверхности (Шейман Д.А., 2001).

Уменьшение объемной и линейной скоростей кровотока ограничивает доставку кислорода и субстратов метаболизма к клеткам почки и снижает напряжение сдвига (τ) во внутрпочечных кровеносных сосудах. Тяжелый дефицит кислорода и низкое значение показателя τ — факторы, которые, с одной стороны, усиливают биосинтез ЭТ-1 в эндотелиоцитарных клетках стенок клубочковых капилляров, а с другой — ограничивают стимулированную секрецию оксида азота эндотелием. Развивается дисфункция эндотелия почечных клубочков, степень выраженности которой возрастает под влиянием ангиотензина II, тромбксана A_2 , серотонина, простагландинов H_2 и G_2 , лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 (Лазерная доплеровская флуометрия ..., 2005).

В результате эндотелиальной дисфункции прогрессирует ишемия ренальной ткани за счет присоединения спазма приносящих артерий. Усиливается сокращение общей площади поперечного сечения внутрпочечных сосудов (S) и рост сопротивления кровотоку (R). Эти расстройства вызывают перераспределение крови из кортикальной зоны в медулярную, что приводит к переполнению кровью медулярной зоны и новой ишемизации коркового слоя, замыкающей порочный круг. Объемная скорость кровотока в кортикальной зоне, гидростатическое давление в приносящих артериолах клубочков, СКФ продолжают снижаться (Кулинич Р.Л., 2007).

Фактором снижения СКФ и объема ультрафильтрации также считают констрикцию мезангиальных клеток, которая происходит под влиянием ангиотензина II и обуславливает уменьшение общей площади фильтрующей поверхности почки (Трисветова Е.Л., 2013).

Вследствие снижения линейной скорости кровотока и кислородной депривации ренальной паренхимы нарушаются реологические свойства крови, возникает альтерация циркулирующих эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также структурных составляющих сосудистых стенок, что стимулирует активацию защитно-приспособительного локального воспалительного процесса. При его реализации высвобождаются медиаторы воспаления, в том числе индукторы тканевой деструкции — компоненты комплемента C5b—C9, C5a des Arg, C5a, C3a, лизосомальные протеиназы, АФК, некоторые цитокины. Формирование клеточной инфильтрации обеспечивают производные комплемента, неферментные катионные белки, различные факторы хемотаксиса для нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов. На агрегацию тромбоцитов влияют тромбоксаны и факторы, активирующие тромбоциты, и др. (Patschan D. et al., 2012).

Внутренние проявления неспецифического воспаления (утолщение капиллярных стенок, сдавление микрососудов коркового слоя, тромбообразование) увеличивают сопротивление кровотоку в приносящих артериолах, способствуют развитию нарушений внутривисцеральной гемодинамики и шунтированию крови в мозговой слой. Все отмеченное в еще большей степени снижает СКФ и количество образованного ультрафильтрата (Шанин В.Ю., 2003).

Ишемически-гипоксическое и реперфузионно-реоксигенационное воздействие повышает внутриканальцевое давление за счет обтурации и сдавления проксимальных канальцев (Шанин Ю.В., 2003; Шейман Д.А., 2001). Обтурация просвета проксимальных канальцев наблюдается, когда повреждение эпителиального слоя носит необратимый характер и заканчивается гибелью клеток. В таких случаях остатки разрушенных эпителиоцитов накапливаются в проксимальных канальцах, механически препятствуя оттоку мочи. Выше обтурированного участка давление как внутри канальцев, так и в капсуле Боумена—Шумлянско-го повышается, в результате уменьшаются давление ультрафильтрации и СКФ. Кроме того, в просветах толстых сегментов восходящей части петли Генле образуются аморфные скопления белка Тамма—Хорсфалла, увеличивающие степень обтурации почечных канальцев (Новицкий В.В., 2009).

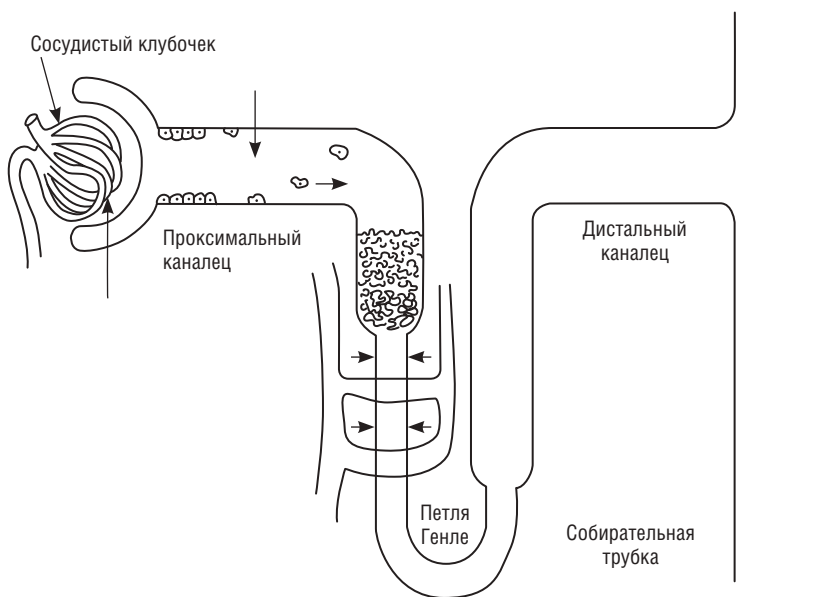


Рис. 6. Факторы обтурации проксимального канальца нефрона

Сдавление канальцев также происходит в связи с увеличением объема медуллярной зоны в результате повышенного кровенаполнения при шунтировании кровотока из коркового слоя. Причиной шунтирования является возросшее в результате дисфункции эндотелия и ангиоспазма сопротивление кровотоку со стороны микрососудов коры (Gel'fand V.R. et al., 2011).

Как показано на рис. 6, гидростатическое давление в просвете канальцев и капсуле Боумена-Шумлянского — фактор, противодействующий гидростатическому давлению в капиллярах клубочка. Следовательно, обтурация и сдавление тубулярной системы приводят к нарушениям выделительной функции почек за счет снижения результирующего фильтрационного давления, СКФ, а также объема ультрафильтрата, дополнительным механизмом уменьшения которого является перемещение первичной мочи в околоканальцевый интерстиций (феномен back-leak, или феномен утечки гломерулярного фильтрата).

Основу патогенеза данного расстройства составляют повышение внутриканальцевого давления, обтурация просветов скоплениями, образованными остатками разрушенных эпителиоцитов проксимальных

канальцев, и опосредованное альтерацией данных клеточных форм нарушение целостности эпителиального монослоя проксимальных канальцев (Шанин В.Ю., 2003).

Резюме

Главным звеном патогенеза ишемии, независимо от причин ее возникновения и патогенетического варианта развития, является уменьшение объемной скорости кровотока в обескровленном участке, а первичным повреждающим фактором — гипоксия.

Под влиянием гипоксии нарушается АТФ-синтетическая функция митохондрий и формируется гипоэргоз нефроцитов-эффекторов.

В корковом слое почки это приводит к эндотелиальной дисфункции микрососудов, ангиоспазму приносящих сосудов и повторному обескровливанию этого слоя.

Ишемически-реперфузионные нарушения почечной функции выражаются в уменьшении скорости клубочковой фильтрации, что обусловлено первичным и повторными обескровливаниями коркового слоя, ростом внутриканальцевого давления вследствие обтурации просветов канальцев продуктами распада эпителиоцитов.

В мозговом слое дефицит АТФ посредством водно-электролитных нарушений в эпителиоцитах проксимальных канальцев и активации интрацеллюлярных протеолитических систем индуцирует снижение электрической прочности мембран эпителиоцитов, что приводит к их гибели. Восстановление кровотока в сосудистом русле почки сопровождается развитием постишемической артериальной гиперемии и гипероксии, интенсивным образованием АФК. В результате пероксидации мембранных белков и фосфолипидов разобщается окислительное фосфорилирование в митохондриях, формируется дефицит АТФ с дальнейшими нарушениями водно-электролитного состава эпителиоцитов проксимальных канальцев и протеолизом внутриклеточных структур. Предпосылкой для гибели клетки становится уменьшение электрической прочности мембран.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Биохимия / под ред. Е.С. Северина. 2-е изд., испр. Серия «XXI век». Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. 784 с.

Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения) : учебник для студентов медицинских вузов. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2007. 768 с.

Калягина Н.В. Математическая модель осморегуляции объема эритроцита с учетом механических характеристик мембраны : дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва, 2015. 151 с.

Кирпатовский В.И., Казаченко А.В., Яненко Э.К. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации // Урология. 2004. № 2. С. 72–75.

Кулинич Р.Л. Эндотелий-зависимые механизмы нарушений внутривисочечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью в процессе формирования нефропатии // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2007. Т. 7, № 4. С. 117–121.

Лазерная доплеровская флуометрия микроциркуляции крови / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Москва : Медицина, 2005. 125 с.

Митциев А.К. Изменение активности перекисного окисления липидов как механизм развития патологии почек при действии тяжелых металлов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. № 2. С. 72–76.

Новицкий В.В. Патофизиология : учебник : В 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 848 с.

Самойлов В.О. Медицинская биофизика : учебник для вузов. 3-е изд., испр. и доп. Санкт-Петербург : Спецлит, 2013. 591 с.

Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Султанбаев А.У. Реперфузионный синдром в абдоминальной хирургии // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. № 4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/reperfuzionnyu-sindrom-v-abdominalnoy-hirurgii> (дата обращения: 02.09.2017).

Трисветова Е.Л. Нефропротекция ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом при артериальной гипертензии // Клиническая практика и здоровье. 2013. № 4. С. 85–95.

Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. 434 с.

Шейман, Д.А. Патофизиология почки : пер. с англ. / под ред. Ю.В. Наточина. Москва : БИНОМ; Санкт-Петербург : Невский диалект, 2001. 206 с.

Шунькина Г.Л. Биохимические аспекты диагностики нарушений функций почек у новорожденных детей, перенесших гипоксию : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Нижний Новгород, 2011. 116 с.

Abuelo J.G. Normotensive ischemic acute renal failure // N. Eng. J. Med. 2007. N 357. P. 797–805.

Awad A.S., Rouse M., Huang L., Vergis A.L., Reutershan J., Cathro H.P. et al. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury // Kidney Int. 2009. Vol. 75, N 7. P. 689–698.

Basnakian A.G., Ueda N., Kaushai G.P., Mikhailova M.V., Shah S.V. DNase I-like endonuclease in rat kidney cortex that is activated during ischemia/reperfusion injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13, N 4. P. 1000–1007.

Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis T.S., Lobo D.N. A randomised, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L-infusions of 0.9% saline and plasma-lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusions in healthy volunteers // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 256, N 1. P. 18–24.

Davis J.A., Weinberg J.M. Effects of glycine and GSH on toxic maneuvers altering tubule cell plasma membrane cation permeability // *Clin. Res.* 1988. N 36. P. 517A.

Eckle T., Faigle M., Grenz A., Laucher S., Thompson L.F., Eitzshig H.K. A2B adenosine receptor dampens hypoxia-induced vascular leak // *Blood.* 2008. Vol. 111, N 4. P. 2024–2035.

Gel'fand B.R. Intensivnaya terapiya: Natsional'noe rukovodstvo (Intensive care: national guidelines) / ed. by B.R. Gel'fand, A.I. Saltanov. Moscow : GEOTAR-Media, 2011. Vol. 1. P. 856–907.

Hirayama A., Nagase S., Ueda A., Oteki T. In vivo imaging of oxidative stress in ischemia-reperfusion renal injury using electron paramagnetic resonance // *Am. J. Physiol.* 2005. Vol. 288, N 3. P. 597–603.

Humphreys B.D., Czerniak S., DiRocco D.P., Hasnain W., Cheema R., Bonventre J.V. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108, N 22. P. 9226–9231.

Jassem W., Heaton N.D. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury in organ transplantation // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66, N 2. P. 514–517.

Jennings R.B., Steenbergen C. Nucleotide metabolism and cellular damage in myocardial ischemia // *Annu. Rev. Physiol.* 1985. N 47. P. 727–749.

Jiang M., Wei Q., Dong G., Komatsu S., Dong Z. Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury // *Kidney Int.* 2012. Vol. 82, N 12. P. 1271–1283.

Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., Korthuis R.J. Cell biology of ischemia/reperfusion injury // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2012. N 298. P. 229–317.

Mittnacht S.J.R., Farber J.L. Reversal of ischemic mitochondrial dysfunction // *J. Biol. Chem.* 1981. N 256. P. 3199–3206.

Pasupathy S., Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005. Vol. 29, N 2. P. 106–115.

Patschan D., Patschan S., Müller G.A. Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury // *J. Transplant.* 2012. Vol. 2012. Article ID 764154.

Peng T.-I., Jou M.-J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. N 1201. P. 183–188.

Ruegg C.E., Mandel U. Differential effects of anoxia or mitochondrial inhibitors in renal proximal straight (PST) and convoluted (PCT) tubules // *Kidney Int.* 1990. N 37. P. 529.

Rumb B.F., Berezesky L.K., Collan Y., Kahng M.W., Mergner W.J. Recent studies on the pathophysiology of ischemic cell injury // *Beitr. Pathol.* 1967. Vol. 158, N 4. P. 363–388.

Sarvary E., Nemez B., Jaray J. Prediction of early graft function by the measurement of donor urinary glutathione S-transferases // *Transplantation.* 2000. Vol. 69, N 7. P. 1397–1402.

Shanley P., Brezis M., Spokes K., Silva P., Epstein F.H., Rosen S. Differential responsiveness of proximal tubule segments to metabolic inhibitors in the isolated perfused rat kidney // *Am. J. Kidney Dis.* 1986. Vol. 7, N 1. P. 76–83.

Szjártó A. Free radicals and hepatic ischemia-reperfusion // *Orv. Hetil.* 2015. Vol. 156, N 47. P. 1904–1907.

Tang M.-J., Suresh K.R., Tannen R.L. Carbohydrate metabolism by primary cultures of rabbit proximal tubules // *Am. J. Physiol.* 1989. Vol. 256, N 3. P. 532–539.

Trifillis A.L., Kangh M.W., Crowley R.A., Trump B.F. Metabolic studies of postischemic acute renal failure in the rat // *Exp. Mol. Pathol.* 1984. Vol. 40, N 2. P. 155–168.

Vasiri N.D. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms and potential consequences // *Semin. Nephrol.* 2004. Vol. 24, N 5. P. 469–473.

Weinberg J.M. The cell biology of ischemic renal injury // *Kidney Int.* 1991. Vol. 39, N 3. P. 476–500.

Yoshida W.B. Free radicals in the ischemia-reperfusion syndrome // *Cir. Vasc. Angiol.* 1996. Vol. 12, N 2. P. 82–95.

ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Резекция почки (как классическая полостная операция, так и лапароскопическая) показана при многих заболеваниях. К ним относятся доброкачественные и злокачественные опухоли ренальной ткани, мочекаменная болезнь, кистозные перерождения и аномалии развития, инфекционно-воспалительные процессы. Особое место в этом ряду занимает почечно-клеточный рак (ПКР) (Грехнев В.В. и др., 2005; Перверзев А.С. и др., 2005; Магер В.О., 2007).

Почечно-клеточный рак (гидронефрома, опухоль Гравица) является наиболее распространенной опухолью ренальной ткани. Диагноз ПКР подтверждают морфологически для 91–95% опухолевых разрастаний в ренальной паренхиме (Ljungberg B. et al., 2011). В остальных 5–9% случаев регистрируют:

- доброкачественные эпителиальные аденомы и онкоцитомы ($\approx 5\%$);
- доброкачественные мезенхимальные ангиомиолипомы ($\approx 0,3\text{--}3,0\%$), липомы ($\approx 2\%$), лейомиомы ($\approx 5\%$);
- саркомы ($0,5\text{--}3,0\%$);
- нейроэндокринные новообразования (в Российской Федерации до настоящего времени включительно отсутствуют сведения о встречаемости данной формы патологии) (Воробьев А.В., 2005; Урология, 2009; Емельянова Г.С., 2012).

Согласно результатам эпидемиологических исследований, выполненных в разных странах за последние 20–35 лет, во всем мире отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты встречаемости ПКР. Число таких больных с каждым годом возрастает в среднем на 2–3%. При этом для 30–40% пациентов болезнь заканчивается летальным исходом, что значительно превышает смертность от других урологических опухолей (Uzzo R.G., Novick A.C., 2001; Becker F., 2011; Ljungberg B. et al., 2012; Зуков Р.А., 2013). В России среди всех случаев с диагностированными онкологическими заболеваниями на долю ПКР приходится 3,6–3,9%. Кроме того, ПКР представляет собой одну из десяти наиболее

часто встречающихся разновидностей малигнизированного опухолевого роста. Согласно результатам эпидемиологических исследований злокачественные новообразования в 2015 г. были впервые выявлены у 589 341 гражданина Российской Федерации (что на 4% превысило данные 2014 г.). В свою очередь, рак почки верифицировали у 3,90% из них. Распространенность ПКР в 2015 г. составила 402,60 на 100 000 человек; за период с 2005 по 2015 г. число заболевших ежегодно неуклонно возрастало в среднем на 3,97% в год и за 10 лет увеличилось на 38,63% (Злокачественные новообразования ..., 2012).

Зависимость уровня заболеваемости ПКР (в частности, ее пика) от возраста изучали многие авторы. Однако их выводы несколько отличаются друг от друга. Так, например, по мнению Дж.Г.Д. Микича (2007), большинство людей с впервые выявленным ПКР (как мужчин, так и женщин) находятся в возрасте 40–60 лет. Р.А. Зуков (2013) сообщает, что максимальная заболеваемость ПКР наблюдается у мужчин в возрасте 40–44 лет, а у женщин — в возрасте 60–64 лет. По данным Б.Я. Алексева и соавт. (2014), чаще всего ПКР поражает мужчин и женщин в возрасте 61–63 лет. По мнению Н.А. Лопаткина, независимо от пола чаще заболевают люди в возрасте 70 лет.

Среди опухолей почечной ткани у взрослых пациентов наиболее часто (85% случаев) встречается гидронефроидный рак (гидронефрома, опухоль Гравица, плоскоклеточный рак, ПКР), когда опухолевой трансформации подвергаются клетки эпителия ренальной паренхимы, в частности эпителиоциты проксимальных канальцев (Микич Дж.Г.Д., 2007).

К факторам риска возникновения ПКР относят:

- воздействие ионизирующего излучения, например, во время лучевой γ - и рентгенотерапии рака шейки матки или забрюшинных метастазов рака тестикул (Cogliano V.J. et al., 2001; Richiardi L. et al., 2007);
- продолжительное (более 10 лет) регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (Cho E. et al., 2011);
- табакокурение (Hunt J.D. et al., 2005), ожирение (Luo J. et al., 2007; Renehan A.G. et al., 2008), артериальную гипертензию (Corrao G. et al., 2007) и малоподвижный образ жизни (Richardson C.R. et al., 2008).

Роль наследственности в возникновении ПКР в целом неоднозначна и неабсолютна. По данным J. Slague (2009), только 4% всех случаев ПКР можно классифицировать как «семейный рак», то есть как злокачественное заболевание, связанное с семейным анамнезом, но для

которого невозможно доказать наследственный характер (например, когда у нескольких членов семьи больного ПКР в разное время был выявлен рак простаты, мочевого пузыря, щитовидной железы и др.) (Liu H. et al., 2011). Кроме того, установлено существование отдельных разновидностей ПКР с моногенным аутосомно-доминантным типом наследования: синдром Гиппеля–Линдау, папиллярный рак почки (от англ. papillary renal cell carcinoma), HLRCC-синдром (от англ. hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer — наследственный лейомиоматоз и рак почки), синдром Бёрта–Хога–Дьюба (от англ. Birt–Hogg–Dubé syndrome), сукцинатдегидрогеназа-ассоциированный семейный рак почки (от англ. SDH-associated familial cancer) и туберозный склероз. Для всех этих случаев характерно множественное поражение обеих почек в молодом возрасте (Coleman J.A., 2008; Pfaffenroth E.C., Linehan W.M., 2008; Clague J. et al., 2009; Linehan W.M. et al., 2010).

Следует отметить, что в настоящее время до сих пор не решен вопрос о значении в патогенезе рака почки таких факторов, как наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета 2-го типа, инфекций мочевых путей (Зуков Р.А., 2013).

Опухолевое поражение ренальной паренхимы примерно у 2/3 пациентов с впервые выявленным ПКР является случайной находкой во время диспансеризации, профилактического осмотра и др. В оставшихся случаях (при самостоятельном обращении в лечебные учреждения за медицинской помощью) диагноз устанавливают на основании результатов специального обследования, проведенного по поводу жалоб (Микич Дж.Г.Д., 2007).

У большинства пациентов ($\approx 70\%$) заболевание клинически проявляется на поздних стадиях. Выделяют ренальные и экстраренальные симптомы заболевания. К ренальным симптомам относят боль, гематурию и пальпируемое новообразование на стороне поражения (классическая триада, которая в полном составе встречается только у 6–10% больных).

Экстраренальными симптомами ПКР считают варикоцеле, артериальную гипертензию, синдром сдавления нижней полой вены, паранеопластический синдром. Отмеченная клиническая картина наблюдается у 3,3, 15, 50 и 30% пациентов (среди всех заболевших) соответственно. Возникновение варикоцеле связано с нарушением проходимости яичковой вены вследствие ее перегиба или компрессии под влиянием опухоли, обтурации опухолевыми клетками или тромбом. Развитие артериальной гипертензии объясняется опосредованной гипоксией

коркового слоя, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Алексеев Б.Я. и др., 2014).

По мере развития опухоли, увеличения ее объема, инициирования инвазивной стадии метастазирования и формирования лимфогенных метастазов повышается вероятность сдавления и обтурации нижней полой вены, которая реализуется примерно в 50% случаев. В результате наблюдаются отеки нижних конечностей, варикоцеле, расширение подкожных вен живота, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протеинурия. Примерно у 30% больных ПКР выявляют паранеопластические симптомы генерализованного воздействия опухоли на организм. Важнейшими из них являются раковая кахексия и раковая интоксикация. Могут также отмечаться лихорадка, анемия, увеличение скорости оседания эритроцитов и др. При наличии отдаленных метастазов последние могут проявляться болями в костях, патологическими переломами, компрессией спинного мозга (метастазирование в костную ткань), постоянным кашлем и кровохарканьем (при формировании дочерних узлов в легких) (Алексеев Б.Я. и др., 2014).

Объектами лабораторного исследования служат кровь и моча.

В крови и моче возможны следующие изменения.

- Изменения клеточного состава крови: увеличение скорости оседания эритроцитов (физиологический оптимум — 0–10 мм/ч).
- Изменения биохимического состава крови:
 - повышение сывороточного уровня креатинина и мочевины (референсные диапазоны креатинина для мужчин и женщин — 44–150 и 44–97 мкмоль/л соответственно; мочевины — 2,50–8,32 ммоль/л);
 - гиперактивность щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (физиологический оптимум для ЩФ — 38–126 МЕ/л; для ЛДГ — 90–280 МЕ/л);
 - повышение уровня кальция в сыворотке как одно из проявлений паранеопластического синдрома (референсный диапазон — 2,23–2,57 ммоль/л).
- Изменения в моче: увеличенное содержание эритроцитов (в общем анализе — более 5 в препарате, в анализе по Нечипоренко — выше 1000/мл);
- Изменения расчетных показателей: снижение СКФ (Глыбочко П. и др., 2013; Horan J.J. et al., 1989; Bani-Hani A.H. et al., 2005; Sandhu S.S. et al., 2005; Pettus J.A. et al., 2008).

При подозрении на новообразование ренальной ткани показаны ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ),

а также магнитно-резонансная томография (МРТ), которые по показаниям могут быть дополнены скинтиграфией почек, ангиографией и биопсией (Урология, 2009; Алексеев Б.Я. и др., 2014; Российские клинические рекомендации, 2016). При проведении УЗИ подтверждают или исключают разрастание в паренхиме почки. Если новообразование обнаружено:

- определяют его солидный, солидно-кистозный или кистозный характер;
- устанавливают объем, конфигурацию и локализацию узлов;
- оценивают анатомо-топографические особенности сосудистой сети и степень васкуляризации опухоли;
- изучают местонахождение и размеры опухолевых тромбоемболов в почечной и нижней полой венах;
- оценивают состояние регионарных лимфатических узлов и др.

При ультразвуковой (УЗ)-визуализации новообразование проявляется как объемная структура, увеличивающая размеры почки. При экзофитном росте контуры органа становятся неровными и нечеткими. В составе опухоли могут присутствовать как тканевые, так и жидкостные компоненты (Курзанцева О.М., 2015).

В качестве примера приведем результаты УЗ-визуализации новообразований левой почки у 34-летней женщины (рис. 7).

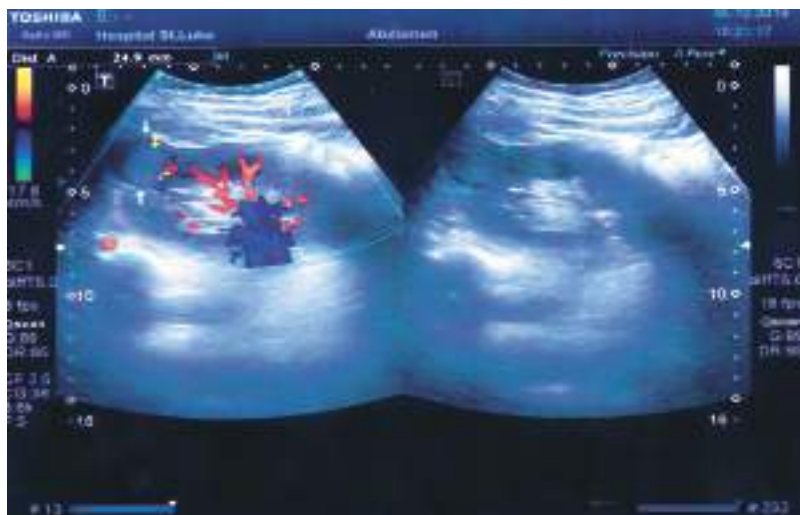
Диагностическая ценность УЗИ почки заключается в его неинвазивности, высокой информативности, чувствительности, специфичности и точности. По данным Н.З. Гафарова (2010), у пациентов с морфологически верифицированным ПКР верное заключение о наличии данного новообразования после первичного УЗ-сканирования было получено в 86,21% случаев с опухолью размером до 2 см, в 92, 92,73 и 92,86% случаев при размерах разрастаний, равных 2–4, 4–7, 7 см и более соответственно.

При определении размера, локализации, направленности роста, структуры, мультифокальности и органной принадлежности опухоли чувствительность, специфичность и точность метода составили 92,3–95,8, 92,2–97,2 и 93,2–96,7% соответственно (Гафаров Н.З., 2010).

Наши наблюдения согласуются с данными таких авторов, как Х.С. Сайфиев (1991), М.К. Михайлов (2003), G. Hutschenreiter (1979), S. Hilton (2000).

По данным Ю.Е. Никольского и соавт. (2013), 80% впервые выявленных опухолей даже с бессимптомным течением диагностированы при первичном УЗИ, проведенном в том числе по поводу других заболеваний.

Несомненными достоинствами УЗИ как метода диагностики являются, во-первых, его безболезненность, неинвазивность и атравматичность



а



б

Рис. 7. Ультразвуковая картина новообразования почки: а — ангиолиома левой почки диаметром 20 мм у 34-летней женщины; б — та же опухоль спустя 3 года с увеличением диаметра до 25 мм и изменением эхоструктуры

для пациента, а также небольшое количество времени, необходимое для выполнения всех манипуляций; во-вторых, относительно невысокая стоимость процедуры; в-третьих, безвредность для обследуемого больного и врача, отсутствие альтерации тканевых структур во время воздействия ультразвуком.

Как отмечено выше, точность УЗ-эхолокации новообразований прямо зависит от размера опухоли (а кроме того, от качества аппарата и профессионализма обслуживающего персонала) и составляет 96–97,3% в случаях, когда диаметр опухоли более 3–4 см (Hutschenreiter G., 1979; Hilton S., 2000). При опухоли диаметром меньше 1,5 см без деформации почки точность УЗ-диагностики некорректна (Никольский Ю.Е. и др., 2013).

Вариантом ультразвуковой диагностики новообразований ренальной ткани является интраоперационное УЗИ. Интраоперационное УЗИ применяют с целью коррекции плана лапароскопической резекции почки (ЛРП), разработанного в соответствии с результатами комплексного предоперационного обследования пациента. Интраоперационное УЗИ во время вмешательства позволяет детализировать такие анатомо-топографические характеристики подлежащего удалению фрагмента, как его локализация, размеры, конфигурация границ и особенности васкуляризации; при злокачественном росте — степень инвазии и наличие или отсутствие регионарных метастазов, не выявленных при предоперационном КТ-сканировании (Семенова А.А., 2011; Петровский Н.В., 2013). Особенно большое значение интраоперационный УЗ-контроль имеет при эндофитном злокачественном росте (примерно 10–20% случаев ПКР), когда органосохраняющее иссечение опухоли в пределах отрицательного хирургического края проблематично (Агаркова Е.И., 2012; Сулейманов М.М., 2017; Zapala P. et al., 2017).

Мультиспиральная КТ — один из основных методов диагностики объемных образований почки. Кроме того, процедура включает обследование брюшной полости, забрюшинного пространства и легких для выявления их метастатического поражения, а также костей и головного мозга. В последних двух случаях необходимы специальные показания — повышение сывороточной активности ЩФ и неврологическая симптоматика соответственно.

Точность мультиспиральной КТ составляет 95%. Опухолевые разрастания визуализируются как мягкотканые узлы, деформирующие корковый слой и проникающие в околопочечное пространство или полость лоханки в случаях вовлечения чашечно-лоханочной системы

(ЧЛС). Метод позволяет оценить локализацию, глубину и протяженность опухоли, а также состояние надпочечника, жировой клетчатки, почечной фасции, зон регионарного и отдаленного метастазирования и венотропность (о распространении опухолевого тромба по интрапочечным венам, почечной и нижней полой венам свидетельствует увеличение размера и заполненности сосудов) (Смирнов И.В., 2004; Gohji K. et al., 1994).

Дифференциальную диагностику при использовании КТ проводят между ПКР и ангиомиолипомой почки по наличию или отсутствию жировых включений, характерных для почечной ангиомиолипомы (Sherman J.L. et al., 1981).

При КТ-диагностике ПКР обязательно выполняют нативное исследование, по результатам которого комплексно оценивают анатомические особенности мочевой системы, выявляют или исключают кальциноз и кровоизлияния в строме опухолевого разрастания, его разрыв с формированием гематом. Однако нативное КТ-исследование не позволяет визуализировать просветы сосудов. Для того чтобы оценить состояние сосудистой сети почки, характер опухоли и развитие внутриопухолевой микрососудистой сети, применяют контрастное усиление визуализации нетоксичными низко- и изоосмолярными йодсодержащими препаратами [йопромид (Ультравист), йогексол (Юнигексол, Омнипак) и др.] с введением контрастного вещества в локтевую или подключичную вену.

Изображения с информацией, необходимой для КТ-диагностики ПКР, получают с задержкой 25–30 с (артериальная фаза многофазного исследования), с задержкой 90–100 с, 5–7 и 15–30 мин (нефрографическая, урографическая и отсроченная урографическая фазы соответственно). На рис. 8–10 показаны примеры таких изображений. Магнитно-резонансная томография — метод получения изображений, который основан на явлении ядерно-магнитного резонанса. Цель МРТ, так же как и КТ, — получение информации о характере, локализации и распространенности патологического процесса, особенностях его взаимоотношений с сосудистой и ЧЛС почки и другими соседними структурами. Преимуществами МРТ перед КТ считают более высокую разрешающую способность, отчетливость и контрастность изображений, возможность оценки объекта исследования на разнонаправленных срезах (горизонтальных, фронтальных и сагитальных), а также возможность детального изучения мягкотканых структур.

В качестве дополнительного (уточняющего) обследования метод применяют в случаях с неубедительными данными КТ-сканирования

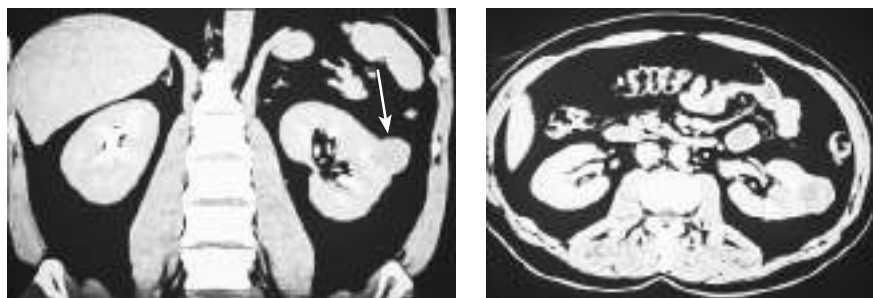


Рис. 8. Компьютерная томограмма почек. Горизонтальный срез. Опухоль левой почки, 35×34×35 мм (указана стрелкой). Диагноз: светлоклеточный почечно-клеточный рак, G2

о наличии или отсутствии опухолевоклеточной эмболии как стадии гематогенного метастазирования в интратенальной венозной системе, почечной и нижней полой венах (диагностическая точность — 95–100%) (Mueller-Lisse U.G., Mueller-Lisse U.L., 2010).

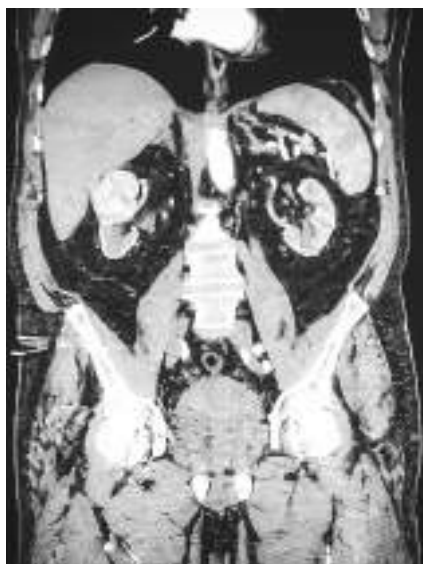
Кроме того, МРТ используют при дифференциальной диагностике ПКР кистозной формы и рака в кисте (изначально доброкачественных жидкостных образованиях) (Григорьев Н.А., 2004).

Магнитно-резонансная томография показана также пациентам с непереносимостью йодсодержащих контрастных веществ, применяемых при КТ-сканировании, хронической почечной недостаточностью и выраженным атеросклерозом магистральных сосудов, беременным и кормящим (Putra L.G. et al., 2009).

Ангиография — рентгенологический эндоваскулярный метод исследования, в основе которого лежит контрастирование кровеносных сосудов. Ангиография и ее разновидности — аортография и селективная почечная ангиография — информативные методы диагностики ПКР. Однако в настоящее время эти методы используют редко, что связано с повсеместным и успешным внедрением в практику технологий КТ и МРТ, а также с инвазивностью и травматичностью процедуры, возможными осложнениями которой могут стать нарушение целостности сосудистых стенок с кровотечением, формирование ложной аневризмы в месте пункции сосуда, тромбоз эмболия почечных сосудов. Кроме того, метод ангиографии противопоказан пациентам с непереносимостью йодсодержащих контрастирующих препаратов и препаратов для анестезиологического пособия, недостаточностью функций печени и почек, нарушениями свертывающей и противосвертывающей систем, острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями и др.



а



б



в

Рис. 9. Компьютерно-томографическая картина опухоли правой почки. Диагноз: светлоклеточный рак правой почки: а — горизонтальный срез; б — фронтальный срез; в — сагиттальный срез

В настоящее время диагностические эндоваскулярные аортографию и селективную почечную ангиографию у пациентов с ПКР используют в случаях с поражением единственной почки или билатеральным раком. Данные, полученные с помощью этих методик, весьма информативны при уточнении степени распространенности опухолевого



Рис. 10. Компьютерно-томографическая картина опухоли правой почки. Диагноз: кистозное образование правой почки (Bosniak IV)



а



б

Рис. 11. Почечные ангиограммы: *а* — рак левой почки, опухоль (стрелка), находящаяся на переднелатеральной поверхности почки; *б* — рак левой почки с опухолевым тромбом, заполняющим просвет почечной вены (стрелка) и выходящим в просвет нижней полой вены (в квадрате)

процесса и планировании лечебных мероприятий в случаях, когда последние включают эмболизацию почечных артерий (Суворова Ю.Г., Таразов П.Г., 2013).

На рис. 11 показана почечная ангиограмма пациента с опухолью правой почки, расположенной в ее нижней трети. Отчетливо просматривается расширение правой почечной артерии. В нижней трети правой почки хорошо видны участки повышенной васкуляризации и изменение

сосудистого рисунка с истончением, извитостью сосудов, множественными аневризмоподобными расширениями их стенок. Заметно присутствие беспорядочных, различных по форме и величине скопленных контрастного вещества (симптом «лужиц и озер»).

Резюме

В настоящее время тепловая ишемия ренальной паренхимы — необходимая часть радикальных органосохраняющих операций на почках при лечении ПКР в стадии T12N0M0. Для ПКР характерны, во-первых, наибольшая встречаемость среди других опухолевых заболеваний почки, как злокачественных, так и доброкачественных; во-вторых, растущая год от года в среднем на 2–4% заболеваемость данной формой патологии; в-третьих, весьма высокий уровень смертности (30–40%) по сравнению с таковым от других опухолей мочеполовой системы. Активно изучается взаимосвязь между возникновением ПКР и возрастом, полом пациентов. Однако единого мнения по данному вопросу пока нет.

Причина ПКР не выяснена. На современном этапе развития медицины корректнее говорить о факторах риска, среди которых ионизирующая радиация, метаболический синдром, артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2-го типа, инфекции мочевых путей и др. Исключение составляют некоторые отдельные формы ПКР (синдром Гиппеля—Линдау, папиллярный рак почки, туберозный склероз и др.), для которых подтверждено аутосомно-доминантное наследование.

К основным диагностическим мероприятиям относят УЗИ, КТ и МРТ — технологии визуализации объемного образования, обладающие высокими информативностью, специфичностью и чувствительностью, позволяющие точно оценить топографо-анатомические особенности локализации опухоли, конфигурацию сосудистой сети, вовлеченность в опухолевый процесс околопочечного пространства, полости лоханки и регионарных лимфатических узлов, местонахождение и размеры опухолевых тромбоемболов при наличии их в почечной и нижней полой венах и т.д.

Особое значение имеет интраоперационное УЗИ, применяемое во время ЛРП в целях коррекции «на месте» операционного плана иссечения новообразования (в том числе отличающегося эндофитным злокачественным ростом). При диагностике рака почки информативность эндоваскулярной аортографии и селективной почечной ангиографии достигает 97%. Однако к данной методике обращаются все

реже, что обусловлено, с одной стороны, ее инвазивностью, травматичностью и необходимостью специальной подготовки больного, с другой — широким внедрением не менее информативных, но более удобных в использовании других лучевых методов визуализации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Агаркова Е.И. Оптимизация ультразвукового исследования у больных с опухолевым поражением почек и мочевого пузыря : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2012.

Акинфеев В.В., Дударев В.С. Методики цифровой ангиографии в диагностике рака почки : инструкция по применению / НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Минск : ГУ НИИ ОМР, 2003. 25 с.

Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Носов Д.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Москва, 2014. 38 с.

Воробьев А.В. Морфологическая классификация опухолей почки. Доброкачественные новообразования (особенности диагностики и лечения) // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 3. С. 141–147.

Гафаров Н.З. Трудности диагностики и тактики лечения больных опухолью почки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 32 с.

Глыбочко П., Аляев Ю., Дзеранов Н., Хохлачев С., Фиев Д., Петровский Н. и др. Виртуальное моделирование операций при опухоли почки // Врач. 2013. № 10. С. 2–8.

Грехнев В.В., Сотниченко Б.А., Нагорный В.М. Новые технологии как альтернатива к стандартным подходам в диагностике и лечении ограниченных гнойно-деструктивных заболеваний почек и околопочечного пространства // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2005. Т. 164, № 4. С. 87–91.

Григорьев Н.А. МРТ в диагностике урологических заболеваний : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2004. 380 с.

Емельянова Г.С. К вопросу о нейроэндокринных опухолях // Российский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 34.

Злокачественные новообразования в России в 2010 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2012. 260 с.

Зуков Р.А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 5. С. 15–21.

Курзанцева О.М. Некоторые аспекты диагностики почечно-клеточного и переходно-клеточного рака почки // SonoAce Ultrasound. 2015. № 28. С. 50–60.

Курзанцева О.М. Ультразвуковая и компьютерно-томографическая диагностика почечно-клеточного и переходно-клеточного рака почки // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016. № 2. С. 97–98.

Магер В.О. Органосохраняющее лечение рака почки // Онкоурология. 2007. № 3. С. 20–26.

Микич Дж.Г.Д. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания // Онкоурология. 2007. № 3. С. 16–20.

Михайлов М.К., Иванова И.И., Гилязудинов И.А. Лучевая диагностика распространенности рака почки // Казанский медицинский журнал. 2003. № 5. С. 375–380.

Никольский Ю.Е., Попков В.М., Чехонацкая М.Л. Возможности лучевых методов визуализации в диагностике рака почечной паренхимы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 4. С. 856–859.

Переверзев А.С., Илюхин Ю.А., Шукин Д.В., Мегера В.В., Шусь А.В. Кистозные опухоли почек и осложненные почечные кисты: диагностика и лечение // Онкоурология. 2005. № 2. С. 15–20.

Петровский Н.В. Определение интраренальных границ опухоли для выполнения органосохраняющих операций на почке : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 55 с.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Петрова Ю.А., Гусейнов Р.Г., Топузов Т.М. Оценка различных методов гемостаза при выполнении лапароскопической резекции почек // Урология. 2013. № 3. С. 61–67.

Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г., Топузов Т.М. Опыт выполнения монопортовых лапароскопических операций в лечении заболеваний почек // Урология. 2013. № 1. С. 74–81.

Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с.

Сайфиев Х.С. Эхография в выявлении забрюшинных опухолей и неопухолевых заболеваний при массовых профилактических обследованиях населения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент, 1991. 55 с.

Семенова А.А. Возможности современных ультразвуковых методик в диагностике новообразований почки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Петербург, 2011. 19 с.

Смирнов И.В. Мультифазный метод компьютерной томографии в диагностике почечно-клеточной карциномы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 28 с.

Сорокин К.В. Современные аспекты диагностики и лечения ангиомиолипомы почки : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005.

Суворова Ю.Г., Таразов П.Г. Значение диагностической ангиографии в планировании эндоваскулярного лечения рака почек // Медицинская визуализация. 2013. № 2. С. 64.

Сулейманов М.М. Выбор метода ишемии при лапароскопической резекции почки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004. 25 с.

Урология : национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с. Серия «Национальные руководства».

Bani-Hani A.H., Leibovich B.C., Lohse C.M., Loshe Ch.M., Cheville J.C., Zinke H. et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients // J. Urol. 2005. Vol. 173, N 2. P. 391–394.

Becker F.C., Frederik R., Janssen M., Brenner W., Hampel Ch., Siemer S. et al. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm // Eur. Urol. 2011. Vol. 59, N 6. P. 931–937.

Sherman J.L., Hartman D.S., Friedman A.C., Madewell J.E., Davis C.J., Goldman S.M. Angiomiolipoma: Computed tomographic-pathologic correlation of 17 cases // AJR. 1981. Vol. 137, N 6. P. 1221–1226.

Cho E.G., Curhan G., Hankinson S.E., Kantoff Ph., Atkins M.B., Stampfer M. et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer // Arch. Intern. Med. 2011. Vol. 171, N 16. P. 1487–1493.

Clague J., Lin J., Cassidy A., Matin S., Tannir M.N., Tamboli Ph., Wood Ch.G. et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: Results from a case-control study and systematic meta-analysis // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18, N 3. P. 801–807.

Cogliano V.J., Baan R., Straif K., Grosse Y., Lauby-Secretan B., Ghissassi F. et al. Preventable exposures associated with human cancers // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103, N 24. P. 1827–1839.

Coleman J.A. Familial and hereditary renal cancer syndromes // Urol. Clin. North Am. 2008. Vol. 35. P. 563–572.

Corrao G., Scotti L., Bagnardi V., Sega R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis // Curr. Drug. Saf. 2007. Vol. 2, N 2. P. 125–133.

Gohji K., Yamashita Ch., Ueno K., Shimogaki H., Kamidono S. Preoperative computerized tomography detection of extensive invasion of the inferior vena cava by renal cell carcinoma: possible indication for resection with partial cardiopulmonary bypass and patch grafting // J. Urol. 1994. Vol. 152, N 6. P. 1993–1996.

Hilton S. Imaging of renal cell carcinoma // Semin. Oncol. 2000. Vol. 27, N 2. P. 150–159.

Hunt J.D., van der Hel O.L., McMillan G.P., Boffetta P., Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Metaanalysis of 24 studies // *Int. J. Cancer*. 2005. Vol. 114, N 1. P. 101–108.

Hutschenreiter G.D. Weitzel Sonographic: Einewertwolle erganzung der urologischen Diagnostic Sonographic // *Aktuel. Urol.* 1979. Vol. 10, N 2. P. 45–49.

Horan J.J., Robertson C.N., Choyke P.L., Frank J.A., Miller D.L., Pass H.I. et al. The detection of renal carcinoma extension into the renal vein and inferior vena cava: A prospective comparison of venocavagraphy and magnetic resonance imaging // *J. Urol.* 1989. Vol. 142, N 4. P. 943–948.

Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S. The genetic basis of kidney cancer: A metabolic disease // *Nat. Rev. Urol.* 2010. Vol. 7, N 5. P. 277–285.

Liu H., Sundquist J., Hemminki K. Familial renal cell carcinoma from the Swedish Family-Cancer Database // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60, N 5. P. 987–993.

Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y., Jacqmin D., Lee J.E., Weikert S. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 60, N 4. P. 615–621.

Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C., Hora M., Kuczyk M.A., Merseburger A.S. Guidelines on renal cell carcinoma / European Association of Urology. 2012. P. 25–27.

Luo J., Margolis K.L., Adami H.O., Lopez A.M. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: The Women's Health Initiative (United States) // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 166, N 7. P. 752–759.

Mueller-Lisse U.G., Mueller-Lisse U.L. Imaging of advanced renal cell carcinoma // *World J. Urol.* 2010. Vol. 28, N 3. P. 253.

Pettus J.A., Jang T.L., Thompson R.H., Yossepowich O., Kagiwada M., Russo P. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors // *Mayo Clinic. Proc.* 2008. Vol. 83, N 10. P. 1101–1106.

Pffaffenroth E.C., Linehan W.M. Genetic basis for kidney cancer: Opportunity for disease-specific approaches to therapy // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2008. Vol. 8, N 6. P. 779–790.

Putra L.G., Minor T.X., Bolton D.M., Appu S., Dowling C.R., Neerhut G.J. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging // *Urology*. 2009. Vol. 74, N 3. P. 535.

Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and metaanalysis of prospective observational studies // *Lancet*. 2008. Vol. 371, N 9612. P. 569–578.

Richardson C.R., Newton T.L., Abraham J.J., Sen A., Jimbo M., Swartz F.M. A meta-analysis of pedometer-based walking interventions and weight loss // *Ann. Fam. Med.* 2008. Vol. 6, N 1. P. 69–77.

Richiardi L.G., Scelo G., Boffetta P., Hemminiki K., Pukkala E., Olsen J.H., et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries // *IJC.* 2007. Vol. 120. P. 623–631.

Sandhu S.S., Symes A.A., Hern R., Sohab S.A.A., Eisen T., Gore M. et al. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma // *BJU Int.* 2005. Vol. 95, N 4. P. 522–525.

Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron-sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcome // *J. Urol.* 2001. Vol. 166, N 1. P. 6–18.

Zapala P.B., Dybowski N., Miazek P. Radziszewski open partial nephrectomy for entirely intraparenchymal tumors: A matched case-control study of oncologic outcome and complication rate // *Int. Braz. J. Urol.* 2017. Vol. 43, N 2. P. 209–215.

ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРА ВРЕМЕНИ ПРИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОМ ОБЕСКРОВЛИВАНИИ ПОЧКИ ДЛЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ОСТАЮЩЕЙСЯ ЧАСТИ ЭТОГО ОРГАНА

3.1. ПРИЧИНЫ И УСЛОВИЯ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТРОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ ПАРЕНХИМЫ ПРИ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ

Причинами ОПП при хирургическом органосохраняющем удалении новообразования ренальной ткани являются тепловая ишемия и реперфузия почки. Однако не только они определяют степень тяжести возникающих расстройств (Orvieto M.A. et al., 2007; de Vries D.K. et al., 2009).

К условиям, влияющим на выраженность ишемически-гипоксической альтерации нефрона во время интраоперационного пережатия почечной артерии, относят время тепловой ишемии (Комяков Б.К. и др., 2014; Ukimura O. et al., 2012), отягощенный анамнез (Петрович Ю.А., Гуткин Д.В., 1986; Ганзен Т.Н., 1993; Godet G. et al., 1997; Uzzo R.G., Novick A.C., 2001), негативный психоэмоциональный фон перед вмешательством (Федоров В.И., Черкасова О.П., 1997; Дубинина Е.Е. и др., 2000; Иванов А.П., Фатеев Д.М., 2010) и хирургические манипуляции, предшествующие пережатию почечной артерии, — получение доступа к почке, выделение ее из паранефральной клетчатки, скелетирование почечной ножки (Есилевский Ю.М., 2004; Айвазян А.В., 1982; Джавад-Заде М.Д., Льнев С.Н., 1987).

По данным R.G. Uzzo и A.C. Novick (2001), у пациентов, которым показана резекция почки, в анамнезе в 65–70% случаев отмечаются такие системные заболевания, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, мочекаменная болезнь, гломерулонефрит и другие (Chatauret N. et al., 2014). Это означает, что примерно у 65–70% больных, нуждающихся в органосохраняющем хирургическом лечении, чрезвычайно высока вероятность, что объектом вмешательства станет почка с воспалительными и склеротическими изменениями

артериальных стенок, суживающими просвет сосудов, повышающими сопротивление току крови и обеспечивающими хроническую ишемию и гипоксию ренальной ткани (Петров С.Б. и др., 2012). Суммация интраоперационных ишемически-реперфузионных нарушений и изначальных, обусловленных фоновыми заболеваниями, может служить причиной более глубоких расстройств структуры и функций нефрона в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде, чем это следует ожидать у пациентов с неотягощенным анамнезом. Прежде всего к этим расстройствам необходимо отнести хроническую болезнь почек и почечную недостаточность, в том числе терминальную (Петрович Ю.А., Гуткин Д.В., 1986; Ганзен Т.Н., 1993; Godet G. et al., 1997).

Как отмечено выше, анамнез, отягощенный заболеваниями подобного рода, встречается более чем часто — примерно у 2/3 пациентов, подготавливаемых к органосохраняющему вмешательству на пораженной почке. Между тем только единичные публикации посвящены сравнительному изучению особенностей патогенеза осложнений, возникших по причине только ТИП и таковых в условиях комбинированного влияния ТИП и предшествующих нарушений.

Аналогичная ситуация складывается в отношении роли психогенных факторов повреждения. Их значимость для будущего состояния здоровья находящихся на лечении людей учитывалась, учитывается и продолжает активно изучаться (Чазов Е.И. и др., 2007; Чучалин А.Г., 2007; Волчанский М.Е. и др., 2012; Баськова А.И., 2016; Grassi G. et al., 2010; Volívar J.J., 2013). Однако литературные источники информации о влиянии психо- и социогенных факторов на состояние ренальной ткани во время и после ТИП и резекции почки, за единичными исключениями, практически отсутствуют. Между тем, по данным А.П. Иванова и Д.М. Фатеева (2010), негативный психоэмоциональный фон после установки диагноза, тревожность по поводу предстоящей операции, обеспокоенность состоянием здоровья являются дополнительными факторами ишемизации почек. Кровенаполнение в подобных ситуациях уменьшается за счет патологически длительного сосудистого спазма, связанного с продолжительной циркуляцией в крови вазоконстрикторных соединений, таких как катехоламины, глюкокортикоиды, вазопрессин и другие (биохимические агенты ангиоспазма, который включается на фоне повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadреналовой систем) (Иванов А.П., Фатеев Д.М., 2010).

Безоговорочным решающим фактором, влияющим на выраженность ишемически-гипоксической альтерации нефрона во время интраоперационного пережатия почечной артерии, следует считать продолжительность ТИП (Дряженков И.Г. и др., 2013; Novick A.C., 1983; Mir M.C. et al., 2016).

Пережатие почечной артерии в процессе резекции пораженного фрагмента ренальной паренхимы — вынужденная мера, роль которой всегда двойка. С одной стороны, ТИП обеспечивает бескровность интраоперационного поля, оптимальную визуализацию объектов вмешательства и облегчает доступ к ним (Данилов А.А. и др., 2012; Димитриади С.Н. и др., 2014), с другой — начиная с первых секунд ишемии запускаются механизмы ишемически-гипоксического повреждения почечной ткани, при реализации которых формируются или усиливаются нарушения функций нефронов (Матвеев Б.П., 2011; Дряженков И.Г. и др., 2013; Комяков Б.К. и др., 2013; Zhang Z. et al., 2016).

Длительность ТИП в значительной степени предопределяет тяжесть губительных последствий кислородной депривации и степень функциональной состоятельности усеченной почки в послеоперационном периоде (Lau W.K. et al., 2000; Bhayani S.B. et al., 2004; Lane B.R. et al., 2008, 2011; Becker F. et al., 2009; Wen D. et al., 2016).

В специальной медицинской литературе высказываются различные точки зрения относительно допустимой продолжительности ТИП. Многие исследователи разграничивают состояние тепловой ишемии по времени следующим образом: длящееся не более 10, 10–30 и более 30 мин. При этом в первом случае нарушений почечной функции практически не возникает, во втором — могут происходить обратимые структурно-функциональные изменения. Если кровенаполнение почки приостановлено более чем на 30 мин, то весьма высока вероятность летальной альтерации эффекторных нефроцитов. Таким образом, тепловую ишемию можно считать сравнительно безопасной при продолжительности ее не более 15–25 мин (Школьник М.И., 2009; Серегин А.В., Шуститцкий Н.А., 2012; Thompson R.H. et al., 2005; Desai M. et al., 2005; Lane B.R. et al., 2008; Becker F. et al., 2009).

В последние годы появились сообщения о возможности увеличения времени тепловой ишемии (ВТИ) почки, но только в случае с изначально удовлетворительной функцией контралатеральной почки до операции. Так, например, М.С. Мир и соавт. (2016) считают безопасным более чем 30-минутное ВТИ, L. Curgio и соавт. (2016) — 35-минутное.

По мнению R.H. Thompson и соавт. (2010), при выполнении органосохраняющего иссечения пораженного участка почки в условиях

ТИП наиболее оправдана ориентация на то, что каждая последующая минута остановки кровоснабжения оперируемой почки ухудшает как ближайшие, так и отдаленные функциональные результаты вмешательства (Thompson R.H. et al., 2005, 2007, 2010; Aboumarzouk O.M. et al., 2012).

3.2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ НА СОСТОЯНИЕ РЕНАЛЬНОЙ ПАРЕНХИМЫ

Наше исследование проведено в целях определения опытным путем ультраструктурных особенностей почечной ткани после выполнения хирургических манипуляций по получению доступа к почке и после 30-, 60- или 90-минутной ТИП.

Материалом для экспериментального исследования послужили 144 конвенциональных кролика-самца породы Шиншилла, выведенных в питомнике лабораторных животных РАМН «Рапполово» (Ленинградская область). Средняя масса животного составила $2,6 \pm 0,3$ кг.

Во время эксперимента все кролики содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев (СП 2.2.1.3218-14 РФ от 29.08.2014 № 51), правилами надлежащей лабораторной практики (от англ. good laboratory practice — GLP), приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», приказом Минздрава СССР от 10.10.1983 № 1179 «Нормативы затрат кормов для лабораторных животных» и правилами, утвержденными Минздравом СССР от 06.07.1973 и регламентирующими свободный доступ подопытных животных к воде. Этические принципы обращения с кроликами во время их жизни в виварии соблюдали согласно требованиям European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123.

Для достижения цели исследования разработан метод создания у кроликов экспериментальной модели интраоперационной тепловой ишемии почечной паренхимы.

Последовательные этапы исследования (рис. 12):

- срединная лапаротомия;
- скелетирование почечной ножки на всем ее протяжении;
- наложение микрососудистого зажима на почечную артерию с продолжительностью пережатия данного сосуда в течение 30, 60 или 90 мин.

*а**б**в**г**д**е*

Рис. 12. Основные этапы экспериментального моделирования тепловой ишемии почки у кроликов: *а* — срединная лапаротомия; *б* — скелетирование почечной ножки; *в* — выделение почечной вены; *г* — выделение почечной артерии; *д* — пережатие почечной артерии в течение 30, 60 или 90 мин; *е* — внешний вид почки после восстановления проходимости почечной артерии и реперфузии в течение 60 мин

После взятия образцов паренхимы почки кровотоки по почечной артерии восстанавливались.

Экспериментальное хирургическое вмешательство завершали контролем гемостаза и ушиванием передней брюшной стенки отдельными узловыми викриловыми швами. Во время операции животным обеспечивали анестезиологическое пособие (золетил в дозе 25 мг/кг внутривенно; рометар, 2% в дозе 1,0–1,5 мл внутримышечно; галотан-кислородная смесь).

Перед началом опытов методом рандомизации всех животных разделили на четыре группы (серии). В каждой из них число особей равнялось 36. Первая группа (контрольная) включала ложноперированных животных, у которых образцы ренальной ткани забирали сразу после скелетирования почечной ножки. Завершали эксперимент без моделирования ТИП. Во второй группе создаваемое во время операции тепловое обескровливание ренальной ткани поддерживали в течение 30 мин. У особей третьей и четвертой групп время пережатия почечной артерии составляло 60 и 90 мин соответственно.

У всех животных изучали макро- и ультраструктурные особенности почечной ткани. Для оценки макроструктурных характеристик почки визуально оценивали орган. Состояние ультраструктурных компонентов ренальной ткани анализировали методом трансмиссионной электронной микроскопии биоптатов почечной паренхимы, полученных во время экспериментальной операции, в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России на просвечивающем электронном микроскопе JEOL JEM 1011 (JEOL Ltd., Япония) с разрешающей способностью по точкам 0,3 нм, по линиям 0,14 нм и возможностью увеличения рассматриваемых объектов в 100–1 000 000 раз. Цифровую электронную микросъемку осуществляли с помощью камеры Morada.

У ложноперированных животных, перенесших срединную лапаротомию и скелетирование почечной ножки без пережатия почечной артерии, почки были бобовидной формы с гладкой блестящей поверхностью бледно-розового цвета. Продольный размер почки составлял в среднем 3 см, поперечный — 2,84 см.

Данные электронной микроскопии ренальной ткани: почечный клубочек представлен фенестрированными капиллярами с диаметром пор ≥ 100 нм; на наружной поверхности капиллярных стенок располагались сплетения отростков подоцитов висцерального листка капсулы Боумена–Шумлянского; размеры щелевидных пространств между отростками — 50–60 нм. В околососудистом пространстве почечных клубочков обнаружены мезангиальные клетки.

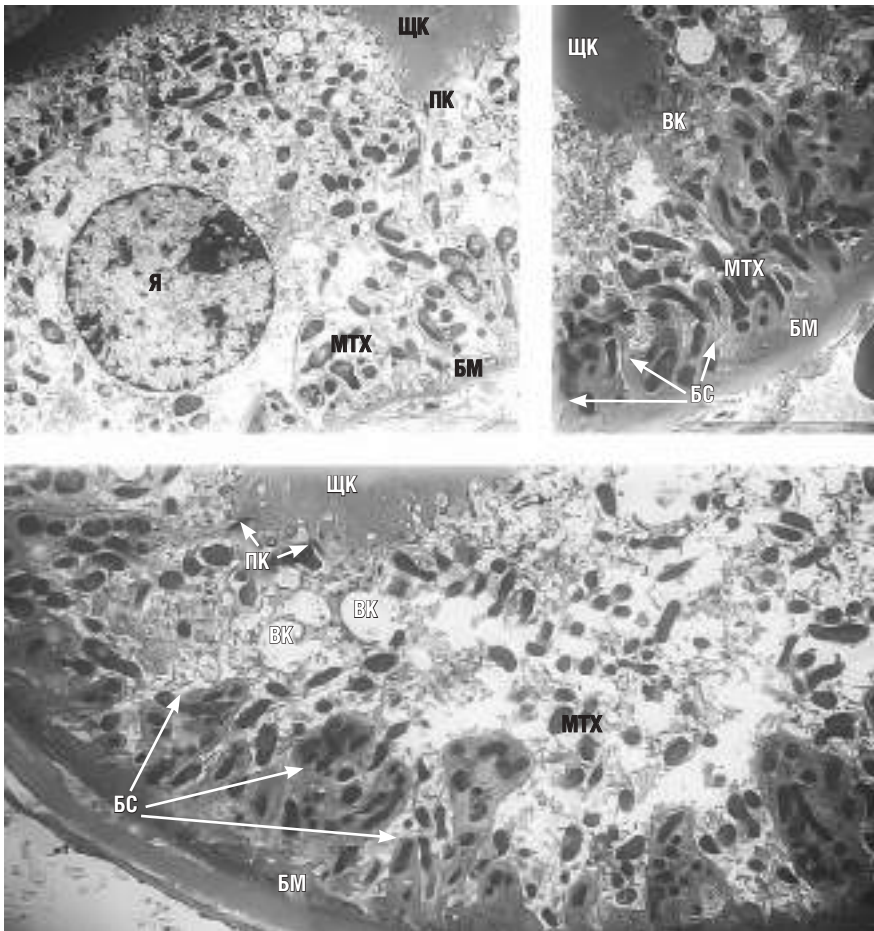


Рис. 13. Ультраструктура почечной ткани после ложного экспериментального вмешательства без пережатия почечной артерии. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). ЩК — щеточная кайма; Я — ядро эпителиоцита; МТХ — митохондрии; ВК — вакуоли; БС — базальные складки; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты

Как видно из рис. 13, эпителиоциты проксимальных канальцев имеют форму усеченной пирамиды с широким основанием и более узкой апикальной частью. Ядра правильной округлой формы диаметром 6–7 мкм находятся в центре или ближе к базальной области клеток, содержат одну нуклеолу. Митохондрии располагаются преимущественно

в базальной части, собирательный везикулярный аппарат находится в апикальном подмембранном пространстве. Отмечены складчатость базального сегмента мембраны и многочисленные микроворсины на апикальном участке, обращенном в просвет канала и формирующей непрерывную щеточную кайму. Диаметр микроворсинок составляет 60–70 нм. В апикальной области цитоплазмы проксимальных эпителиоцитов тоже присутствуют митохондрии (хотя в меньшем количестве, чем в базальной), а также вакуоли различного диаметра. Эпителиоциты проксимального канала соединены друг с другом хорошо заметными электронно-плотными межклеточными плотными контактами.

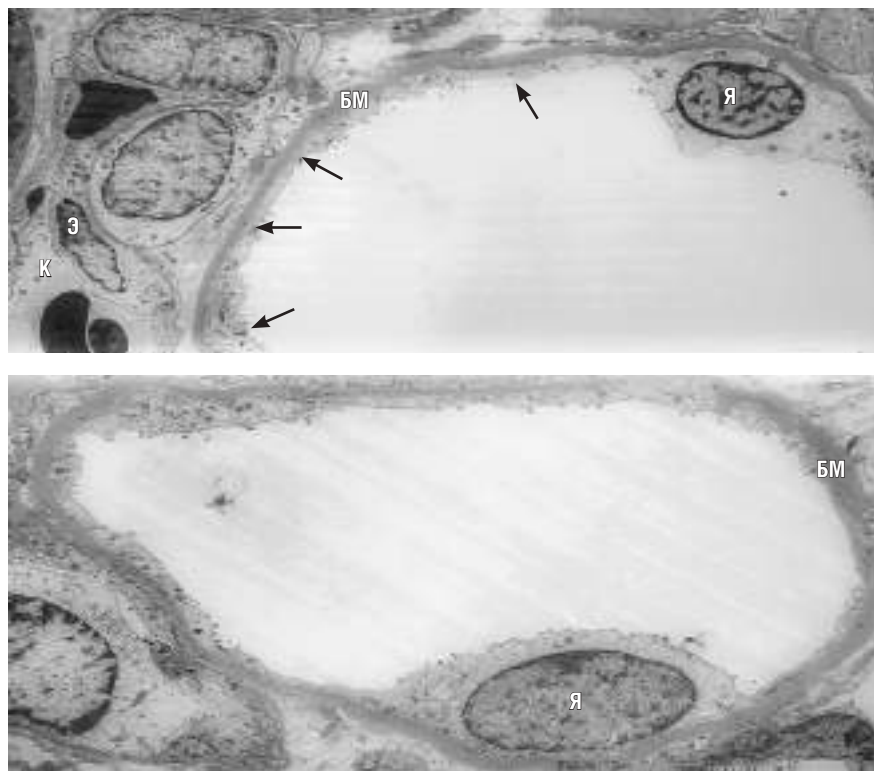


Рис. 14. Ультраструктура тонкого отдела петли Генле в контрольных условиях. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Я — ядро эпителиоцита; БМ — базальная мембрана; К — кровеносный капилляр; Э — эндотелий капилляра

Следующий сегмент нефрона — тонкий отдел петли Генле — сформирован сильно уплощенными (высота в периферической части цитоплазмы — 2–3 мкм) электронно-прозрачными клетками, цитоплазма которых бедна органоидами. В клетках данного типа встречается небольшое количество мелких округлых митохондрий, присутствуют небольшие вакуоли. На апикальной поверхности расположены редкие короткие микроворсинки (рис. 14). Ядра округлые, диаметром около 5 мкм. Хорошо заметны межклеточные плотные контакты (на рисунке указаны стрелками). Внутренняя поверхность канальцев нисходящей тонкой части петли Генле выстлана плоским однослойным эпителием с крупными, выбухающими в просвет канальца ядрами и короткими микроворсинками на апикальной мембране.

Как показано на рис. 15, ультраструктура эпителиальных клеток толстого восходящего колена петли Генле и продолжающего его дистального канальца сходна. Данные сегменты нефрона выстланы кубовидальными клетками с хорошо выраженными базальными складками плазматической мембраны, с которыми связано множество электронно-плотных митохондрий преимущественно удлинённой формы. В основном митохондрии ориентированы вдоль апикально-базальной оси клеток. В отличие от эпителиоцитов проксимального канальца апикальная мембрана описываемых клеток бедна микроворсинками и не формирует щеточную кайму. Как и в других сегментах нефрона, в непосредственной близости от дистального канальца располагаются многочисленные периканальцевые кровеносные капилляры с тонкой эндотелиальной выстилкой.

Как видно из рис. 16, дистальные канальцы через связующие канальцы открываются в собирательные трубочки. Эпителий собирательных трубочек состоит из двух типов клеток — основных и интеркалярных. В электронно-прозрачной цитоплазме основных клеток присутствуют неупорядоченно распределенные митохондрии. В базальной области клеток нередко формируются небольшие базальные складки плазматической мембраны, но они не связаны с митохондриями. Ядра основных клеток округлые, диаметром 5–6 мкм.

Функция основных клеток заключается в вазопрессинзависимой реабсорбции воды. Поскольку цитоплазма основных клеток обводнена, для них характерны крупные вакуоли (до 4–5 мкм) как средство против осмотического шока. Нужно отметить, что в рассматриваемом случае обширная вакуолизация является элементом нормального функционирования данных высокоспециализированных клеток,

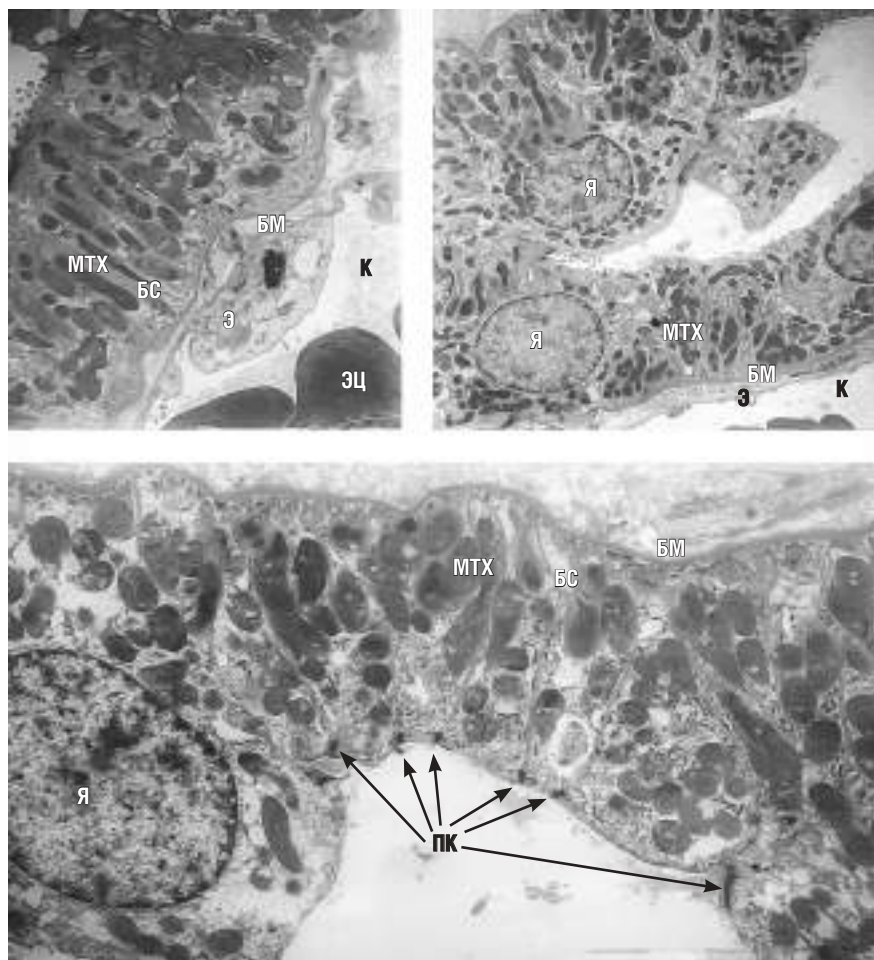


Рис. 15. Ультраструктура дистального почечного канальца в контрольных условиях. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\ 000$). МТХ — митохондрии; Я — ядра эпителиоцитов; БС — базальные складки; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты; К — капилляры; Э — эндотелий; ЭЦ — эритроциты

а не признаком клеточной патологии, как в клетках многих других типов. Электронная плотность цитоплазмы в интеркалярных клетках собирательных трубочек существенно более высока по сравнению с основными клетками. В цитоплазме интеркалярных клеток содержится

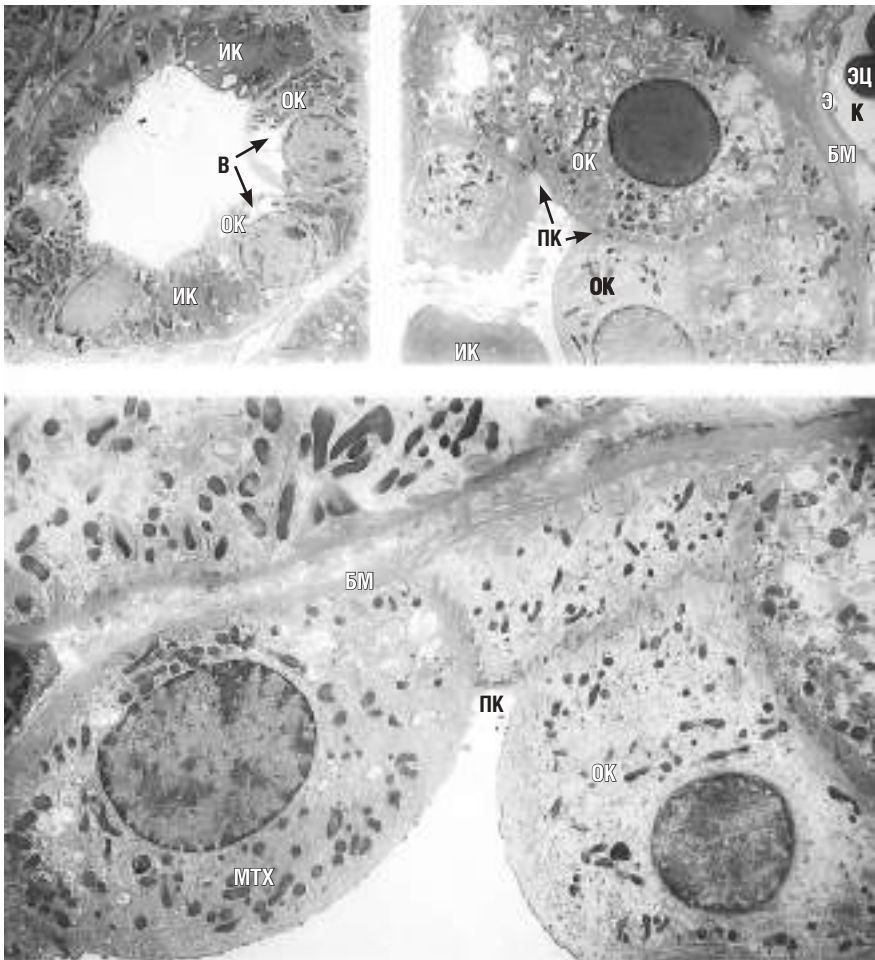


Рис. 16. Ультраструктура собирательной трубочки в контрольных условиях. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). ОК — основные клетки; ИК — интеркалярные клетки; МТХ — митохондрии; В — вакуоли; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты; К — капилляры; Э — эндотелий; ЭЦ — эритроциты

значительно большее количество крупных округлых митохондрий, чем в цитоплазме основных клеток. Функция интеркалярных клеток состоит в регуляции организменного системного кислотно-основного равновесия.

Ишемизированная в течение 30 мин почка сохраняет бобовидную форму, ее продольный размер уменьшается в среднем на 5–6% по сравнению с таковым у ложноперированных животных, поперечный — на 34%. Цвет поверхности заинтересованной почки бледнее, чем у кроликов, перенесших лапаротомию без тепловой ишемии; при осторожной пальпации органа ощущается его похолодание. На рис. 17 представлены электронно-микроскопические изображения структуры почечных клубочков.

Отличия электронно-микроскопической картины ультраструктуры почки животных, перенесших 30-минутную ТИП, от таковой у ложноперированных кроликов заключаются в следующем:

- отмечаются признаки набухания и отека щеточной каймы проксимальных канальцев, что выражается в появлении грушевидных электронно-прозрачных утолщений на концах микроворсин. Диаметр утолщений достигает 90–110 нм (у ложноперированных кроликов — 60–70 нм) (рис. 17, б); кроме того, после 60-минутной реперфузии мембраны микроворсинок часто сливаются друг с другом с формированием сложных лабиринтообразных мембранных структур и наблюдается инвагинация данных структур в цитоплазму эпителиальных клеток (рис. 17, в);
- в цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев увеличивается численность лизосом и появляются электронно-прозрачные вакуоли различного размера (0,4–3 мкм) (рис. 17, а, г);
- в просветах дистальных канальцев и собирательных трубочек наблюдаются скопления хлопьевидного материала средней электронной плотности.

Несмотря на отмеченные выше микроморфологические изменения, сохраняется целостность эпителиального слоя проксимальных канальцев, поддерживается нормальная организация межклеточных плотных контактов (см. рис. 17, а), хроматина (см. рис. 17, г) и митохондрий (рис. 17, д), что в целом свидетельствует о сохранении жизнеспособности эпителиоцитов проксимальных канальцев после 30-минутной ТИП или 60-минутной реперфузии.

Размеры обескровленной в течение 60 мин почки равнялись 2,75 см в длину и 1,83 см в ширину, что на 6 и 3% меньше результатов измерения продольной и поперечной величины органа у ложноперированных животных и кроликов, перенесших 30-минутную ТИП. Наблюдаются резкое побледнение и выраженное снижение местной температуры поверхности органа.

Электронно-микроскопическое изображение срезов почечной ткани после 60-минутного обескровливания представлено на рис. 18–20.

Все выявленные особенности ультраструктуры ишемизированной в течение 30 мин ренальной ткани сохраняются и после 60-минутного

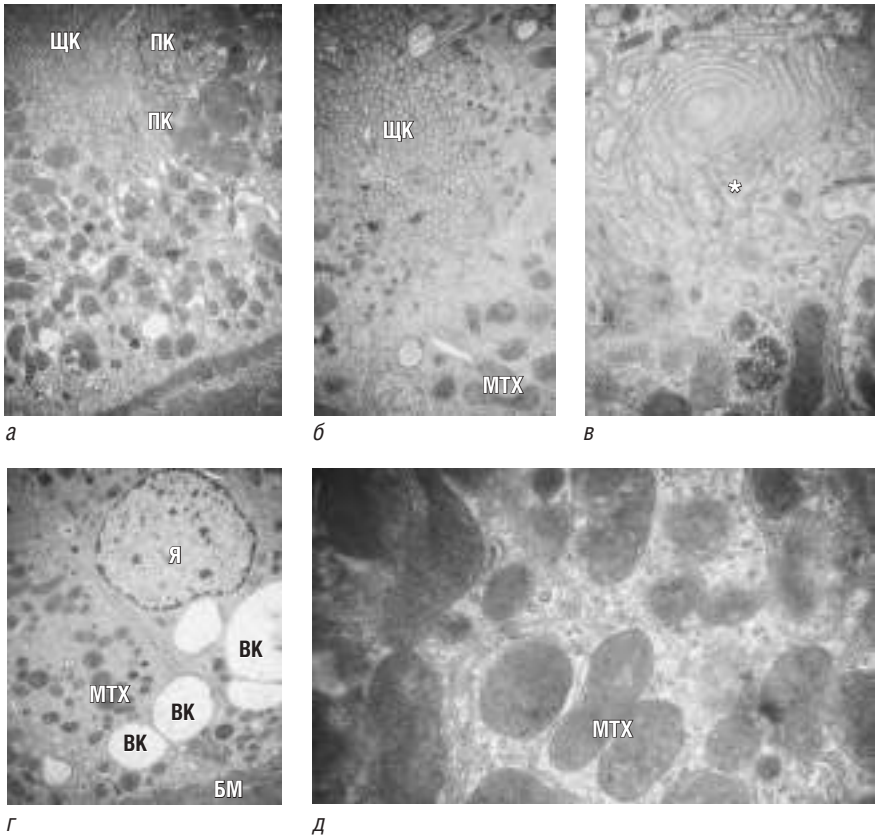


Рис. 17. Ультратонкий срез почечной ткани после 30-минутной тепловой ишемии или 60-минутной реперфузии почки (контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца): *а* — общий вид эпителия проксимального канальца ($\times 200\ 000$); *б* — набухание щеточной каймы ($\times 500\ 000$); *в* — слияние мембран микроворсинок щеточной каймы и формирование лабиринтообразной мембранной структуры (звездочка) ($\times 500\ 000$); *г* — вакуоли в цитоплазме клеток проксимального канальца ($\times 200\ 000$); *д* — митохондрии клеток проксимального канальца сохраняют нормальную структурную организацию. ЩК — щеточная кайма; БМ — базальная мембрана; МТХ — митохондрии; ВК — вакуоли; Я — ядро; ПК — плотные контакты

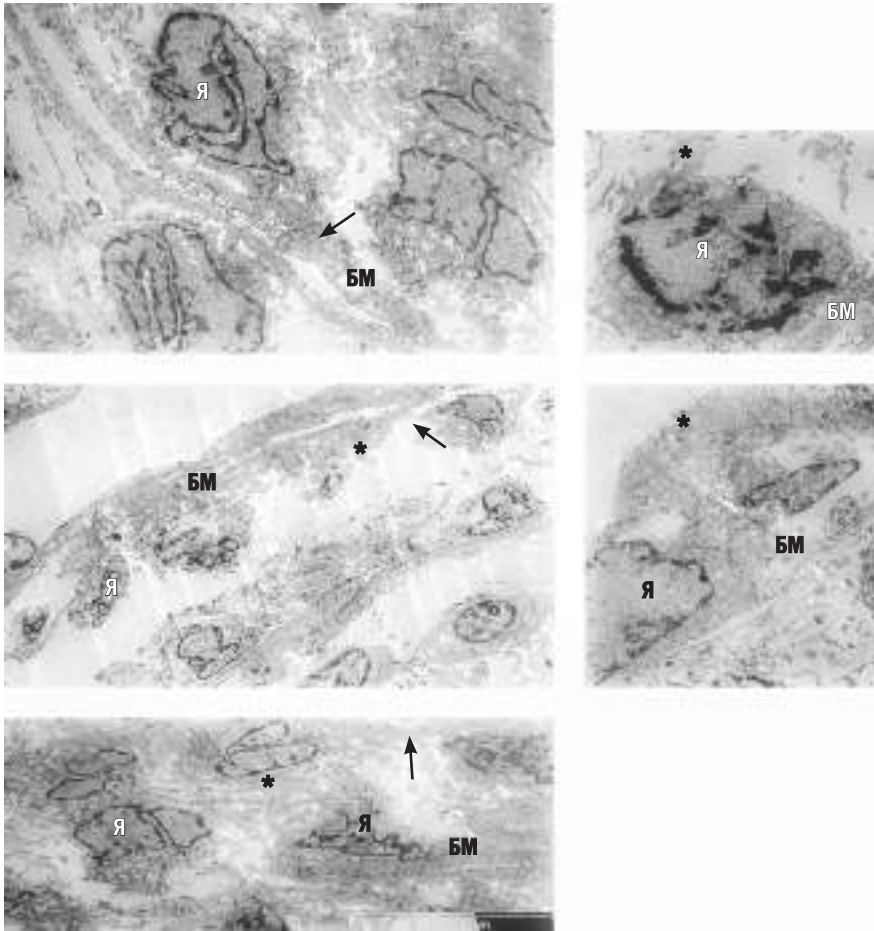


Рис. 18. Ультратонкий срез почечной ткани после 60-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 100\ 000$). Наблюдается массовая гибель эпителиоцитов проксимального канальца с фрагментацией их цитоплазмы (звездочки) и обнажением участков базальной мембраны (стрелки). Я — ядра эпителиальных клеток; БМ — базальная мембрана

обескровливания, но степень их выраженности в этом случае заметно выше. Появляются и новые расстройства, отсутствовавшие после ТИП меньшей продолжительности.

Диаметр пор в стенках петлисто расположенных капилляров почечных клубочков составляет не менее 100 нм, в пространствах между

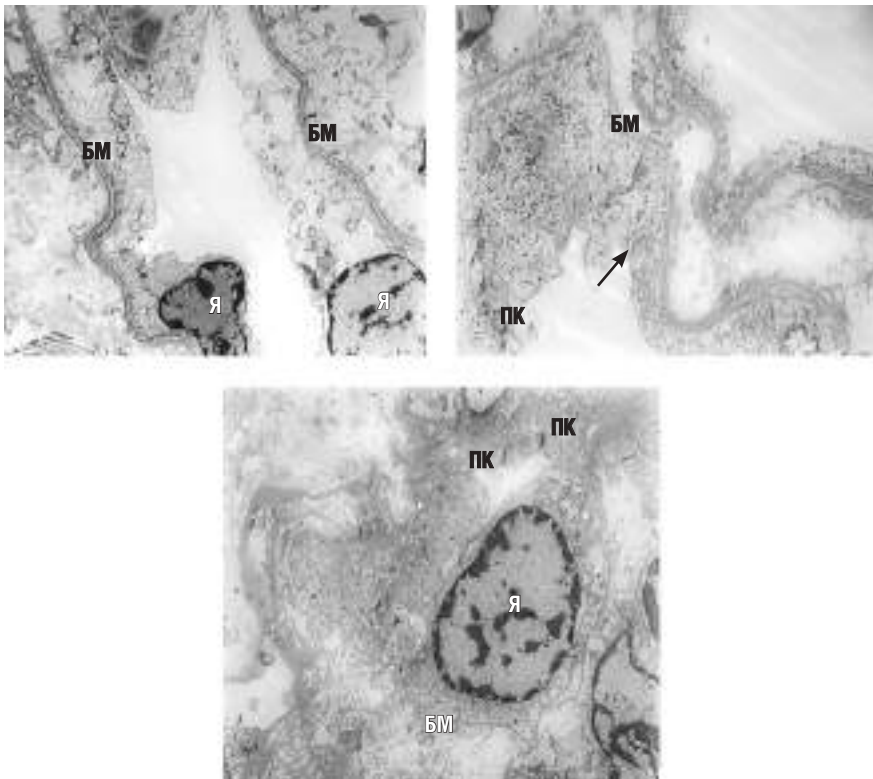


Рис. 19. Ультраструктура тонкого отдела петли Генле после 60-минутной ишемии (третьи сутки). Состояние после 60-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Наблюдается частичное обводнение цитоплазмы эпителиоцитов и нарушение целостности отдельных плотных контактов (стрелка). При этом большинство плотных контактов сохраняют нормальную организацию. Я — ядра эпителиоцитов; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты

капиллярами находятся мезангиальные клетки. Клубочек окружают отростчатые подоциты. Отмечаются электронно-микроскопические признаки внутрисосудистой сепарации крови (сладж-феномена): более или менее крупные конгломераты из агрегированных и агглютированных форменных элементов в просветах клубочковых капилляров. У ложнооперированных животных и кроликов, перенесших 30-минутную тепловую ишемию, интракапиллярной сладж-сепарации крови выявлено не было. Эпителиоциты проксимальных канальцев

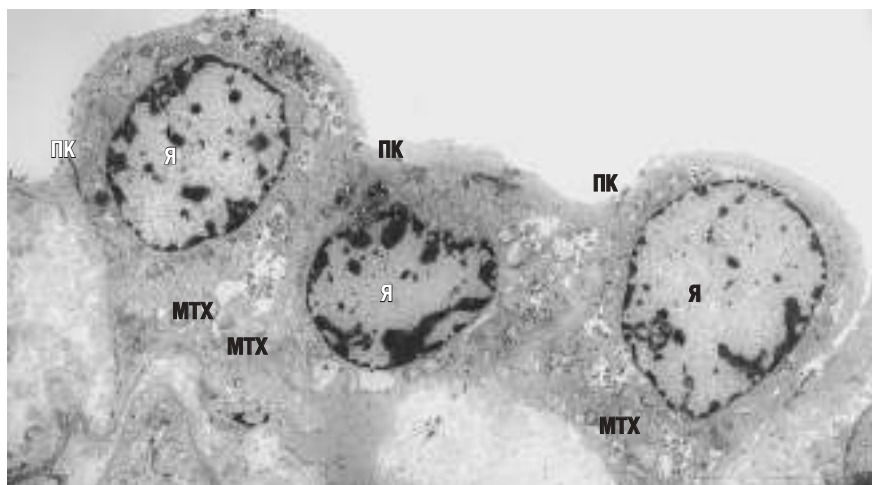


Рис. 20. Ультраструктура дистального почечного канальца после 60-минутной ишемии (третьи сутки реперфузии). Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Наблюдается фрагментация митохондрий на небольшие округлые структуры с частичной утратой крист. Я — ядра эпителиальных клеток; МТХ — митохондрии; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты

содержат значительное количество лизосом, (больше, чем после полу-часовой ТИП). Степень набухания монослоя у животных третьей группы существенно повышается, что выражается в увеличении размера микроворсин до 0,3 мкм, приобретении ими пузырьковидной формы и формировании тотального отека щеточной каймы. Наблюдаются признаки деполимеризации и фрагментации актомиозинового аппарата микроворсин, отсутствующие в условиях 30-минутной ишемии.

На рис. 18 представлена полная фрагментация цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных канальцев и утрата межклеточных плотных контактов (то есть нарушение целостности эпителиального слоя).

Выявляют многочисленные зоны обнажения участков базальной мембраны. Сама базальная мембрана при этом сохраняет свою целостность и непрерывность. Впоследствии при полной или частичной регенерации эпителиального слоя в канальцевом эпителии именно базальная мембрана становится структурной основой для миграции пролиферирующих и дифференцирующихся клеток-предшественников при восполнении популяции эпителиоцитов. В просветах проксимальных канальцев находится хлопьевидный материал, который отсутствует в проксимальных канальцах кроликов из групп сравнения.

Важным патогенетическим фактором, дополнительно усугубляющим ишемический стресс, является массовая агрегация эритроцитов в околоканальцевых капиллярах с полным закрытием просветов этих сосудов (см. рис. 19).

Остальные сегменты нефрона менее чувствительны к ишемическому стрессу, чем проксимальный каналец, вследствие их более низкой метаболической активности. Тем не менее и в них происходят патоморфологические изменения. В тонком отделе петли Генле сохраняется целостность эпителиального пласта с нормальной ультраструктурой большинства плотных контактов. Лишь в отдельных редких случаях прослеживается деградация плотных контактов с появлением узкой межклеточной щели, непосредственно соединяющей просвет петли Генле и базальную мембрану.

Клетки дистального почечного канальца после эпизода тепловой ишемии-реперфузии претерпевают значительную деструкцию митохондрий. Удлиненные крупные митохондрии разделяются на небольшие округлые структуры и нередко частично утрачивают кристы (см. рис. 20).

Клеточная мембрана и плотные контакты при этом сохраняют свою целостность, что позволяет допустить обратимость ультраструктурных изменений. В целом в дистальном почечном канальце не наблюдается картин массовой клеточной гибели с обнажением базальной мембраны, как в проксимальном почечном канальце после ишемии-реперфузии. Однако на фоне 60-минутной ТИП в клетках эпителиального слоя дистальных канальцев и собирательных трубочек отмечаются набухание и вакуолизация цитоплазмы, что сопровождается увеличением размеров и объема эпителиоцитов. Диаметр просвета уменьшен за счет утолщения канальцевых стенок, в просветах присутствуют рыхлые хлопьевидные массы с включениями из погибших и/или разрушенных клеток. После 30-минутной ТИП структурные нарушения клеток эпителия отсутствуют, количество хлопьевидного содержимого дистальных канальцев и собирательных трубочек значительно меньше, чем после обескровливания в течение 60 мин.

При увеличении продолжительности ТИП до 90 мин выраженность электронно-микроскопических проявлений структурной дезорганизации нефрона также увеличивается (рис. 21).

К признакам ишемически-гипоксической альтерации эпителиоцитов проксимальных канальцев (увеличение числа лизосом и вакуолизация цитоплазмы, деструкция цитоскелета и др.), наблюдавшимся при ТИП меньшей продолжительности, присоединяется фрагментация

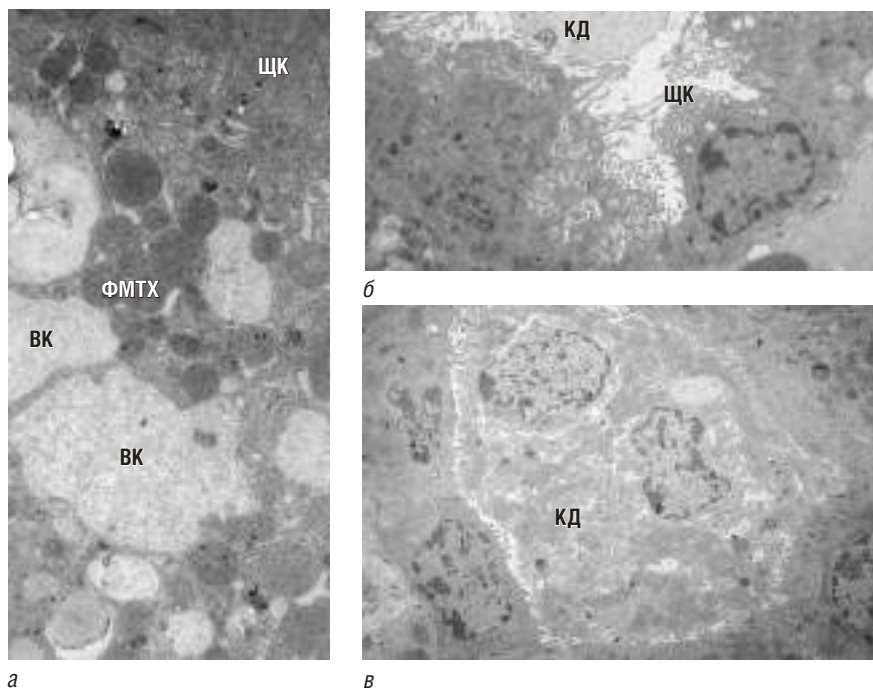


Рис. 21. Ультратонкий срез почечной ткани. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца. Состояние после 90-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии: *а* — вакуолизация цитоплазмы и фрагментация митохондрий клеток проксимального канальца ($\times 500\ 000$); *б* — клеточный детрит в просвете проксимального канальца ($\times 100\ 000$); *в* — клеточный детрит в просвете дистального канальца с его полной обструкцией ($\times 100\ 000$). ВК — вакуоли; ЩК — щеточная кайма; ФМТХ — фрагментированные митохондрии; КД — клеточный детрит

митохондрий на многочисленные округлые структуры диаметром 0,5–1,0 мкм (рис. 21, *а*).

Скопления рыхлого хлопьевидного материала с вкраплениями детрита выявляют не только в просветах дистальных канальцев и собирательных трубочек, но и на уровне проксимальных канальцев, нередко с их полной обструкцией (рис. 21, *б*, *в*). В целом результаты электронно-микроскопического исследования образцов ренальной ткани после 90-минутного теплового обескровливания и 60-минутной реперфузии почки свидетельствуют о массовой клеточной гибели канальцевого эпителия, первые признаки которой обнаруживают через 60 мин тепловой ишемии и 60 мин реперфузии.

Резюме

Результаты анализа экспериментальных данных позволяют с высокой вероятностью предположить, что выполнение срединной лапаротомии с целью получения доступа к почке не влечет за собой острого ишемического почечного повреждения. Самостоятельной причиной последнего служит тепловая ишемия ренальной паренхимы, опосредованная интраоперационным пережатием почечной артерии.

Важнейшими ультраструктурными признаками состоявшегося острого ишемического почечного повреждения, возникшего в условиях 30-минутного интраоперационного теплового обескровливания почки, являются набухание и отек щеточной каймы стенок проксимальных канальцев, увеличение численности лизосом и вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных канальцев, нарушение проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скоплений хлопьевидного рыхлого материала средней электронной плотности.

Увеличение ВТИ до 60 мин приводит к увеличению масштабов альтерации нефрона. К вышеотмеченным расстройствам присоединяются деструкция цитоскелета и повреждение митохондрий в клетках эпителия проксимальных канальцев, апоптотическая гибель некоторых из них. Прогрессирует нарушение проходимости канальцевого аппарата с поражением не только дистальных, но и проксимальных его отделов. После 90-минутного теплового обескровливания почки структурная дезорганизация нефрона еще более усиливается, появляются признаки массовой летальной альтерации эпителиальных клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Айвазян А.В. Гемостаз при операциях на почке. Москва : Наука, 1982. 280 с.
- Баськова А.И. Сахарный диабет как социально значимое и как психосоматическое заболевание // Символ науки. 2016. № 5. С. 186–187.
- Волчанский М.Е., Деларю В.В., Болучевская В.В. Психосоматические заболевания: решенные и нерешенные вопросы // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2012. № 2 (42). С. 3–5.
- Ганзен Т.Н. Почечно-клеточный рак: морфогенез, клинико-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 1993. 46 с.
- Данилов А.А., Дырдик М.Б., Березин К.В., Амоев З.В., Мамедов Х.М., Шейхон Г.И. и др. Результаты лапароскопических вмешательств у больных с опухолями почки // Медицинский альманах. 2012. № 4 (23). С. 49–51.

Джавад-Заде М.Д., Льнев С.Н. Гомеостаз при операциях на органах мочеполовой системы. Москва : Медицина, 1987. 240 с.

Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2014. № 2. С. 16–21.

Дряженков И.Г., Комлев Д.Л., Лось М.С. Факторы ишемического повреждения почки при ее резекции // Клиническая медицина. 2013. № 6. С. 21–24.

Дубинина Е.Е., Морозова М.Г., Леонова Н.В., Гампер Н.Л., Солитернова И.Б., Нуллер Ю.Л. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) // Вопросы медицинской химии. 2000. Т. 46, № 4. С. 398–409.

Есилевский Ю.М. Реография органов мочеполовой системы. Москва : МЕДпресс-информ, 2004. 248 с.

Иванов А.П., Фатеев Д.М. Изменения в обмене катехоламинов после нефрэктомии и резекции у больных раком почки / XI Международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». «Научные и прикладные аспекты концепции здоровья и здорового образа жизни». Москва, 2010. С. 566–567.

Комяков Б.К., Замятин С.А., Новиков А.И., Куркова А.С., Попов С.В., Товстуха Д.В. и др. Экстракорпоральная резекция почки по поводу опухоли // Урология. 2013. № 4. С. 60–63.

Комяков Б.К., Шломин В.В., Гулиев Б.Г., Замятин С.А., Товстуха Д.В., Нечаев И.И. Резекция почки по поводу рака в условиях ее длительной холодовой ишемии // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 2. С. 302–304.

Комяков Б.К., Шломин В.В., Гулиев Б.Г., Замятин С.А., Гончар И.С., Товстуха Д.В. Резекция опухоли *in situ* в условиях ее длительной ишемии // Онкоурология. 2014. № 2. С. 22–25.

Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. Москва : АБВ-пресс, 2011. С. 11–225.

Петров С.Б., Король В.Д., Григорьев В.Е. Паренхимосберегающая хирургия при раке почки. Современные подходы // Практическая онкология. 2012. Т. 13, № 3. С. 180–184.

Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1986. № 5. С. 85–92.

Серегин А.В., Шустицкий Н.А. Органосохраняющие операции при раке почки: особенности хирургической техники // Хирургия. Приложение к журналу *Consilium medicum*. 2012. № 2. С. 45–49.

Федоров В.И., Черкасова О.П. Влияние стабильного аналога ацетилхолина на активность ангиотензин-превращающего фермента легкого, почки

и плазмы артериальной крови у крыс с повышенной симпатической активностью // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83, № 10. С. 76–83.

Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Сказин Н.В., Ромасенко Л.В. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца: результаты многоцентрового исследования // Кардиология. 2007. № 3. С. 28–37.

Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. С. 407–409, 613–616.

Школьник М.И. Современные методы гемостаза при органосохраняющих операциях по поводу рака почки // Онкохирургия. 2009. № 1. С. 32–35.

Aboumarzouk O.M., Stein R.J., Eyraud R., Haber G.-P., Somani B.K., Kaouk J.H. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis // Eur. Urol. 2012. Vol. 62, N 6. P. 1023–1033.

Becker F., van Poppel H., Hakenberg O.W., Stief Ch., Grill I., Guazzoni G. et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy // Eur. Urol. 2009. Vol. 56, N 4. P. 625–635.

Bhayani S.B., Rha K.H., Pinto P.A., Ong M.A., Allaf E.M., Trock J.B. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Effect of warm ischemia serum creatinine // J. Urol. 2004. Vol. 172, № 4 (Pt. 1). P. 1264–1266.

Bolívar J.J. Essential hypertension: An approach to its etiology and neurogenic pathophysiology // Int. J. Hypertens. 2013. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ijhy/2013/547809/cta/>.

Chatauret N., Badet L., Barrou B., Hauet T. Ischemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury // Prog. Urol. 2014. Suppl. 1. P. S4–S12.

Curcio L., Salama B., Pinto D.L., Ahouagi A.C. Laparoscopic partial nephrectomy for multiple (four) tumors // Int. Braz. J. Urol. 2016. Vol. 1590. P. 1677–5538.

de Vries D.K., Lindeman J.H.N., Tsikas D., de Heer E., Roos A., de Fijter J.W. et al. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft // Am. J. Transplant. 2009. Vol. 9, N 7. P. 1574–1584.

Desai M., Gill I.S., Ramani A.P., Spaliviero M., Rybicki L., Kaouk J.H. The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy // BJU Int. 2005. Vol. 95, N 3. P. 377–383.

Godet G., Fléron M.H., Vicaut E., Zubicki A., Bertrand M., Riou B. et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: A prospective study // Anesth. Analg. 1997. Vol. 85, N 6. P. 1227–1232.

Grassi G., Seravalle G., Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: Current evidence // *Experim. Physiol.* 2010. Vol. 95, N 5. P. 581–586.

Lane B.R., Babineau D.C., Poggio E.D., Weight J.Ch., Larson T.B., Gill I.S. et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy // *J. Urol.* 2008. Vol. 180, N 6. P. 2363–2368.

Lane B.R., Russo P., Uzzo R.G., Hernandez A.V., Boorjian S.A., Thompson R.H. et al. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function // *J. Urol.* 2011. Vol. 185, N 2. P. 421–427.

Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L., Torres V.E., Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney // *Mayo Clin. Proc.* 2000. Vol. 75, N 12. P. 36–42.

Mir M.C., Pavan N., Parekh D.J. Current paradigm for ischemia in kidney surgery // *J. Urol.* 2016. Vol. 195, N 6. P. 1655–1663.

Orvieto M.A., Zorn K.C., Mendiola F.P., Gong E.M., Lucioni A., Mikhail A.A. et al. Ischemia preconditioning does not confer resilience to warm ischemia in a solitary porcine kidney model // *Urology.* 2007. Vol. 69, N 5. P. 984–987.

Thompson R.H., Leibovich B.C., Lohse C.M., Zincke H., Blute M.L. Complications of contemporary open nephron sparing surgery: A single institution experience // *J. Urol.* 2005. Vol. 174, N 3. P. 855–858.

Thompson R.H., Frank I., Lohse C.M., Saad I.R., Fergzny A., Zincke H. et al. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: A multiinstitutional study // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. P. 471–476.

Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2010. Vol. 58. P. 340–345.

Ukimura O., Nakamoto M., Gill I.S. Three-dimensional reconstruction of renovascular-tumor anatomy to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61, N 1. P. 211–217.

Uzzo R.G., Novick A.C. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes // *J. Urol.* 2001. Vol. 166, N 1. P. 6–18.

Wen D., Zou Y., Gao Y., Zhao Q., Xie Y.-Y., Shen P.-Y et al. Inhibitor of DNA binding 1 is induced during kidney ischemia reperfusion and is critical for the induction of hypoxia-inducible factor-1 α // *Biomed Res. Int.* 2016. Vol. 46. P. 343–386.

Zhang Z., Haimovich B., Kwon Y.S., Lu T., Fyfe-Kirschner B., Olweny E.O. Unilateral partial nephrectomy with warm ischemia results in acute hypoxia inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) and toll-like receptor 4 (TLR4) over expression in a porcine model // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 5. P. 154.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И ИХ РЕАКЦИЯ НА ТЕПЛОВУЮ ИШЕМИЮ ПОЧКИ

4.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Для своевременной коррекции структурно-функциональных нарушений нефрона, возникших в результате ишемически-реперфузионной травмы ренальной ткани, необходима их своевременная диагностика (Иванов Н.Д., 2012; Hack С.Е., Zeerleder S., 2001; Kwon O. et al., 2002). С этой целью традиционно в сыворотке крови и моче определяют уровни креатинина и мочевины (Пролетов Я.Ю. и др., 2014).

Креатинин ($C_4H_7N_3O$, молекулярная масса — 113 Да) образуется в мышечной ткани при неферментном дефосфорилировании макроэрга креатинфосфата. Представляет собой ангидрид креатина и один из конечных продуктов белкового обмена. Образовавшийся креатинин из мышечной ткани поступает в общий кровоток, откуда в дальнейшем фильтруется в клубочковых капиллярах. Содержание креатинина в крови относительно стабильно и существенно не изменяется. Кроме того, данное соединение не реабсорбируется в канальцах, поэтому во время пассажа по канальцевой системе его уровень в моче остается практически постоянным. Это позволяет использовать показатели концентрации креатинина в крови и моче для оценки фильтрационной функции почек.

Физиологически оптимальный уровень содержания креатинина в сыворотке крови варьирует от 62 до 132 мкмоль/л у мужчин и от 44 до 97 мкмоль/л у женщин (Камышников В.С., 2009; Клиническая лабораторная диагностика ..., 2015). Лабораторный анализ уровня креатинина назначают во всех ситуациях, связанных с возможными или состоявшимися нарушениями структуры и функций нефрона в форме ОПП, хронической болезни почек, острой и хронической почечной недостаточности с обязательным пересчетом полученного результата на СКФ (Смирнов А.В. и др., 2012).

На рис. 22 показаны применяемые в настоящее время формулы для определения СКФ по уровню эндогенного креатинина в сыворотке крови и по методу Реберга—Тареева в крови и моче. Во всех уравнениях ключевой переменной является концентрация креатинина в сыворотке крови. Расчетный показатель СКФ, находящийся в обратно пропорциональной зависимости от уровня креатинина, уменьшается при увеличении содержания этого показателя в сыворотке крови.

В свою очередь, гиперконцентрацию креатинина в крови традиционно связывают с уменьшением общей площади фильтрующей поверхности и/или с нарушениями, отмеченными выше. Лабораторное определение концентрации креатинина в сыворотке крови уже многие десятилетия используют при диагностике острых и хронических нарушений экскреторной функции почек различной этиологии. Однако в случаях, связанных с необходимостью раннего выявления острых повреждений ренальной паренхимы, чувствительность и специфичность данного теста по ряду причин следует считать недостаточными (Murray P. et al., 2008; Wagener G. et al., 2011).

Во-первых, при острой почечной альтерации сывороточная концентрация креатинина повышается при повреждении не менее чем 50% нефронов и при этом может наблюдаться через некоторое время после повреждения (примерно через 24–72 ч), что, вероятно, связано с многоэтапностью повреждения, реализацией его механизмов сначала на молекулярном и клеточном уровнях и лишь затем — на тканевом и органном (Herget-Rosenthal S. et al., 2004; Hewitt S.M. et al., 2004; Devarajan P., 2006; Coca S.G. et al., 2008).

Во-вторых, на концентрацию в сыворотке креатинина существенно влияет ряд внепочечных факторов, таких как мышечная масса, объем физических нагрузок, диета, прием лекарственных препаратов, беременность, инфекционная патология, психоэмоциональное перенапряжение, возраст, пол, раса (Au V. et al., 2016; Medic B. 2016; Thongprayoon C. et al., 2016).

Кроме того, недостатками теста на креатинин являются вероятность ложного завышения СКФ при расчете (в связи с тем что определенный объем креатинина выводится из крови в мочу путем канальцевой секреции) и невозможность диагностически значимого мониторинга СКФ, когда последняя равна или выше 50–60 мл/мин (Ravagnan L. et al., 2002).

Очевидная ненадежность теста на креатинин в качестве инструмента ранней диагностики ОПП предопределяет актуальность научного

1. По клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева):

$$\text{СКФ (мл/мин)} = (V_M / 1440) (K_{р.м} / K_{р.сыв.кр.}),$$

где V_M — объем суточной мочи; $K_{р.м}$ — концентрация креатинина в суточной моче, мкмоль/л; $K_{р.сыв.кр.}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы, мкмоль/л (Решетняк Д.В., Решетняк В.К., 2015).

2. Формула Кокрофта–Голта:

$$\text{СКФ} = ((140 - \text{Возраст}) \cdot \text{Вес} \cdot K) / 0,814 \cdot K_{р.сыв.кр.},$$

где K — коэффициент пересчета (для женщин — 0,85, для мужчин — 1,0); $K_{р.сыв.кр.}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови (Cockcroft D.W., Gault M.H., 1976).

3. Формула MDRD:

$$\text{СКФ (мл/мин на } 1,73 \text{ м}^2) = 32\,788 \cdot K_{р.сыв.кр.} - 1,154 \cdot \text{Возраст}^{-0,203} \cdot K,$$

где K — коэффициент пересчета (для женщин — 0,742, для мужчин — 1,0); $K_{р.сыв.кр.}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови (Levey A.S., Bosch J.P. et al., 1999).

4. Уравнения СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.), всего 16 вариантов, каждый из которых применяют в зависимости от расы, пола и уровня креатинина в сыворотке крови (мг/дл). Например, для европеоидной расы:

Женщины, $K_{р.сыв.кр.} \leq 0,7$ мг/дл:

$$\text{СКФ} = 144 \cdot 0,993^{\text{Возраст}} (K_{р.сыв.кр.} / 0,7)^{-0,328},$$

Женщины, $K_{р.сыв.кр.} > 0,7$ мг/дл.

$$\text{СКФ} = 144 \cdot 0,993^{\text{Возраст}} (K_{р.сыв.кр.} / 0,7)^{-1,210},$$

Мужчины, $K_{р.сыв.кр.} \leq 0,7$ мг/дл:

$$\text{СКФ} = 144 \cdot 0,993^{\text{Возраст}} (K_{р.сыв.кр.} / 0,9)^{-0,412},$$

Мужчины, $K_{р.сыв.кр.} > 0,7$ мг/дл:

$$\text{СКФ} = 144 \cdot 0,993^{\text{Возраст}} (K_{р.сыв.кр.} / 0,9)^{-1,210},$$

где $K_{р.сыв.кр.}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл (Levey A.S., Bosch J.P. et al., 1999).

5. Формула Шварца для детей (от рождения до двадцать первого года жизни включительно):

$$\text{СКФ} = (K \cdot L) / K_{р.сыв.кр.},$$

где L — длина тела, см; $K_{р.сыв.кр.}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л или мг/дл; K — возрастной коэффициент, различный для детей первого и второго года жизни, детей от 2 до 12 лет, подростков от 13 лет до 21 года. Возрастной коэффициент для подростков от 13 до 21 года различается также по половому признаку (Schwartz G.J. et al., 1987)

Рис. 22. Формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации по уровню креатинина в сыворотке крови и моче

поиска новых методов раннего выявления острого повреждения ренальной ткани, более чувствительных, специфичных и реактогенных, обеспечивающих своевременное получение сведений, необходимых для прогнозирования ближайших и отдаленных последствий ОПП и выполнения профилактических и корректирующих мероприятий (Urbschat A. et al., 2011).

В последние десятилетия XX в. были обнаружены эндогенные биомаркеры ОПП, уровни которых в крови, моче и других средах в условиях острого повреждения почек, в том числе ишемического и реперфузионного, изменяются практически сразу после повреждающего воздействия (Coca S.G. et al., 2008; Devarajan P., 2008). К биомаркерам ОПП предъявляют ряд требований, каждому из которых соединения этого класса должны соответствовать в полном объеме (Edelstein C.L., 2011). Согласно этим требованиям биомаркерами ОПП считают анализы, по результатам измерения концентрации которых могут быть успешно решены следующие диагностические задачи:

- топическая диагностика очага поражения и дифференцирование объектов альтерации (клубочки, сегменты канальцев, интерстиций, сосуды);
- установление причин биосинтеза маркера (конституциональных или индуцибельных) и продолжительности повреждающего воздействия;
- выявление особенностей патогенеза ОПП (преренальное, ренальное, постренальное);
- определение степени тяжести процесса, необходимости диализа, вариантов исхода (выздоровление, хронизация, смерть);
- контроль адекватности проводимых лечебных мероприятий (Devarajan P. et al., 2008).

Кроме того, биомаркеры ОПП должны обладать высокими специфичностью и чувствительностью. Обязательны также легкодоступность анализируемых биологических жидкостей, неинвазивность и атравматичность при получении проб, унификация применяемых лабораторных технологий. В настоящее время для определенного количества биомаркеров ОПП доказано полное соответствие их диагностических качеств перечисленным требованиям (Devarajan P., 2008).

Тем не менее проблема научного поиска новых представителей этого класса анализов не теряет своей актуальности (Колесников С.В., Борисов А.С., 2013; De Geus H. et al., 2012; Martensson J., Rovcanin K.S., 2012; Kokkoris S. et al., 2013).

Биомаркеры ОПП классифицируют по топическому, патофизиологическому, клиническому и рабочему признакам (Пролетов Я.Ю. и др., 2014).

В соответствии с топической классификацией (рис. 23) биомаркеры подразделяют на пять групп. О повреждении гломерулярного аппарата свидетельствуют уровни **альбумина**, **s-цистатина С**, **α_1 -микроглобулина**, **β_2 -микроглобулина**. На альтерацию *tt. proximales* указывают гиперконцентрации нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина (**NGAL** — от англ. neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **липокалин-2**), молекулы почечного повреждения (**KIM-1** — от англ. kidney injury molecule-1), печеночного протеина, связывающего жирные кислоты (**L-FABP** — от англ. liver-type fatty acid binding protein), **цистатина С**, интерлейкина-18 (ИЛ-18), α -глутатион-S-трансферазы (GST) и др. Поражение дистальных канальцев подтверждается повышенными уровнями π -глутатион-S-трансферазы и NGAL в биологических жидкостях. Калибиндин D28 является детектором повреждения собирательных трубочек, остеопонтин и натрий-водородный обменник (NHE-3) — петли Генле (Bonventre J.V. et al., 2010).

Согласно патофизиологической классификации (рис. 24) биомаркеры различают по их способности идентифицировать патогенез ОПП, а именно: 1) расстройства экскреторной функции почек (креатинин,

Локализация очага поражения	Биомаркеры
Почечный клубочек	Цистатин С сыворотки крови Альбумин α_1 -Микроглобулин β_2 -Микроглобулин и др.
Проксимальный каналец	NGAL KIM-1 ИЛ-1 L-FABP Цистатин С мочи ИЛ-18 и др.
Дистальный каналец	GST NGAL
Собирательные трубочки	Калибиндин D28
Петля Генле	Остеопонтин NHE-3

Рис. 23. Классификация биомаркеров острого почечного повреждения по топическому признаку. Пояснения см. в тексте (Пролетов Я.Ю. и др., 2014)

Звенья патогенеза острого повреждения почек	Биомаркеры
Нарушение экскреторной функции почек	Креатинин Цистатин С сыворотки и др.
Задействование свободнорадикальных механизмов повреждения, окислительная деградация и нарушение целостности мембранных структур	8-Изопростан 4-Гидрокси-2-ноненал и др.
Повреждение структуры: • подоцитов; • канальцевых эпителиоцитов	Подокаликсин Нефрин NGAL KIM-1 L-FABP и др.
Экзосомальная транскрипция	Транскрипционный фактор ATF-3
Активация иммунного ответа	Иммуноглобулины Хемокины Компоненты комплемента
Фиброзирование	TGF- β_1 CTGF Big-H3 Коллаген IV типа
Апоптоз	Аннексин-5

Рис. 24. Патофизиологическая классификация биомаркеров острого повреждения почек. NGAL — желатиназо-ассоциированный липокалин; L-FABP — печеночный белок, связывающий жирные кислоты; KIM-1 — молекула почечного повреждения-1; TGF- β_1 — трансформирующий ростовой фактор бета; CTGF — фактор роста соединительной ткани (Пролетов Я.Ю. и др., 2014)

сывороточный цистатин С); 2) свободнорадикальную альтерацию ренальной ткани (8-изопростан, 4-гидрокси-2-ноненал и др.); 3) повреждение подоцитов и молекул клубочковоканальцевого интерстиция (подокаликсин, нефрин, NGAL, KIM-1, L-FABP и др.); 4) нарушения экзосомальной транскрипции (ATF-3); 5) реакции иммунной защиты (иммуноглобулины, хемокины, компоненты комплемента); 6) разрастания фиброзных волокон (трансформирующий ростовой фактор бета — TGF- β_1 ; фактор роста соединительной ткани — CTGF, коллаген IV типа); 7) апоптоз (аннексин-5).

Разрабатывается также клиническая классификация для скрининг-диагностики ОПП, оценки факторов риска, уточнения особенностей этиопатогенеза, контроля эффективности терапии и др. (Noto A. et al., 2013).

Рабочий лабораторный признак острого повреждения почек	Биомаркеры
Гиперсинтез и формирование гиперконцентраций в крови и моче некоторых соединений	NGAL L-FABP KIM-1
Накапливание в сыворотке крови биомаркеров, в норме фильтрующихся в почечных клубочках	Цистатин С сыворотки крови
Повышение концентрации в моче низкомолекулярных белков	Цистатин С мочи α_1 -Микроглобулин β_2 -Микроглобулин
Рост активности интрацеллюлярных ферментов	NAG α -GST π -GST ГТП ЩФ

Рис. 25. Рабочая классификация биомаркеров острого повреждения почек. NGAL — желатиназо-ассоциированный липокалин; L-FABP — печеночный белок, связывающий жирные кислоты; KIM-1 — молекула почечного повреждения-1; NAG — N-ацетил- β -глюкозаминидаза; GST — глутатион-S-трансфераза; ГТП — γ -глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза (Пролетов Я.Ю. и др., 2014)

В рабочую классификацию, представленную на рис. 25, включены биомаркеры ОПП, для которых предиктивная значимость в диагностике ОПП считается подтвержденной. В соответствии с этой классификацией биомаркеры разделяют на четыре группы. В первую группу входят аналиты белковой природы, экспрессия которых повышается в условиях ОПП (NGAL, L-FABP, KIM-1, ИЛ-18); во вторую, в третью и четвертую группы включены функциональные маркеры (цистатин С, креатинин), некоторые уринарные белки с низкой молекулярной массой (цистатин С, α_1 - и β_2 -микроглобулины) и внутриклеточные ферменты [N-ацетил- β -глюкозаминидаза (NAG), α - и π -глутатион-S-трансферазы, ГТП, ЩФ, ЛДГ] соответственно (Tsigou E. et al., 2013).

Таким образом, наиболее вероятными биомаркерами интраоперационного острого ишемически-реперфузионного повреждения ренальной ткани в условиях ЛРП являются цистатин С, ИЛ-18, KIM-1, NGAL, L-FABP, NAG, α -изоформа GST, ГТП, ЛДГ.

Цистатин С — полипептид, состоящий из 120 аминокислот, главная биологическая функция которого заключается в ингибировании

лизосомальных цистеиновых протеиназ. Молекулярная масса соединения равняется 13,4 кДа, его продуцируют все ядродержащие клетки организма. Цистатин С может быть обнаружен в любых тканях и жидкостях внутренней среды. Физиологически оптимальная концентрация этого показателя в сыворотке крови составляет 0,57–1,12 и 0,60–1,11 мг/л у женщин и мужчин соответственно (Каюков И.Г. и др., 2012; Grubb A.O., 2000).

Из крови данный биомаркер в почечных клубочках фильтруется в мочу, затем реабсорбируется эпителиоцитами проксимальных канальцев и подвергается полному расщеплению в их цитоплазме. При этом канальцевая секреция цистатина С минимальна, и в норме его уровень в моче не превышает 0,03–0,18 мг/л вне зависимости от половой принадлежности (Abrahamson M. et al., 1990; Croda-Todd M.T. et al., 2007).

Таким образом, снижение СКФ закономерно приводит к формированию гиперконцентрации цистатина С в сыворотке крови. Установлена устойчивая статистически значимая взаимосвязь между сывороточными уровнями цистатина С и текущим значением СКФ. При этом отсутствует корреляция между содержанием данного показателя в сыворотке и характером питания, массой тела, полом и возрастом больных (Вахманн А.С. et al., 2008; Tangri N. et al., 2008).

Отмеченные обстоятельства послужили основанием для разработки уравнений (формул) подсчета СКФ, в которых ключевой переменной является сывороточная концентрация цистатина С. Эти формулы представлены на рис. 26. В соответствии с выводами, приведенными в большом числе публикаций, методы подсчета СКФ с учетом концентрации цистатина С в сыворотке крови наиболее точные и атравматичные (не используются экзогенные соединения) (Ruegg C.E., Mandel U., 1990; Grubb A.O., 2000; Le Bricon T. et al., 1999, 2000; Hoek F.J. et al., 2003; Larsson A. et al., 2004; Filler G. et al., 2005; Sjostrom J. et al., 2005; Hojs R. et al., 2006, 2008; Stevens L.A. et al., 2008).

Причинами увеличения концентрации цистатина в моче могут быть, во-первых, торможение реабсорбции в проксимальных канальцах в результате структурно-функциональных нарушений эпителиоцитов в данных сегментах канальцевого аппарата, во-вторых, альтерация эффекторных нефроцитов (Conti M. et al., 2006).

В настоящее время изучение диагностической значимости цистатина С продолжается. Так, например, Z. Zhang и соавт. в 2012 г. опубликовали сообщение о проведенном ими годом раньше метаанализе результатов 19 исследований, в задачи которых входила оценка

Авторы	Формула расчета СКФ
Larsson et al., 2004	$СКФ = 99,43 \cdot s\text{-Цис-С}^{-1,5837}$
Hoek et al., 2003	$СКФ = 80,35/s\text{-Цис-С}^{-4,32}$
Filler et al., 2005	$СКФ = 91,62 \cdot s\text{-Цис-С}^{-1,123}$
Grubb et al., 2000	$СКФ = 84,69 \cdot s\text{-Цис-С}^{-1,680} \cdot 1,384$ (для возраста младше 14 лет)
Le Bricon et al., 2000	$СКФ = 78/s\text{-Цис-С} + 4$
Sjostrom et al., 2005	$СКФ = 119/s\text{-Цис-С} - 33$
Sjostrom et al., 2005	$СКФ = 100/s\text{-Цис-С} - 14$
Stevens et al., 2008	$СКФ = 76,7 \cdot s\text{-Цис-С}^{-1,19}$ уравнение Леви (Levey)
Hojs et al., 2008	$СКФ = 90,63 \cdot s\text{-Цис-С}^{-1,192}$
Schwartz (2009)	$СКФ = 39,1 (\text{Рост, м}/s\text{-Кр}^{0,516})(1,8/s\text{-Цис-С}^{0,294} \times$ $\times (30/AM^{0,169}) 1,099^{\text{мн}} (\text{Рост, м}/1,4)^{0,188}$

Рис. 26. Формулы для расчета скорости клубочковой фильтрации (мл/мин на 1,73 м²) по концентрации цистатина С в сыворотке крови. s-Цис-С — концентрация цистатина С в сыворотке крови, мг/л; s-Кр — концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл; AM — концентрация азота мочевины в сыворотке крови, мг/дл; мн — множитель, равный 1,099 для детей мужского пола (Каюков И.Г. и др., 2012)

эффективности применения теста на цистатин С в целях прогнозирования ОПП.

Результаты этих исследований, охвативших в совокупности 3336 пациентов, свидетельствуют, что уровень цистатина С в сыворотке крови (но не в моче) можно считать достаточно надежным предиктором ОПП с весьма высокими специфичностью и чувствительностью (86 и 82% соответственно). Мочевые концентрации данного соединения обладают меньшей прогностической значимостью (Zhang Z. et al., 2012).

Несколько иной точки зрения придерживаются М. Хаасе и соавт. (2012), которые на основании самостоятельного анализа отмеченных выше тех же 19 исследований и результатов собственных наблюдений указывают на обоснованность и целесообразность использования цистатина С именно в качестве маркера ОПП при ранней диагностике данной формы патологии, подчеркивая невысокую прогностическую значимость теста (Haase M. et al., 2012).

А.Г. Строков и соавт. (2017) на основании результатов собственных исследований, посвященных изучению значимости цистатурии

при ранней диагностике острого ишемического повреждения почек, показали, что данный мочевого симптом следует расценивать как проявление острого тубулярного некроза, при котором необходимо немедленно начинать заместительную почечную терапию. Кроме того, как предполагают авторы, уровень цистатина С в моче с высокой степенью вероятности может быть использован в качестве параметра дифференциальной диагностики между органическими и потенциально обратимыми функциональными поражениями почек.

Как отмечено выше, концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от массы тела, пола, возраста и особенностей питания, влияющих на уровень креатинина. Однако существует ряд обстоятельств, также не связанных с состоянием почечного фильтра, но способных самостоятельно вызвать увеличение или уменьшение содержания цистатина С в крови. К ним относятся табакокурение, дисфункция щитовидной железы, увеличенное содержание в сыворотке С-реактивного белка, прием глюкокортикоидных препаратов (Risch L. et al., 2001; Fricker M. et al., 2008; Wegiel B. et al., 2009).

NGAL (липокалин-2) — эндогенное соединение, которое в настоящее время считают одним из самых перспективных биохимических маркеров ОПП различного генеза.

По своей химической природе NGAL является гликопротеином и относится к семейству липокалинов — достаточно большой группе транспортных внеклеточных белков небольшого размера, численность которых по мере развития медицинской науки постоянно увеличивается.

Липокалины обнаружены не только в человеческом организме, но и практически у всех представителей животного мира. Основными липокалинами человека, кроме NGAL, являются ретинолсвязывающий белок, аполипопротеин D, компонент системы комплемента C8 α , α_1 -микроглобулин, слезный липокалин, простагландин-D-синтаза, одоратсвязывающий белок, α_1 -кислый гликопротеин и гликоделин (Гарипова М.И., 2009).

Для представителей семейства липокалинов характерны сходство первичной и третичной структуры и качеств, определяющих их функциональные возможности.

Для всех липокалинов характерны следующие свойства.

1. Способность образовывать комплексные соединения с другими протеиновыми структурами. Например, плазменная форма ретинолсвязывающего белка — комплекс между ретинолсвязывающим белком и тироксинсвязывающим преальбумином (Sporn M.V. et al., 1984); 50%

всего α_2 -макроглобулина плазмы соединены с альбумином и иммуноглобулином А, до 80% аполипопротеина D — с аполипопротеином АН и аполипопротеином В-100 (Flower D.R., 1996; Gasymov O. et al., 2007; Bonventre J., 2008).

2. Способность создавать устойчивые химические связи с некрупными гидрофобными лигандами — как экзо-, так и эндогенными. Данное свойство обусловлено особенностями строения глобулы липокалинов, а именно наличием чашеобразного углубления («складки», «кармана») и петлеобразной структуры в открытой наружу части этого углубления (схематично показано на рис. 27).

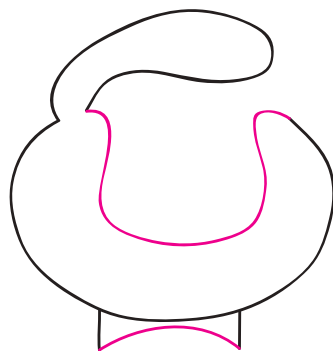


Рис. 27. Упрощенная схема «кармана» и «петли» глобулы липокалинов (Flower D.R., 1996)

Связывание с гидрофобными молекулами-лигандами каждого липокалина специфично и определяется размерами, конфигурацией и аминокислотным составом «кармана», «петли» и соответствующего комплементарного фрагмента лиганда. Так, например, ретинол является лигандом для ретинолсвязывающего белка, ретиноевая кислота — для RABP (белка, связывающего данную кислоту), простагландин H_2 — для простагландин-D-синтазы. К гидрофобным молекулам-лигандам для липокалинов относятся желатиназа нейтрофилов, а также феромоны, сидерофоры (СФ), витамины, арахидоновая кислота, стероидные гормоны и др. (Flower D.R., 1996).

3. Способность к связыванию с рецепторными молекулярными структурами биологических мембран и проникновению внутрь клетки путем эндоцитоза. Доказано существование таких рецепторов для ретинолсвязывающего белка, аполипопротеина D, β -лактоглобулина, β -микроглобулина и др. Биологическая значимость данного феномена заключается в возможности направленного липокалин-опосредованного транспорта в клетку необходимых ей субстратов, например ретинола, прогестерона, других гидрофобных лигандов (Strausberg R.L. et al., 2003; Skerra A., 2007).

Отмеченными свойствами липокалинов в полной мере обладает и NGAL.

Термин NGAL — устоявшееся наименование этого соединения. Как уже упоминалось выше, аббревиатура расшифровывается как neutrophil gelatinase-associated lipocalin, то есть «липокалин, ассоциированный

с желатиназой нейтрофилов» (нейтрофильный желатиназный липокалин). Это не слишком удачное наименование, так как формулировка «липикалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов» может создать неверное представление о химической структуре NGAL. В соответствии с этой формулировкой NGAL — это комплексная макромолекулярная структура, объединяющая липокалин нейтрофилов человека и желатиназу нейтрофилов (матриксную металлопротеиназу-9 — MMP-9). Между тем первичным результатом биосинтеза данного соединения является апоформа NGAL — гликозилированный протеин с единственной полипептидной цепью из 178 аминокислот. Молекулярная масса аминокислотной цепочки составляет 22 кДа, ее гликозилированной формы — 25 кДа (Kjeldsen L. et al., 1993). На рис. 28 представлены пространственные схемы конфигурации глобулы апоформы NGAL.

Образование и высвобождение свободной апоформы NGAL происходит в нейтрофилах, эпителии предстательной железы, почечных канальцев, респираторных путей и пищеварительного тракта, гепатоцитах, иммуноцитах, адипоцитах и других клетках (Schmidt-Ott K.M.

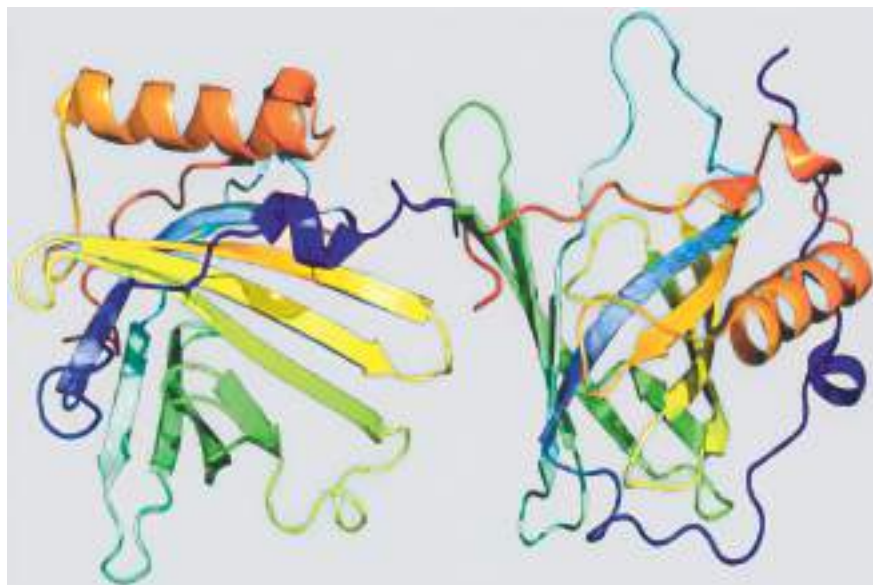


Рис. 28. Пространственные схемы конфигурации глобулы апоформы NGAL (Kjeldsen L. et al., 1993)

et al., 2007). Активность биосинтеза увеличивается с возрастом, и всегда более интенсивно он происходит в женском организме (Cullen M.R. et al., 2012; Pennemans V. et al., 2013).

Данное соединение не только при патологии, но и в норме обнаруживают практически во всех биологических жидкостях, где оно присутствует главным образом в виде мономера (только 0,2% лабораторно определяемого NGAL обладает двухмерной или трехмерной структурой) (Вельков В.В., 2011).

Биологические эффекты NGAL основаны на реализации общих свойств семейства липокалинов (связывание малых гидрофобных молекул-лигандов; образование устойчивой химической связи с другими протеиновыми структурами; проникновение во внутриклеточное пространство путем рецептор-опосредованного эндоцитоза). Доказано, что NGAL оказывает бактериостатическое и цитопротекторное действие, что определяет его позитивную значимость в поддержании гомеостаза. Вместе с тем в организме опухоленосителя NGAL проявляет проонкогенные свойства (Пролетов Я.Ю. и др., 2014).

Бактериостатическая активность NGAL обусловлена его способностью связывать СФ, которые являются основными гидрофобными молекулами-лигандами для NGAL. Сидерофоры представляют собой низкомолекулярные соединения, которые хелатируют трехвалентные катионы железа Fe^{3+} и синтезируются всеми представителями бактериальной и грибковой микрофлоры (как патогенными, так и непатогенными). Биологическая роль СФ заключается в обеспечении микроорганизмов железом, необходимым микробным клеткам (как в организме человека, так и животных) для успешного окислительного фосфорилирования и свободного окисления, поддержания вторичной и третичной структуры ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) и РНК (рибонуклеиновой кислоты), превращений аминокислот по радикалу (фенилаланина в тирозин и др.), активации β -окисления ацил-КоА, повышении активности пептидгидролаз и др. Кроме того, у патогенных возбудителей трехвалентные катионы железа являются важными факторами вирулентности (Flo T.H. et al., 2004; Uttenthal L.O., 2005). Вследствие образования комплексов NGAL+СФ наблюдаются блокада поставок Fe^{3+} в микробные клетки, супрессия их метаболизма, торможение пролиферации и дифференцировки, стимуляция апоптоза, а также снижение степени патогенности инфекционных агентов (Goetz D.H. et al., 2002; Berger T. et al., 2006).

По отношению к клеткам макроорганизма NGAL, связанный с СФ и железом, проявляет цитопротекторную активность. В ее основе

лежит интрацеллюлярная стимуляция внутриклеточного транспорта железа и активация процессов пролиферации и эпителизации. При этом комплекс NGAL+СФ+Fe³⁺ поступает в клетку путем специфического (рецептор-опосредованного) эндоцитоза. Возможен также активный трансмембранный перенос внутрь клетки свободной апоформы NGAL. В таких случаях за счет связывания интрацеллюлярного железа ингибируется митотическая активность и стимулируется запуск апоптотической программы (Пролетов Я.Ю. и др., 2014).

В настоящее время продолжается изучение проонкогенной активности NGAL. По данным J. Ryon и соавт. (2002), J.J. Bong и соавт. (2004), в условиях гипер- или гипопродукции апоформы NGAL и комплексов NGAL+СФ возможны нарушения регуляции внутриклеточного обмена железа, что в свою очередь может привести к дисбалансу митогенной и апоптотической стимуляции, пропуску в митоз клеток с поврежденной ДНК, размножению и накоплению дочерних поврежденных клеток — вероятных причин формирования злокачественных новообразований.

Проонкогенная активность характерна для NGAL и в комплексе с MMP-9 (другие названия фермента — желатиназа-B, 92 кДа-желатиназа, коллагеназа IV типа). NGAL повышает активность MMP-9 и таким образом выступает в качестве проонкогенного фактора, стимулирующего неоангиогенез, а также гематогенное и лимфогенное метастазирование за счет деструкции коллагена и неколлагеновых белков (фибронектин, ламинин и др.) базальной мембраны сосудистых стенок (Devarajan P., 2007, 2010).

Диагностическая значимость NGAL в настоящее время является объектом активного изучения. По данным многочисленных исследований, сывороточная концентрация NGAL увеличивается при бактериальных инфекциях и асептическом воспалении (Nilsen-Hamilton M. et al., 2003; Fjaertoft G. et al., 2005), под влиянием факторов, вызывающих резистентность к инсулину (Yan Q.W. et al., 2007; Wang Y. et al., 2007; Zhang J. et al., 2008), в случаях, связанных с развитием злокачественных новообразований молочных желез (Stoesz S.P. et al., 1998; Yang J. et al., 2009), кишечника (Nielsen B.S. et al., 1996; Zhang X.F. et al., 2009), щитовидной железы (Iannetti A. et al., 2008), поджелудочной железы (Moniaux N. et al., 2008), яичников (Lim R. et al., 2007).

При повреждениях ренальной ткани гиперконцентрации NGAL выявляют как в крови, так и в моче (Mishra J. et al., 2004; Mori K. et al., 2005; Schmidt-Ott K.M. et al., 2006). В частности, после острой ишемически-реперфузионной альтерации почки, в условиях которой главной

мишенью становятся эпителиоциты проксимальных канальцев, по данным многих авторов, сывороточные уровни NGAL возрастают в 7–16 раз, мочевые — в 25–1000 раз (Mishra J. et al., 2003, 2005, 2006; Wagener G. et al., 2006).

Высокие концентрации NGAL в крови обусловлены ассоциированной с действием повреждающего фактора интенсификацией биосинтеза этого соединения клетками различных органов, например клетками печени и легких, оседлыми макрофагами, форменными элементами крови (нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами). Из крови NGAL полностью фильтруется в клубочковом аппарате почек в первичную мочу и затем полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Таким образом, в definitivoной моче NGAL появляется только в случае нарушения реабсорбции. Молекулы NGAL, находясь в интрацеллюлярном пространстве

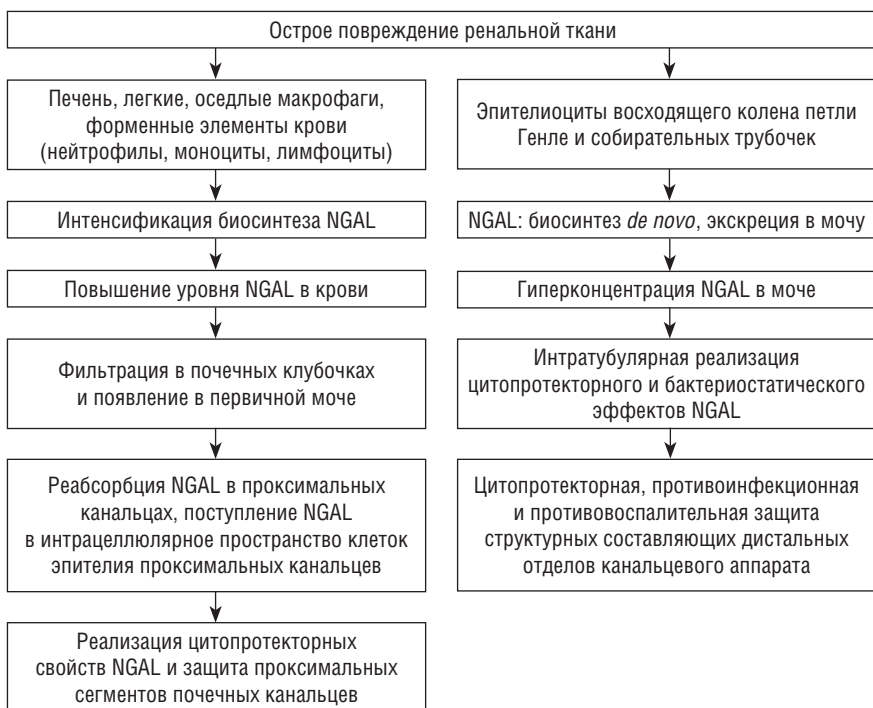


Рис. 29. Кинетика сывороточного и мочевого желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в условиях острого почечного повреждения

эпителиоцитов проксимальных канальцев, реализуют там свои цитопротекторные эффекты (рис. 29) (Ohlsson S. et al., 2003).

Причиной и механизмом увеличения содержания NGAL в моче является индуцированное альтерирующим фактором повышение синтеза NGAL *de novo* в клетках эпителия восходящего колена петли Генле и собирательных трубочек с последующей экскрецией данного соединения в мочу. Согласно мнению многих исследователей, создание в моче высоких концентраций NGAL, синтезированного *de novo* в почках при ОПП, имеет глубокий биологический смысл, так как благодаря этому в условиях ОПП становится возможной интратубулярная бактериостатическая и цитопротекторная защита эпителиоцитов дистального отдела нефрона (Пролетов Я.Ю. и др., 2013; Castaneda M.P. et al., 2003; Arany I., 2008; Grigoryev D.N. et al., 2008; Ma Q., Devarajan P., 2008; Srichai M.B. et al., 2008; Schmidt-Ott K.M., 2011).

КИМ-1 (молекула повреждения почек) — трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа (Bailly V. et al., 2002; Ichimura T. et al., 2008), который в физиологических условиях практически не обнаруживается ни в моче, ни в почечной ткани. Однако при действии факторов, повреждающих ренальную паренхиму, в эпителиоцитах канальцевой системы начинаются активный биосинтез и высвобождение данного соединения (Ichimura T. et al., 1998). Предполагают, что биологическая роль КИМ-1 определяется участием данной молекулы в процессах репарации альтерированных клеток тубулярного эпителия и функцией рецептора при фагоцитозе поврежденных эпителиоцитов, не подлежащих репарации (Bonventre J.V., 2009).

Обнаружение в образцах мочи КИМ-1 является диагностически значимым ранним лабораторным признаком острого поражения проксимальных отделов канальцевого аппарата нефрона в условиях ишемии или на фоне разнообразных токсических воздействий (Ichimura T. et al., 2004). Кроме того, в ряде работ показана диагностическая ценность КИМ-1 в качестве предиктора относительного риска летальности, необходимости проведения диализной терапии, в том числе у больных после кардиохирургических вмешательств (Liangos O. et al., 2009; Koynar J.L. et al., 2010; Liang X.L. et al., 2010).

L-FABP — одна из изоформ семейства белков, связывающих жирные кислоты.

В настоящее время выделено девять изоформ FABP. Название каждой из них соответствует названию ткани, в которой та или другая изоформа белков семейства была выявлена впервые. Так, например, H-тип впервые был обнаружен в миокарде, I-тип — в кишечнике,

L-тип — в печеночной ткани и т.д. Биосинтез соединений семейства FABP происходит в клетках с высокой интенсивностью метаболизма жирных кислот. Общая функция белков семейства заключается в трансмембранном переносе из цитоплазмы в митохондрии жирных кислот, а также некоторых липофильных веществ, например эйкозаноидов и ретиноидов. Все FABP вне повреждения изолированы в цитоплазме интактных клеток-продуцентов и только при альтерации этих клеток за счет повышения проницаемости биологических мембран могут поступать в интерстиций, в общий кровоток и затем в мочу, где немедленно реабсорбируются в проксимальном отделе нефрона. В результате создаются гиперконцентрации соединений семейства FABP в сыворотке крови (но в отсутствие почечной патологии — не в моче) при повреждениях миокарда, легочной и нервной ткани, поджелудочной железы, печени, желудка и кишечника (Ferguson M.A. et al., 2010).

В почках синтезируется два типа FABP: печеночный (L-тип) — в эпителиоцитах стенок проксимальных канальцев нефрона и сердечный (H-тип) — в дистальных отделах канальцевой системы (Maatman R.G. et al., 1992).

Биологическая роль L- и H-FABP, образованных в почках, механизмы их действия, а также возможности для использования в диагностике в качестве биомаркеров выяснены не полностью и продолжают изучаться. Однако уже известно, что L- и H-FABP ренального происхождения, так же как и другие члены семейства FABP, обеспечивают транспорт в митохондрии клеток — продуцентов длинноцепочечных жирных кислот и связывание их окисленных продуктов (De Geus H.R. et al., 2012).

При повреждениях канальцевой системы нефрона L- и H-FABP поступают непосредственно в мочу, благодаря этому их можно использовать в качестве биомаркеров альтерации почек (Осипова Т.В., Бухман В.М., 2015).

В самых ранних публикациях, посвященных использованию L-FABP в качестве лабораторного критерия острых ишемически-гипоксических поражений почек, описаны результаты мониторинга динамики этого анализита в моче подопытных животных с экспериментальной моделью острой почечной недостаточности (Suchnio V.E. et al., 1984).

Детекция концентрации в моче L-FABP является надежным и высокоинформативным методом лабораторной диагностики острых и хронических заболеваний почек, в основе патогенеза которых лежит

повреждение клеточных структур с нарушением целостности их биологических мембран (Szijártó A., 2015).

Лабораторная детекция уровня **ИЛ-18** в моче с высокой точностью и надежностью позволяет выявлять ОПП на ранних стадиях, в том числе ишемически-реперфузионного характера. При появлении в ренальной паренхиме очага поражения, содержащего летально поврежденные клетки, немедленно развиваются ответные реакции иммунокомпетентной системы с активацией антиген-презентирующих, хелперных и эффекторных клеток, продуцирующих различные цитокины. Высокая концентрация в моче ИЛ-18 определяется на 24–72 ч раньше, чем креатинина. Однако увеличенное содержание ИЛ-18 в плазме может свидетельствовать не только о появлении острой почечной патологии, но и о других повреждениях, сопровождающихся деструкцией клеток и молекул. Кроме того, гиперколичество ИЛ-18 в крови и моче может наблюдаться при сепсисе независимо от наличия или отсутствия поражений ренальной паренхимы (Rumb V.F. et al., 1967).

NAG является активным интрацеллюлярным ферментом и входит в состав лизосомальных гидролаз. При повреждении клетки, когда проницаемость общеклеточной и лизосомальной мембран увеличивается, **NAG** высвобождается сначала в цитоплазму, а затем — во внеклеточное пространство. В клубочковом аппарате нефрона молекулы **NAG** не способны преодолеть почечный фильтр, что обусловлено их весьма крупными размерами и большой массой, равной примерно 140 кДа. Следовательно, появление **NAG** в моче возможно только в условиях альтерации тубулярных эпителиоцитов, когда фермент поступает в мочу сразу после нарушения целостности цитолеммы эпителиальных клеток. Наиболее высокую активность **NAG** проявляет в проксимальных отделах канальцевой системы, поэтому измерение ее активности в моче может служить высокоспецифичным, чувствительным и надежным лабораторным маркером ранней детекции острого повреждения проксимальных канальцев (Bernard A. et al., 1987; Lianos O. et al., 2007) как преренального, так и ренального происхождения (Price R., 1992; Park H. et al., 2012). Однако в ряде ситуаций возможно некорректное измерение активности уринарного **NAG**, что ограничивает применение теста. Это связано с тем, что, во-первых, соединение $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$ (мочевина) является ингибитором данного фермента (Bondiou M.T. et al., 1985), а во-вторых, при определенной патологии (системные заболевания соединительной ткани, гиперфункция параситовидных желез, диабетическая нефропатия) активность

NAG в моче повышается независимо от состояния ренальной паренхимы (Tominaga M. et al., 1989; Fujita H. et al., 2002; Jang H.R., Rabb H., 2009).

GST — семейство ферментов, катализирующих обезвреживающее конъюгирование экзо- и эндогенных токсикантов с глутатионом. В составе семейства восемь изоформ фермента: α , κ , μ , ω , π , σ , θ , ζ (Engel L.S. et al., 2002). Ренальные GST локализованы в канальцевой части нефрона: α -изоформа — в проксимальных сегментах, π -изоформа — в дистальных. В норме эти ферменты в моче неактивны, их активность увеличивается при повреждении почечной ткани, появлении объектов катализа и высвобождении ферментов из разрушенных эпителиоцитов (Warning S., Moonie A., 2011).

Активность α - и π -GST напрямую зависит от степени и характера нефротоксического воздействия и обратно — от интенсивности выведения конечных продуктов метаболизма протеинов (Bruning T. et al., 1999, 2001), что позволяет считать α - и π -изоформы GST потенциальными биомаркерами топоческой и клинической диагностики острого повреждения проксимальных и дистальных канальцев, индикаторами механизмов и степени токсического поражения, параметрами прогностической оценки, а также одними из критериев адекватности терапии (Пролетов Я.Ю. и др., 2014).

Локализованные в неповрежденной щеточной кайме проксимальных канальцев ферменты ГТП и ЛДГ присутствуют в моче в небольшом количестве. Если при острой почечной альтерации основной мишенью являются ближайшие к клубочку сегменты тубулярной системы нефрона, то концентрация и активность данных ферментов в пробах повышаются, что обусловлено гиперпроницаемостью мембран поврежденных клеток эпителия проксимальных канальцев и переходом в мочу содержимого их цитоплазмы и органелл, в том числе ГТП и ЛДГ. Следовательно, по уровням ГТП и ЛДГ в моче можно оценивать степень целостности эпителиоцитарного монослоя проксимальных канальцев (Whiting P.H., Brown P.A., 1996; Santos C. et al., 2010). Корректность результатов измерения активности данных ферментов зависит от точности исследований на преаналитическом этапе лабораторной диагностики (Emeigh-Hart S.G., 2005). К наиболее важным требованиям при этом относятся, во-первых, ограниченное время хранения образцов из-за высокой вероятности инактивации ферментов (не более 4 ч с момента взятия пробы), во-вторых, использование консервантов и стабилизаторов, в-третьих, обязательная очистка биологической жидкости, в том числе мочи, от примесей (Vaidya V.S. et al., 2008).

4.2. ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОБЕСКРОВЛИВАНИЯ ПОЧКИ

В данном разделе цель исследования состояла в определении лабораторных признаков альтерации почечной ткани на экспериментальной модели тепловой ишемии и реперфузии почки.

Опыты выполняли на 144 конвенциональных кроликах-самцах породы Шиншилла со средней массой тела $2,6 \pm 0,3$ кг. Исследования проведены с соблюдением этических принципов обращения с животными, изложенными в European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123.

Перед началом эксперимента методом рандомизации были сформированы четыре группы животных. Здоровые особи были включены в контрольную, первую группу ($n=36$), ложнооперированные ($n=36$, выведение из опыта сразу после получения доступа к почке) — во вторую группу. Кроликам из третьей и четвертой групп (число животных в каждой из них равнялось 36) создавали экспериментальную модель тепловой ишемии ренальной ткани, длительность пережатия почечной артерии равнялась 30 или 60 мин соответственно. После полного восстановления кровоснабжения почки и периода реперфузии, а также контроля гемостаза, контроля материала и инструментов переднюю брюшную стенку ушивали отдельными узловыми швами. Для профилактики бактериального заражения интраоперационно внутримышечно вводили раствор бициллина-5 в дозе 1 500 000 ЕД/кг.

У всех кроликов через 2, 12, 24 и 72 ч после экспериментального вмешательства, а также в конце первой, второй, третьей и четвертой недели послеоперационного периода в сыворотке крови и/или в моче измеряли уровни NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1.

Результаты определения концентрации креатинина в сыворотке крови контрольных и ложнооперированных животных, а также кроликов, перенесших 30- или 60-минутное тепловое обескровливание почки, представлены в табл. 1 и отражены на рис. 30.

Как видно из данных, представленных в таблице и на рисунке, у интактных и ложнооперированных животных значения изучаемого показателя достоверно не различались на всех этапах мониторинга.

Содержание креатинина в крови кроликов после получасовой ТИП статистически значимо не изменялось в течение трех послеоперационных

Таблица 1

**Уровень креатинина (мкмоль/мл) в сыворотке крови кроликов
после 30- или 60-минутной экспериментальной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	65,85	63,41	126,86 ¹	140,34 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	3,28	12,02	22,01
Через 12 ч				
<i>M</i>	65,85	78,64	126,54 ¹	141,95 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	2,58	11,36	14,32
Через 24 ч				
<i>M</i>	65,85	74,62	124,35 ¹	142,58 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	3,14	9,54	17,28
Через 72 ч				
<i>M</i>	65,85	76,73	114,96 ¹	141,33 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	4,99	3,99	16,85
Через 7 сут				
<i>M</i>	65,85	68,33	103,52 ¹	135,25 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	3,25	6,28	12,36
Через 14 сут				
<i>M</i>	65,85	67,17	92,36 ¹	121,14 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	4,52	5,46	9,84
Через 21 сут				
<i>M</i>	65,85	62,48	77,63 ¹	111,22 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	5,41	6,38	6,35
Через месяц				
<i>M</i>	65,85	65,38	63,34	97,65 ^{1,2}
$\pm m$	4,54	5,18	6,24	4,16

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; *M* — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

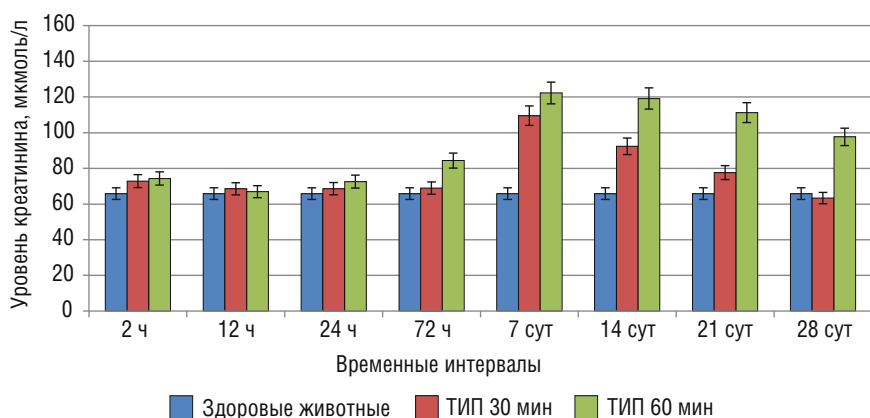


Рис. 30. Уровень креатинина в сыворотке крови подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и через 7, 14, 21, 28 сут после тепловой ишемии почки (ТИП)

суток, в конце первой недели увеличилось до $109,52 \pm 6,28$ мкмоль/л ($p < 0,05$) ($65,85 \pm 4,54$ мкмоль/л у интактных животных), в дальнейшем постепенно уменьшалось до полной нормализации на 28-й день эксперимента.

После теплового обескровливания в течение часа сывороточный уровень креатинина при измерении его через 2, 12 и 24 ч после ишемии статистически значимо не отличался от дооперационного. В конце 3-х суток данный показатель повысился до $84,33$ мкмоль/л ($p < 0,05$). На 7-й и 14-й день мониторинга концентрация данного показателя в сыворотке крови в 2 раза превосходила таковую в норме ($p < 0,05$). В дальнейшем значение этого показателя снижалось, но до конца периода наблюдения оставалось выше, чем у интактных животных. В группе сравнения, где время обескровливания почки составляло 30 мин, содержание креатинина в сыворотке крови увеличивалось в меньшей степени.

В табл. 2 и 3, а также на рис. 31 показаны результаты определения цистатина С в сыворотке крови и моче подопытных животных. Как видно из табл. 2, после интраоперационного 30-минутного пережатия почечной артерии в сыворотке крови животных, перенесших 30- или 60-минутное тепловое обескровливание, уровень цистатина С был повышен в течение всего периода наблюдения (месяц). Максимально высокая концентрация зарегистрирована в первые 2 ч после постановки опыта [$1,71 \pm 0,22$ мг/мл, то есть на 64% больше исходного значения

Таблица 2

**Уровень цистатина С (мг/мл) в сыворотке крови кроликов
после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	1,04	1,05	1,71 ¹	1,92 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,16	0,22	0,23
Через 12 ч				
<i>M</i>	1,04	1,03	1,64 ¹	1,87 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,12	0,21	0,21
Через 24 ч				
<i>M</i>	1,04	1,06	1,59 ¹	1,79 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,09	0,23	0,19
Через 72 ч				
<i>M</i>	1,04	1,01	1,57 ¹	1,77 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,16	0,24	0,23
Через 7 сут				
<i>M</i>	1,04	1,04	1,48 ¹	1,66 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,11	0,15	0,22
Через 14 сут				
<i>M</i>	1,04	1,01	1,31 ¹	1,48 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,15	0,16	0,19
Через 21 сут				
<i>M</i>	1,04	1,03	1,22 ¹	1,37 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,12	0,21	0,23
Через месяц				
<i>M</i>	1,04	1,03	1,17 ¹	1,25 ^{1,2}
$\pm m$	0,14	0,12	0,19	0,21

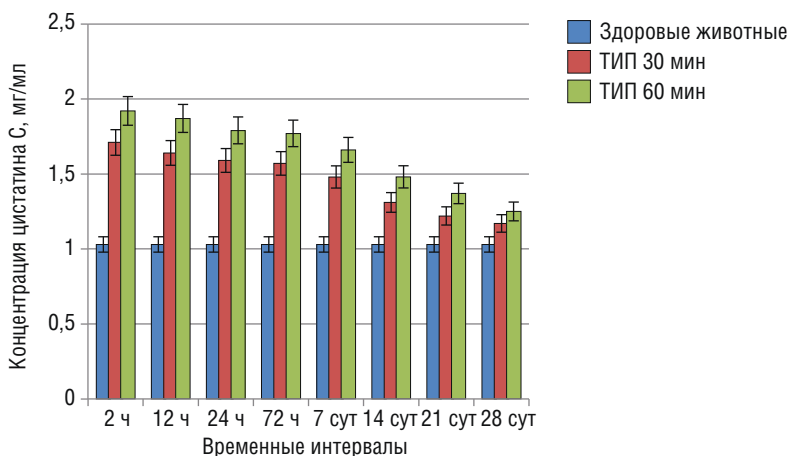
Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

Таблица 3

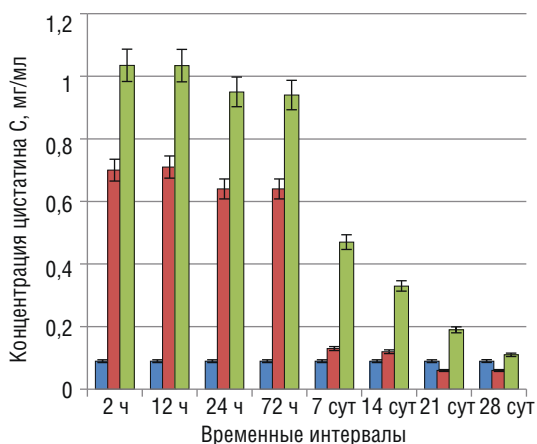
**Концентрация цистатина С (мг/мл) в моче кроликов после
30- или 60-минутной экспериментальной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	0,09	0,10	0,70 ¹	1,035 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,02	0,01	0,03
Через 12 ч				
<i>M</i>	0,09	0,08	0,71 ¹	1,034 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,02
Через 24 ч				
<i>M</i>	0,09	0,07	0,64 ¹	0,95 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,11	0,03
Через 72 ч				
<i>M</i>	0,09	0,09	0,64 ¹	0,94 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,08	0,04
Через 7 сут				
<i>M</i>	0,09	0,10	0,13 ¹	0,47 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,02	0,03
Через 14 сут				
<i>M</i>	0,09	0,09	0,12	0,33 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,02
Через 21 сут				
<i>M</i>	0,09	0,09	0,06	0,19 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,02
Через месяц				
<i>M</i>	0,09	0,09	0,06	0,11 ^{1,2}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,01

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 31. Концентрация цистатина С в сыворотке крови (а) и моче (б) подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после тепловой ишемии почки (ТИП)

($p < 0,05$), а затем она снижалась, но не достигала нормальных значений в конце эксперимента. После получасовой ТИП уровень цистатина С повышался не только в сыворотке крови подопытных животных, но и в моче в первые трое суток ($p < 0,05$) восьмикратно, в последующие две недели — двукратно, и только в конце третьей послеоперационной недели появлялись признаки нормализации показателя.

У кроликов, перенесших 60-минутную ТИП, в течение всего периода наблюдения (4 нед) в крови было увеличено содержание цистатина С. Значение показателя превышало уровень цистатина С у интактных кроликов ($1,04 \pm 0,14$ мг/мл) на 85% в первые 2 ч после вмешательства ($p < 0,05$), на 70% через 3 сут ($p < 0,05$), на 42 и 20% в конце 2-й и 4-й недели наблюдения ($p < 0,05$). Концентрация цистатина С в крови после 30-минутного обескровливания почки увеличивается в меньшей степени, чем у здоровых животных.

Уровень в моче цистатина С в первые 72 ч после 60-минутного обескровливания почки превысил таковой у здоровых кроликов в 12 раз ($p < 0,05$). В дальнейшем, до конца 3-й недели наблюдения, данный показатель оставался увеличенным в 5, 4 и 2 раза при измерении на 7-й, 14-й и 21-й день опыта соответственно. В группе с полчасовой ТИП мочевиная концентрация цистатина С была ниже, а показатель нормализовывался раньше.

Изменения в сыворотке крови и моче концентрации NGAL в условиях экспериментального 30- или 60-минутного пережатия почечной артерии отображены в табл. 4 и 5 и на рис. 32.

Через 2 ч после экспериментальной 30-минутной ТИП в крови животных содержание NGAL десятикратно превышало уровень данного биохимического маркера у интактных кроликов ($p < 0,05$). Затем уровень NGAL снижался: на 3-й и 7-е сутки его значение превышало исходную концентрацию только в 5 и 2 раза соответственно ($p < 0,05$), в конце 3-й недели и в дальнейшем значение показателя статистически значимо не отличалось от дооперационного ($p > 0,05$).

Через 2 ч после 60-минутного обескровливания в сыворотке крови кроликов концентрация NGAL возростала в 31 раз ($p < 0,05$). Содержание NGAL в крови было статистически значимо выше фонового уровня в конце 3-х суток исследования в 21 раз, на 7-й и 14-й день — в 8 раз, в конце 3-й и 4-й недели — в 4 и 3 раза соответственно.

Динамика содержания NGAL в моче кроликов, перенесших экспериментальную ТИП, показана в табл. 5: хорошо заметно статистически значимое повышение уровня NGAL спустя 2, 12, 24 и 72 ч после вмешательства с 30-минутной ТИП в 50, 28, 23 и 22 раза соответственно по сравнению с таковым у здоровых особей. В течение 2-й и 3-й недели послеоперационного периода значение показателя также было достоверно увеличено, признаки нормализации появились только на 28-й день наблюдения.

После интраоперационного 60-минутного пережатия почечной артерии в течение первых 3 сут концентрация NGAL в моче подопытных

Таблица 4

**Изменения уровня желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл)
в сыворотке крови кроликов после 30- или 60-минутной
экспериментальной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	74,48	81,37	782,48 ¹	2286,4 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	4,23	56,32	132,10
Через 12 ч				
<i>M</i>	74,48	81,12	438,42 ¹	1756,3 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	5,24	42,31	148,25
Через 24 ч				
<i>M</i>	74,48	80,98	368,85 ¹	1552,1 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	5,43	35,34	153,24
Через 72 ч				
<i>M</i>	74,48	80,79	352,77 ¹	1534,2 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	5,94	32,86	156,73
Через 7 сут				
<i>M</i>	74,48	79,58	271,49 ¹	610,38 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	4,36	15,42	19,32
Через 14 сут				
<i>M</i>	74,48	75,25	234,38 ¹	586,58 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	5,04	12,25	11,51
Через 21 сут				
<i>M</i>	74,48	76,32	145,15 ¹	274,40 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	4,57	11,03	11,14
Через месяц				
<i>M</i>	74,48	76,18	103,05 ¹	206,50 ^{1,2}
$\pm m$	6,03	5,43	10,24	12,05

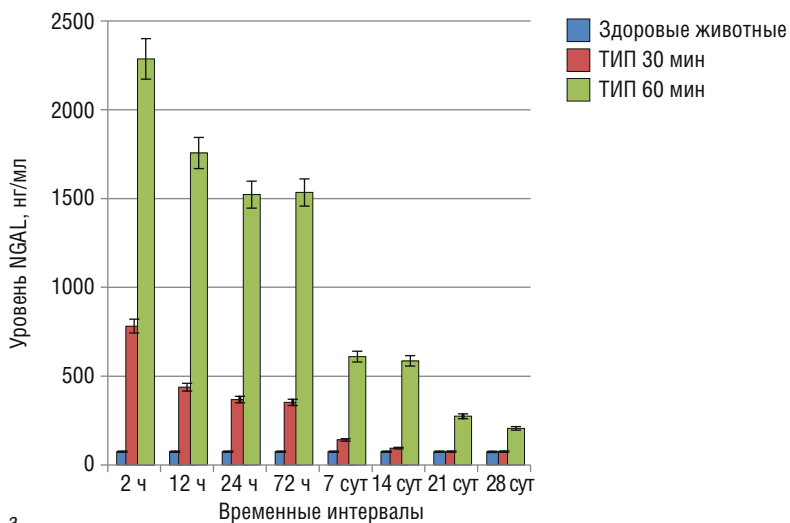
Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; *M* — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

Таблица 5

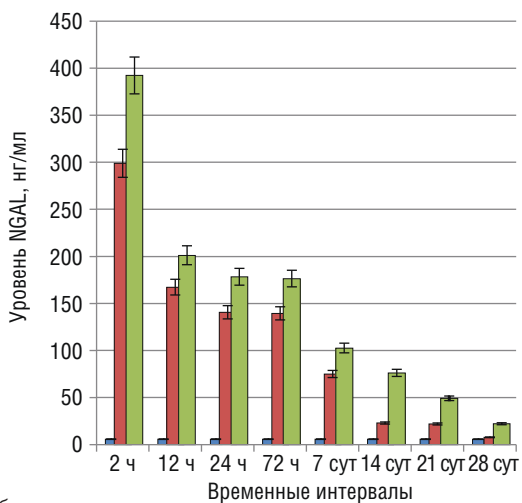
Концентрация желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл) в моче после экспериментальной 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	5,75	5,61	298,93 ¹	392,24 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,28	9,16	21,92
Через 12 ч				
<i>M</i>	5,75	5,69	167,36 ¹	201,13 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,24	6,46	22,97
Через 24 ч				
<i>M</i>	5,75	5,82	140,62 ¹	178,33 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,27	5,50	18,64
Через 72 ч				
<i>M</i>	5,75	5,67	134,49 ¹	176,42 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,15	6,16	18,93
Через 7 сут				
<i>M</i>	5,75	5,78	75,03 ¹	102,61 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,11	0,82	9,24
Через 14 сут				
<i>M</i>	5,75	5,77	22,99 ¹	76,15 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,14	0,56	6,26
Через 21 сут				
<i>M</i>	5,75	5,72	21,93 ¹	49,27 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,17	0,51	5,26
Через месяц				
<i>M</i>	5,75	5,74	7,72 ¹	22,17 ^{1,2}
$\pm m$	0,12	0,13	0,51	2,25

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 32. Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в сыворотке крови (а) и моче (б) подопытных кроликов через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после тепловой ишемии почки (ТИП)

животных превышала значение в контрольной группе в 68 раз через 2 ч после постановки опыта ($p < 0,05$), в 31 раз — в конце 1-х и 3-х послеоперационных суток ($p < 0,05$). Затем показатель постепенно снижался, но не достигал нормальных значений на всех последующих этапах эксперимента. (Получена заявка на изобретение: «Способ лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике» от 06.02.2018, входящий № 006951, регистрационный № 2018104645.)

Результаты измерения в сыворотке крови и моче кроликов уровней КИМ-1 представлены в табл. 6, 7 и на рис. 33.

Спустя 2 ч после 30-минутной ТИП в сыворотке крови подопытных животных резко (в 49 раз) увеличилась концентрация КИМ-1 — от $15,36 \pm 2,36$ до $756,32 \pm 31,25$ пг/мл ($p < 0,05$). На этом уровне значение показателя сохранялось до конца третьих послеоперационных суток, затем показатель начинал снижаться и на 7-й день составлял уже $91,41 \pm 15,08$ пг/мл. В последующие 3 нед концентрация КИМ-1 продолжала уменьшаться, но более медленно и не достигала нормальных значений к концу эксперимента. У животных, перенесших 60-минутное тепловое обескровливание почки, уровень КИМ-1 в сыворотке крови изменялся, как и при 30-минутной ТИП. Однако значения показателей на всех этапах эксперимента были достоверно больше, чем в группе с 30-минутной ТИП, в 1,3–1,6 раза.

В первые 3 сут после постановки опыта наблюдалось выраженное повышение уровня КИМ-1 в моче: в 23,5 раза у кроликов с 30-минутной ишемией почки ($p < 0,05$) и в 26,4 раза после 60-минутной ТИП. Затем значение этого биохимического маркера снижалось: сначала быстро, затем постепенно. В конце периода наблюдения (28-е сутки) у всех кроликов содержание КИМ-1 в моче было статистически значимо выше исходного: на 76 пг/мл в группе с 30-минутным обескровливанием и на 278 пг/мл в группе 60-минутной ТИП.

Таким образом, острое ишемически-реперфузионное повреждение почки во время тепловой ишемии действительно сопровождается стремительным и существенным накоплением КИМ-1 в сыворотке крови и моче. В рассматриваемых биологических жидкостях максимальные концентрации КИМ-1 наблюдаются уже через 2 ч после ТИП и поддерживаются на этом уровне в течение не менее 72 ч. Выраженность реакции прямо зависит от длительности ТИП.

Как показано в табл. 8 и на рис. 34, у кроликов, перенесших экспериментальную ТИП, в первые 24 ч опыта содержание L-FABP в моче

Таблица 6

**Концентрация молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл)
в сыворотке крови кроликов после 30- или 60-минутной экспериментальной
тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
M	15,36	15,20	756,32 ¹	999,01 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	2,41	31,25	45,52
Через 12 ч				
M	15,36	15,44	755,36 ¹	998,76 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	3,11	2,42	45,36
Через 24 ч				
M	15,36	15,33	738,31 ¹	988,16 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	2,06	26,62	37,58
Через 72 ч				
M	15,36	15,39	734,28 ¹	982,13 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	2,17	30,18	41,39
Через 7 сут				
M	15,36	15,29	91,41 ¹	144,26 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	2,63	15,08	12,28
Через 14 сут				
M	15,36	15,43	62,15 ¹	87,31 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	1,62	8,64	8,46
Через 21 сут				
M	15,36	15,31	31,22 ¹	41,18 ^{1,2}
$\pm m$	2,36	2,05	3,39	4,62
Через месяц				
M	15,36	15,41	27,45 ¹	29,18 ¹
$\pm m$	2,36	2,32	2,41	2,37

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

Таблица 7

Концентрация молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл) в моче после экспериментальной 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

Статистические показатели	Интактные животные, <i>n</i> =36	Ложнооперированные кролики, <i>n</i> =36	ТИП, 30 мин, <i>n</i> =36	ТИП, 60 мин, <i>n</i> =36
Через 2 ч				
<i>M</i>	410,61	409,12	9694,8 ¹	10898,8 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	28,32	54,28	77,08
Через 12 ч				
<i>M</i>	410,61	411,35	9694,3 ¹	10898,2 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	41,26	43,67	81,39
Через 24 ч				
<i>M</i>	410,61	407,23	9638,6 ¹	10848,3 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	32,11	61,08	67,24
Через 72 ч				
<i>M</i>	410,61	410,08	9608,2 ¹	10852,4 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	25,41	77,06	57,51
Через 7 сут				
<i>M</i>	410,61	408,25	928,6 ¹	1234,2 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	33,10	62,07	42,07
Через 14 сут				
<i>M</i>	410,61	412,41	835,31 ¹	924,61 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	28,64	54,11	54,12
Через 21 сут				
<i>M</i>	410,61	413,32	664,31 ¹	688,42 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	36,24	42,89	36,84
Через месяц				
<i>M</i>	410,61	410,28	487,22 ¹	588,23 ^{1,2}
$\pm m$	38,21	44,13	33,58	25,41

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; *n* — число наблюдений в выборке; *M* — среднеарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

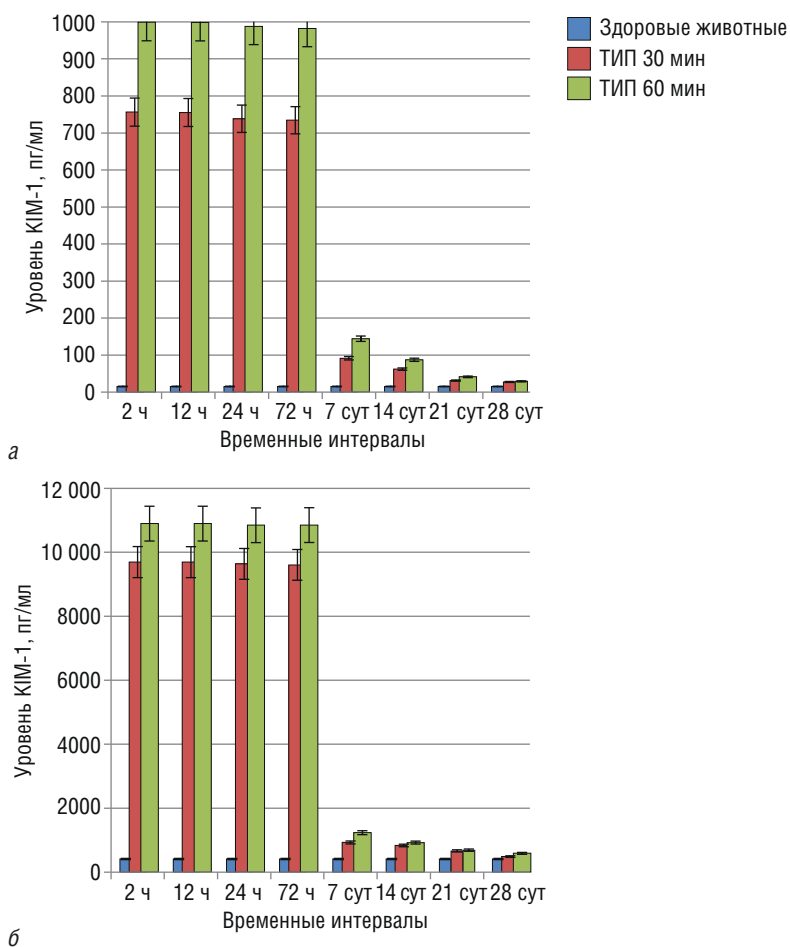


Рис. 33. Уровень молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в сыворотке крови (а) и моче (б) подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после тепловой ишемии почки (ТИП)

пикообразно увеличивается в 55–59 раз после ТИП, длившейся 30 мин, и в 75–80 раз после ТИП, продолжавшейся 60 мин ($p < 0,05$). Затем у всех животных уровень L-FABP снижается: сначала (до конца 3-х суток мониторинга) быстро, а затем постепенно, все медленнее и медленнее, оставаясь при этом статистически значимо выше фоновой величины в течение всего периода наблюдения.

Таблица 8

**Изменения уровня печеночного белка, связывающего жирные кислоты
(L-FABP, нг/мл), в моче после экспериментальной
30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Интактные животные, $n=36$	Ложнооперированные кролики, $n=36$	ТИП, 30 мин, $n=36$	ТИП, 60 мин, $n=36$
Через 2 ч				
<i>M</i>	14,58	14,59	890,12 ¹	1194,27 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,28	41,02	16,58
Спустя 12 ч				
<i>M</i>	14,58	14,56	882,49 ¹	1174,71 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,25	43,25	21,06
Через 24 ч				
<i>M</i>	14,58	14,62	820,23 ¹	1124,34 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,33	12,52	13,24
Через 72 ч				
<i>M</i>	14,58	14,54	186,09 ¹	392,28 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,26	3,26	10,28
Через 7 сут				
<i>M</i>	14,58	14,58	67,91 ¹	118,44 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,29	2,11	3,24
Через 14 сут				
<i>M</i>	14,58	14,63	47,61 ¹	68,99 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,31	1,28	1,05
Через 21 сут				
<i>M</i>	14,58	14,53	25,34 ¹	32,62 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,24	0,68	0,64
Через месяц				
<i>M</i>	14,58	14,58	21,49 ¹	24,96 ^{1,2}
$\pm m$	0,31	0,22	0,51	0,38

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от значения показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной тепловой ишемии почек; n — число наблюдений в выборке; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

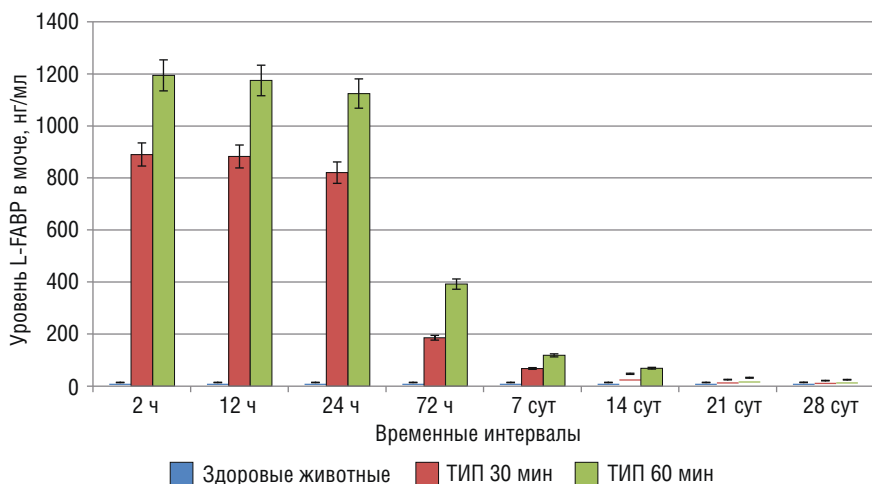


Рис. 34. Уровень белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), в моче у подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после тепловой ишемии почки (ТИП)

Резюме

Одной из преренальных причин острой гипоксически-реоксигенационной альтерации почки является окклюзия почечной артерии, выполняемая в процессе лапароскопической резекции пораженного органа. Вероятность развития синдрома ОПП возрастает по мере увеличения времени ишемии. В основе патогенеза ОПП лежит неспецифическое повреждение нефроцитов, обратимое или летальное, с увеличением проницаемости или полным разрушением биологических мембран. В первую очередь поражаются клетки эпителиального слоя проксимальных канальцев. Для эффективной коррекции возникающих расстройств необходима своевременная диагностика этих нарушений. Перспективное направление лабораторной детекции нарушений представляет определение количества или активности биомаркеров острого повреждения почки. При гипоксически-реоксигенационной альтерации о поражении *tt. proximales* и развитии связанной с этим функциональной несостоятельности гломерулярно-тубулярного аппарата свидетельствуют соответствующие изменения концентрации креатинина, цистатина С, ИЛ-18, KIM-1, NGAL, L-FABP, а также ферментов NAG, GST, ГГТП, ЛДГ. Результаты качественной и количественной детекции этих маркеров существенно расширяют и углубляют представления об этиопатогенезе нарушений, позволяют более точно оценить степень

тяжести расстройств, улучшают качество прогнозирования, обеспечивают своевременность коррекции лечебных мероприятий.

В условиях экспериментальной 30- или 60-минутной интраоперационной ТИП ранними (развивающимися в первые 2–72 ч после ТИП) биохимическими признаками острой альтерации почечной ткани являются гиперконцентрации в сыворотке крови NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1; в моче — NGAL, цистатина С и KIM-1.

Реакция креатинина на острую ишемически-реперфузионную травму почки, подвергшейся 30- или 60-минутному интраоперационному тепловому обескровливанию, проявляется позднее (не ранее чем на 3-и сутки после постановки опыта).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Вельков В.В. NGAL — «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. 2011. № 2 (38). С. 90–100.

Гарипова М.И. Инсулин-транспортирующие системы крови человека в норме и при сахарном диабете первого типа. Теоретические и прикладные аспекты : дис. ... д-ра биол. наук. Уфа, 2009. 340 с.

Иванов Н.Д. Острое повреждение почек // Медицина неотложных состояний. 2012. № 3 (42). С. 16–19.

Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили : справочное пособие. 4-е изд. Москва : МЕД-пресс-информ, 2009. 320 с.

Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине // Нефрология. 2012. Т. 16, № 1. С. 22–39.

Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) / под ред. проф. В.С. Камышникова. Москва : МЕД-пресс-информ, 2015. 720 с.

Колесников С.В., Борисов А.С. Биомаркеры острого почечного повреждения: клинические аспекты (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15, № 3. С. 184–190.

Осипова Т.В., Бухман В.М. Биомаркеры лекарственной нефротоксичности // Российский биотерапевтический журнал. 2015. Т. 14, № 3. С. 3–18.

Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Сиповский В.Г. и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера почечного повреждения у пациентов с хроническими гломерулопатиями // Нефрология. 2013. № 17 (1). С. 60–69.

Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I // Нефрология. 2014. Т. 18, № 4. С. 25–35.

Решетняк Д.В., Решетняк В.К. История становления лабораторной диагностики (лекция II) // Патогенез. 2015. Т. 13, № 2. С. 66–78.

Смирнов А.В., Шилов Е.М., Каюкова И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. 2012. Т. 16, № 1. С. 89–115.

Строков А.Г., Поз Я.Л., Попцов В.Н., Шевченко А.О., Шмерко Н.П. Цистатин С в диагностике острого повреждения почек после трансплантации сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 1. С. 17–21.

Abrahamson M., Olafsson I., Palsdottir A., Ulvsbäck M., Lundwall A., Jenson O. et al. Structure and exexpression of the human cystatin C gene // Biochem. J. 1990. Vol. 268, N 2. P. 287–294.

Arany I. When less is more: apoptosis during acute kidney injury // Kidney Int. 2008. Vol. 74. P. 261–262.

Au V., Feit J., Barasch J., Sladen R.N., Wagener G. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) distinguishes sustained from transient acute kidney injury after general surgery // Kidney Int. Rep. 2016. Vol. 1. P. 3–9.

Baxmann A.C., Ahmed M.S., Marques N.C., Menon B.V., Pereira A.B., Kirsztain G.M. et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3, N 2. P. 348–354.

Bailly V., Zhang Z., Meier W., Cate R., Sanicola N., Bonventre J.V. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277, N 42. P. 39739–39748.

Berger T., Togawa A., Duncan G.S., Elia A.J., You-Ten A., Wakeham A. et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. P. 1834–1839.

Bernard A., Vyskocil A., Mahieu P., Lauwerys R.R. Assessment of urinary retinol-binding protein as an index of proximal tubular injury // Clin. Chem. 1987. Vol. 33. P. 775–779.

Bondiou M.T., Bourbouze R., Bernard M., Percheron F., Perez-Gonzalez N., Cabezias J.A. Inhibition of A and B N-acetyl-beta-D-glucosaminidase urinary isoenzymes by urea // Clin. Chim. Acta. 1985. Vol. 149, N 1. P. 67–73.

Bong J.J., Seol M.B., Kim H.H., Han O., Back K., Baik M. The 24p3 gene is induced during involution of the mammary gland and induces apoptosis of mammary epithelial cells // Mol. Cells. 2004. Vol. 17. P. 29–34.

Bonventre J. Urine neutrophil gelatinase-associated lipokalin as a marker of acute kidney injury in critically ill children // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2008. Vol. 4, N 2. P. 78–79.

Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): A urinary biomarker and much more // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24, N 11. P. 3265–3268.

Bonventre J.V., Vaidya V.S., Schmouder R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // *Nat. Biotechnol.* 2010. Vol. 28, N 5. P. 436–440.

Bruning T., Sundberg A.G., Birner G., Lammert M., Bolt H.M., Appelkvist E.-L. et al. Glutathione transferase alpha as a marker for tubular damage after trichloroethylene exposure // *Arch. Toxicol.* 1999. Vol. 73 (4–5). P. 246–254.

Bruning T., Thier R., Mann H., Melzer H., Bröde P., Dallner G. et al. Pathological excretion patterns of urinary proteins in miners highly exposed to dinitrotoluene // *J. Occup. Environ. Med.* 2001. Vol. 43, N 7. P. 610–615.

Castaneda M.P., Swiatecka-Urban A., Mitsnefes M.M., Feuerstein D., Kaskel F., Nellis V. et al. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury // *Transplantation.* 2003. Vol. 76. P. 50–54.

Coca S.G., Yalavarthy R., Concato J., Parikh C.R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: A systematic review // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73, N 9. P. 1008–1016.

Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine from serum creatinine // *Nephron.* 1976. Vol. 6, N 1. P. 31–41.

Conti M., Moutereau S., Zater M., Lallali K., Durrbach A., Manivet Ph. et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44, N 3. P. 288–291.

Croda-Todd M.T., Soto-Montano X.J., Hernández-Cancino P.A. Adult cystatin C reference intervals determined by nephelometric immunoassay // *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40 (13–14). P. 1084–1087.

Cullen M.R., Murray P.T., Fitzgibbon M.C. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *Ann. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 49 (Pt 2). P. 190–193.

De Geus H.R., Betjes M.G., Bakker J. Biomarkers for prediction of acute kidney injury: Narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* 2012. Vol. 5, N 2. P. 102–108.

Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17, N 6. P. 1503–1520.

Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: New paths for an old shuttle // *Cancer Ther.* 2007. Vol. 5 (B). P. 463–470.

Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of kidney disease // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2008. Vol. 68. P. 89–94.

Devarajan P. NGAL in acute kidney injury: From serendipity to utility // *Am. J. Kidney. Dis.* 2008. Vol. 52. P. 395–399.

Devarajan P. The future of pediatric acute kidney injury management — biomarkers // *Semin. Nephrol.* 2008. Vol. 28, N 5. P. 493–498.

Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care // *Kidney Int.* 2010. Vol. 7, N 9. P. 755–757.

Devarajan P., Parikh C., Barasch J. Case 31-2007: A man with abdominal pain and elevated creatinine // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, N 3. P. 312.

Edelstein C.L. *Biomarkers in Kidney Disease.* Elsevier Inc., 2011.

Emeigh-Hart S.G. Assessment of renal injury in vivo // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2005. Vol. 52, N 1. P. 30–45.

Engel L.S., Taioli E., Pfeiffer R., Garcia-Closas M., Marcus P.M., Lan Q. et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: A HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 156, N 2. P. 95109.

Ferguson M.A., Vaidya V.S., Waikar S.S. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury // *Kidney Int.* 2010. Vol. 77, N 8. P. 708–714.

Filler G., Bokenkamp A., Hofmann W., Le Bricon Th., Martínez-Brú C., Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR — history, indications, and future research // *Clin. Biochem.* 2005. Vol. 38, N 1. P. 1–8.

Fjaertoft G., Foucard T., Xu S., Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: A study of the kinetics // *Acta Paediatr.* 2005. Vol. 94. P. 661–666.

Flo T.H., Smith K.D., Sato S. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron // *Nature.* 2004. Vol. 432. P. 917–921.

Flower D.R. The lipocalin protein family: Structure and function. Review article // *Biochem. J.* 1996. Vol. 318. P. 1–14 (Printed in Great Britain).

Fricke M., Wiesli P., Brändle M., Schwegler B., Schmid Ch. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C // *Kidney Int.* 2008. Vol. 63, N 5. P. 1944–1947.

Fujita H., Narita T., Morii T., Shimotomai T., Yoshioka N., Kakei M. et al. Increased urinary excretion of N-acetylglucosaminidase in subjects with impaired glucose tolerance // *Ren. Fail.* 2002. Vol. 24, N 1. P. 69–75.

Gasymov O., Abduragimov A., Glazgow B. Characterization of fluorescence of ANS-tear lipocalin complex: Evidence for multiple-binding modes // *Photochem. Photobiol.* 2007. Vol. 83, N 6. P. 1405–1414.

Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: A narrative review on current status and future challenges // *Clin. Kidney J.* 2012. Vol. 5, N 2. P. 102–108.

Goetz D.H., Holmes M.A., Borregaard N., Bluhm M.E., Raymond K.N., Strong R.K. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition // *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10. P. 1033–1043.

Grigoryev D.N., Liu M., Hassoun H.T., Cheadle Ch., Barnes K.C., Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19, N 3. P. 547–558.

Grubb A.O. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker // *Adv. Clin. Chem.* 2000. Vol. 35. P. 63–99.

Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Serum cystatin C may diagnose rather than predict acute kidney injury // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59, N 4. P. 582.

Hack C.E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29. P. 21–27.

Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Hüsing J., Göring F., Pietruck F., Jansen O. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66, N 3. P. 1115–1122.

Hewitt S.M., Dear J., Star R.A. Discovery of protein biomarkers for renal diseases // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15, N 7. P. 1677–1689.

Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 2024–2031.

Hojs R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21, N 7. P. 1855–1862.

Hojs R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* 2008. Vol. 70, N 1. P. 10–17.

Iannetti A., Pacifico F., Acquaviva R., Lavorgna A., Crescenzi E., Vascotto C. et al. The neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a NF-kappaB-regulated gene, is a survival factor for thyroid neoplastic cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, N 37. P. 14058–14063.

Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V., Wei H., Hession C.A., Sanicola M. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury // *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, N 7. P. 4135–4142.

Ichimura T., Hung Ch.Ch., Yang S.A., Stevens J.L., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1: A tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant induced renal injury // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004. Vol. 286, N 3. P. 552–563.

Ichimura T., Asseldonk E.J., Humphreys B.D., Gunaratnam L., Duffield J.S., Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118, N 5. P. 1657–1668.

Jang H.R., Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury // *Clin. Immunol.* 2009. Vol. 130, N 1. P. 41–50.

Kjeldsen L., Johnsen A.H., Sengeløv H., Borregaard N. Isolation and primary structure NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268. P. 10425–10432.

Kokkoris S., Pipili C., Grapsa E. Novel biomarkers of acute kidney injury in the general adult ICU: A review // *Renal Failure.* 2013. Vol. 35, N 4. P. 579–591.

Koyner J.L., Vaidya V.S., Bennett M.R., Ma Q., Worcester E., Akhter Sh.A. et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5, N 12. P. 2154–2165.

Kwon O., Phillips C.L., Molitoris B.A. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cell // *Am. J. Physiology. Renal Physiology.* 2002. Vol. 282, N 6. P. 1012–1019.

Larsson A., Malm J., Grubb A., Hansson L.-O. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2004. Vol. 64. P. 25–30.

Le Bricon T., Thervet E., Froissart M., Benlakehal M., Bousquet B., Legendre C. et al. Changes in plasma cystatin C after renal transplantation and acute rejection in adults // *Clin. Chem.* 1999. Vol. 45. P. 2243–2249.

Le Bricon T., Thervet E., Froissart M., Benlakehal M., Bousquet B., Legendre C. et al. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation // *Clin. Chem.* 2000. Vol. 46. P. 1206–1207.

Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 130, N 8. P. 461–470.

Levey A.S., Greene T., Beck G.J., Caggiula A.W., Kusek J.W., Hunsicker L.G. et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999. Vol. 10. P. 2426–2439.

Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.-J., Li H., Xuan H.-J. et al. Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: A prospective nested case-control study // *Biomarkers.* 2010. Vol. 15, N 4. P. 332–339.

Liangos O., Perianayagam M., Vaidya V., Han W.K., Wald R., Nighiouart H. et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 904–912.

Liangos O., Tighiouart H., Perianayagam M.C., Kolyada A., Han W.K., Wald R. et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass // *Biomarkers.* 2009. Vol. 14, N 6. P. 423–431.

Lim R., Ahmed N., Borregaard N., Riley C., Wafai R., Thompson E.W. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) an early-screening biomarker for ovarian cancer: NGAL is associated with epidermal growth factor-induced epithelio-mesenchymal transition // *Int. J. Cancer.* 2007. Vol. 120, N 11. P. 2426–2434.

Ma Q., Devarajan P. Induction of proapoptotic Daxx following ischemic acute kidney injury // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. P. 310–318.

Maatman R.G., van de Westerlo E.M., van Kuppevelt T.H., Veerkamp J.H. Molecular identification of the liver- and heart-type fatty acid-binding protein in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction // *Biochem. J.* 1992. Vol. 288, N 1. P. 285–290.

Martensson J.B., Rovcanin K.S. Vujovic novel biomarkers of acute kidney injury and failure: Clinical applicability // *British Journal of Anaesthesia.* 2012. Vol. 109, N 6. P. 843–850.

Medic B. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: The possibilities and limitations // *Curr. Med. Chem.* 2016. Vol. 23. P. 1981–1997.

Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J. et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2534–2543.

Mishra J., Mori K., Ma Q., Kelly C., Yang J., Mitsnefes M. et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 3073–3082.

Mishra J., Dent C., Tarabishi R., Mitsnefes M., Ma Q., Kelly C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1231–1238.

Mishra J., Ma Q., Kelly C., Mitsnefes M., Mori K., Barasch J. et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation // *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21. P. 856–863.

Moniaux N., Chakraborty S., Yalniz M., Gonzalez J., Shostrom V.K., Standop J. et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 98, N 9. P. 1540–1547.

Mori K., Lee H.T., Rapoport D., Drexler I.R., Foster K., Yang J. et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia–ischemia–reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115. P. 610–621.

Murray P., Devarajan P., Levey A., Eckardt K.U., Bonventre J.V., Lombardi R. et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 864–868.

Nielsen B.S., Borregaard N., Bundgaard J.R., Timshel S., Sehested M., Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases // *Gut.* 1996. Vol. 38. P. 414–420.

Nilsen-Hamilton M., Liu Q., Ryon J., Bendickson L., Chang Q. Tissue involution and the acute phase response // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 995. P. 94–108.

Noto A., Cibecchini F., Fanos V., Mussap M. NGAL and metabolomics: The single biomarker to reveal the metabolome alterations in kidney injury // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 61. P. 20–32.

Ohlsson S., Wieslander J., Segelmark M. Increased circulating levels of proteinase 3 in patients with anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies-associated systemic vasculitis in remission // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. Vol. 131. P. 528–535.

Park H., Hwang J., Kang A. Urinary N-acetyl- β -D glucosaminidase as a surrogate marker for renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: 1 year prospective cohort study // *BMC Nephrol.* 2012. Vol. 13. P. 93.

Pennemans V., Rigo J.M., Faes C., Reynders C. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013. Vol. 51. P. 1795–1802.

Price R. The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity // *Clin. Nephrol.* 1992. Vol. 38. P. 14–19.

Ravagnan L., Roumier T., Kroemer G. Mitochondria, the killer organelles and their weapons // *J. Cell. Physiol.* 2002. Vol. 192. P. 131–137.

Risch L., Herklotz R., Blumberg A., Huber A.R. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients // *Clin. Chem.* 2001. Vol. 47, N 11. P. 2055–2059.

Rnold P.E., Vanputten V.J., Lumlerygul D., Burke T.J., Schrier R.W. Adenine nucleotide metabolism and mitochondrial Ca^{2+} transport following renal ischemia // *Am. J. Physiol.* 1986. Vol. 250. P. 357–363.

Ruegg C.E., Mandel U. Differential effects of anoxia or mitochondrial inhibitors in renal proximal straight (PST) and convoluted (PCT) tubules // *Kidney Mt.* 1990. Vol. 37. P. 529.

Rumb B.F., Berezsky L.K., Collan Y., Kahng M.W., Mergner W.J. Recent studies on the pathophysiology of ischemic cell injury // *Beitr. Pathol.* 1967. Vol. 158. P. 363–388.

Ryon J., Bendickson L., Nilsen-Hamilton M. High expression in involuting reproductive tissues of uterocalin/24p3, a lipocalin and acute phase protein // *Biochem. J.* 2002. Vol. 367. P. 271–277.

Santos C., Marcelino P., Carvalho T., Coelho J., Bispo M., Morao L. et al. The value of tubular enzymes for early detection of acute kidney injury after liver transplantation: An observational study // *Transplant. Proc.* 2010. Vol. 42, N 9. P. 3639–3643.

Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A., Li J.-Yi., Paragas N., Nicholas Nh. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2006. Vol. 15. P. 442–449.

Schmidt-Ott K.M., Mori K., Li J.Y., Kalandadze A., Cohen D.J., Devarajan P. et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 407–413.

Schmidt-Ott K.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury — where do we stand today? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 762–764.

Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents // *Pediatr. Clin. North Am.* 1987. Vol. 34. P. 571–590.

Skerra A. Alternative non-antibody scaffolds for molecular recognition // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007. Vol. 18, N 4. P. 295–304.

Sjostrom J., Tidman M., Jones I. Determination of the production rate and nonrenal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005. Vol. 65, N 2. P. 111–124.

Sporn M.B., Roberts A.B., Goodman W.S. *The Retinoids*. New York : Academic Press, 1984. Vol. 2. P. 41–88.

Srichai M.B., Hao C., Davis L., Golovin A., Zhao M., Moeckel G. et al. Apoptosis of the thick ascending limb results in acute kidney injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 1538–1546.

Stevens L.A., Zhang Y., Schmid C.H. Evaluating the performance of equations for estimating glomerular filtration rate // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21. P. 797–807.

Strausberg R.L., Feingold E.A., Grouse L.H., Derge J.G., Klausner R.D., Collins F.S. et al. Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 99, N 26. P. 16899–16903.

Stoesz S.P., Friedl A., Haag J.D., Lindstrom M.J., Clark G.M., Gould M.N. Heterogeneous expression of the lipocalin NGAL in primary breast cancers // *Int. J. Cancer*. 1998. Vol. 79, N 6. P. 565–572.

Suchnio B.E., Chandry I.H., Clemens M.G., Baue A. Accelerated functional recovery of isolated rat kidney with ATP-MgCl₂ after warm ischemia // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 247. P. 1047–1053.

Szjártó A. Free radicals and hepatic ischemia-reperfusion // *Orv. Hetil.* 2015. Vol. 156, N 47. P. 1904–1907.

Tangri N., Alam A., Giannetti N., de Edwardes M., Cantarovich M. Predicting glomerular filtration rate in heart transplant recipients using serum creatinine-based equations with cimetidine // *J. Heart Lung Transpl.* 2008. Vol. 27, N 8. P. 905–909.

Tesch G.H. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective // *Nephrology (Carlton)*. 2010. Vol. 15, N 6. P. 609–616.

Thongprayoon C., Cheungpasitporn W., Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients // *J. Thorac. Dis.* 2016. Vol. 8. P. E305–E311.

Tominaga M., Fujiyama K., Hoshino T., Tanaka Y., Honda M., Mokuda O. et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the patients with hyperthyroidism // *Horm. Metab. Res.* 1989. Vol. 21, N 8. P. 438–440.

Tsigou E., Psallida V., Demponeras C. Role of new biomarkers: Functional and structural damage // *Crit. Care Res. Pract.* 2013. Vol. 20, N 13. P. 361–378.

Urbschat A., Obermüller N., Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury // *Biomarkers*. 2011. Vol. 16. P. 22–30.

Utenthal L.O. NGAL: A marker molecule for the distressed kidney? // *Clinical Laboratory international*. 2005. Vol. 29. P. 39–41.

Vaidya V.S., Waikar S.S., Ferguson M.A., Collings F.B., Sunderland K., Gioules C. et al. Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans // *Clin. Transl. Sci.* 2008. Vol. 1, N 3. P. 200–208.

Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J.M., Sladen R.N. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology*. 2006. Vol. 105, N 3. P. 485–491.

Wagener G., Minhaz M., Mattis F.A., Kim M., Emond J.C., Lee H.Th. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, N 5. P. 1717–1723.

Wang Y., Lam K.S., Kraegen E.W., Sweeney G., Zhang J., Tso A.W.K. et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53, N 1. P. 34–41.

Warning S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury // *Clin. Toxicol.* 2011. Vol. 49, N 8. P. 720–728.

Wegiel B., Jiborn T., Abrahamson M., Helczynski L., Otterbein L., Persson J.L. et al. Cystatin C is down regulated in prostate cancer and modulates invasion of prostate cancer cells via MAPK/Erk and androgen receptor pathways // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, N 11. P. e7953.

Whiting P.H., Brown P.A. The relationship between enzymuria and kidney enzyme activities in experimental gentamicin nephrotoxicity // *Ren. Fail.* 1996. Vol. 18, N 6. P. 899–909.

Yan Q.W., Yang Q., Mody N., Hsu Ch.-H., Xu Zh., Houstis N.E. et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance // *Diabetes.* 2007. Vol. 56, N 10. P. 2533–2540.

Yang J., Bielenberg D.R., Rodig S.J., Doiron R., Clifton M.C., Kung A.L. et al. Lipocalin 2 promotes breast cancer progression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, N 10. P. 3913–3918.

Zhang J., Wu Y., Zhang Y., Leroith D., Bernlohr D.A., Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages // *Mol. Endocrinol.* 2008. Vol. 22, N 6. P. 1416–1426.

Zhang X.F., Zhang Y., Zhang X.H., Zhou S.-M., Yang G.-G., Wang Ou.-Ch. et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in primary rectal cancer // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 134.

Zhang Z., Lu B., Sheng X., Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59, N 4. P. 590–592.

МЕТОДЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОЧКАХ

Интраоперационное обескровливание ренальной паренхимы в процессе резецирования пораженного фрагмента почки, с одной стороны, часто необходимо для успеха вмешательства, с другой — является потенциальной причиной ишемически-реперфузионной альтерации функционирующих нефроцитов, препятствующей благополучному восстановлению почечных функций в послеоперационном периоде, а также ОПП и/или хронической болезни почек. По этой причине исследования по разработке методов защиты ренальной ткани во время резекции пораженного фрагмента почки актуальны и в настоящее время (Кирпатовский В.И. и др., 2004; Попов С.В. и др., 2011).

Выделяют два направления научных изысканий. Первое из них связано с техническими особенностями хирургического вмешательства: усовершенствование уже существующих и разработка новых методик, позволяющих сохранить морфологически и функционально неповрежденную почечную ткань в максимально возможном объеме за счет сокращения времени интраоперационного обескровливания. Задача второго направления состоит в поиске способов фармакологической профилактики и коррекции вероятных и/или состоявшихся ишемически-реперфузионных нарушений структуры и функции ренальной паренхимы (Куртов А.И. и др., 1983; Димитриади С.Н. и др., 2014).

5.1. ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ УМЕНЬШЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ОБЕСКРОВЛИВАНИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ

Сокращение длительности тепловой ишемии как средство предупреждения постоперационной функциональной несостоятельности нефрона представляет одну из первостепенных задач хирургии рака почки (Кит О.И., Димитриади С.Н., 2013; Пролетов Я.Ю. и др., 2013),

что определяет актуальность, закономерность, необходимость и обоснованность научных исследований в рамках концепции «нулевой ишемии» (*zero ischemia*), цель которых состоит в предотвращении кровопотери, вовсе не прибегая к интраоперационной окклюзии почечной артерии либо используя ТИП минимально короткое время (Мосоян М.С. и др., 2013). В настоящем разделе проанализированы и систематизированы литературные данные о методиках органосохраняющих операций, позволяющих ограничить или предотвратить кислородную депривацию сберегаемой части ренальной ткани при хирургическом лечении больших раком почки.

Одна из технологий «нулевой ишемии» получила название беззажимной. В таких случаях удаление опухолевого узла при помощи лапароскопического метода не предусматривает пережатия почечной артерии и производится в условиях нормального артериального давления, что исключает вероятность гипоксической альтерации структурно-функциональных единиц почки. Негативным следствием применения «беззажимного» метода является значительная не вполне контролируемая потеря крови из пересеченных в зоне резекции сосудов (Novak R. et al., 2012). Так, по данным В. Guillonneau и соавт. (2003), объем интраоперационной кровопотери в процессе ЛРП с «нулевой ишемией» составляет 569–708,3 мл, а в условиях теплового обескровливания — не более 281 мл. При этом в первом случае вмешательство продолжается $121,5 \pm 37$ мин, а во втором — $179,1 \pm 86$ мин. Таким образом, область применения «нулевой ишемии» ограничивается экзофитно растущими опухолями малых размеров.

Перспективным вариантом «нулевой ишемии» считают селективную паренхиматозную ишемию, когда вместо пережатия почечной артерии избирательно сдавливают ткань оперируемого органа и обескровливают только сегмент, пораженный опухолью. Литературные сведения об этом способе профилактики кровопотери при ЛРП фрагментарны и малочисленны, хотя практически каждый хирург, проводя ЛРП, часто использует данный технический прием (Мосоян М.С., 2014; Мосоян М.С. и др., 2014). Лишь в отдельных публикациях авторы сообщают об успешном иссечении новообразования в условиях регионарного обескровливания паренхимы почки, выполненного с помощью зажимов DeBakey, Reniclamp, Simon (Aesculap) (Denardi F. et al., 2005; Khedis M. et al., 2007; Rodríguez-Covarrubias F. et al., 2007; Simon J. et al., 2009; Ко Y.H. et al., 2010). По данным М.С. Мосояна и соавт. (2013, 2014), метод избирательной ишемии позволяет не только достоверно уменьшить объем интраоперационной кровопотери, но

и получить лучшие функциональные результаты непосредственно после резекции и спустя год после операции по сравнению с больными, перенесшими тотальное обескровливание. Методика селективного лимита кровоснабжения паренхимы не предусматривает выполнения небезопасных манипуляций в воротах почки. Другими ее преимуществами являются относительная простота и высокая воспроизводимость. Регионарная ишемия может применяться при резецировании в так называемом открытом варианте, а также при мануально- или робот-ассистированном лапароскопическом доступе и особенно полезна при опухолевом росте в единственной почке (Мосоян М.С., 2014; Мосоян М.С. и др., 2014).

Избирательное микросечение сосудов почек с суперселективным зажатием третичных артериальных ветвей и расположенных выше, питающих опухоль, относится к наиболее сложным способам прекращения перфузии в подлежащей удалению части ренальной ткани. Для его выполнения оперирующий хирург должен обладать значительным мастерством и быть уверен в исходе операции. Оптимальным вариантом нефрон-щадящего вмешательства в таких случаях становится робот-ассистированная ЛРП (Gill I.S. et al., 2011; Simone G. et al., 2011).

A.L.C. Abreu и соавт. (2011), I.S. Gill и соавт. (2012), K.Ng. Casey и соавт. сообщили о своем опыте применения суперселективной деваскуляризации опухоли посредством анатомической микродиссекции третичных ветвей и ветвей, расположенных выше почечной артерии, в условиях мануально-ассистированной и роботической ЛРП. Размер опухоли варьировал от 2,6 до 6,4 см при средней сумме баллов по шкале R.E.N.A.L.¹ 8–10. Вмешательство продолжалось 222 (150–330) мин, интраоперационные осложнения отсутствовали, объем кровопотери в среднем был равен 206 (от 100 до 500) мл. Пациенты пребывали в стационаре в среднем в течение 4 (3–6) дней. В конце четвертого месяца наблюдения уровень сывороточного креатинина повысился на 18% против исходного, СКФ уменьшилась на 13%, функция парной почки снизилась на 10% (по данным радионуклидной диагностики). Авторы заключили, что избирательная диссекция питающих опухоль ветвей почечной артерии при ЛРП вместо тотальной тепловой ишемии

¹ R.E.N.A.L. — от англ. Radius (maximum diameter), Exophytic/endophytic tumor location, Nearness to the renal collecting system or renal sinus, Anterior or posterior location, Location relative to the renal poles) — шкала для оценки сложности хирургического вмешательства.

существенно снижает вероятность и выраженность нарушений функций нефрона после лечения (Gill I.S. et al., 2011; Simone G. et al., 2011; Casey K.Ng. et al., 2012).

Суперселективная эмболизация артерий, питающих опухоль, в органосохраняющей хирургии рака почки составляет альтернативу тотальной тепловой ишемии в случаях полюсности опухолевого роста и/или наличия артериального ствола, кровоснабжающего пораженный участок паренхимы (Аляев Ю.Г. и др., 2016). Данный метод позволяет не допустить гипоксического повреждения интактных тканей оперируемой почки и существенно уменьшить объем кровопотери (Gallucci M., et al., 2007; Li C.C. et al., 2007), оптимизировать визуальное определение границы резецирования (Munro N.P. et al., 2003; Allaf M.E. et al., 2004), сохранить достаточную функциональную активность нефрона (Gill I.S. et al., 2011; Simone G. et al., 2011; Cadeddu J.A., 2012).

Одним из способов уменьшения потери крови при резекции почки является управляемая гипотония, широко применяемая в нейро- и кардиохирургической практике, торакальной хирургии, терапии артериальной гипертензии различной этиологии и др.

В основе методики лежат фармакологическое снижение тонуса сосудистой стенки, вазодилатация и увеличение емкости кровяного русла, что при неизменном объеме циркулирующей крови приводит к артериальной гипотензии, уменьшению кровенаполнения органов и тканей и резко ограничивает вероятность массивных кровопотерь. Обязательные условия процедуры — понижение систолического артериального давления не более чем на 20–25% дооперационного уровня и непродолжительный период гипотензии. Возможным негативным последствием становится гипоксически опосредованное расстройство функций ишемизированных структур, в том числе нарушение фильтрации и реабсорбции со стороны ренальной паренхимы (Мосоян М.С., 2014; Мосоян М.С. и др., 2014).

Эффективность и безопасность управляемой гипотонии при органосохраняющих хирургических вмешательствах на почках изучали I.S. Gill и соавт. (2011). Авторы проанализировали результаты двенадцати лапароскопических и трех робот-ассистированных резекций почки без пережатия почечной артерии, но с медикаментозной артериальной гипотензией, длившейся 1–5 мин. Иссечению подлежали новообразования размером 1–4 см, общее время операции составило в среднем 180 мин, объем кровопотери равнялся 150 мл. Количество сывороточного креатинина до и после вмешательства составило 0,90 и 0,95 мг/дл, СКФ равнялась 75,3 и 72,9 мл/мин соответственно (Gill I.S. et al.,

2012). Аналогичные результаты получили С.К. Ng и соавт. (2012), R. Papalia и соавт. (2012), Е.Ю. Белкой и соавт. (2014).

По мнению I.S. Gill и соавт., P. Shao и соавт., O. Ukimura и соавт., при мануально- и робот-ассистированной ЛРП управляемую артериальную гипотензию целесообразно сочетать с избирательной микродиссекцией артериальных сосудов, питающих опухоль (Shao P. et al., 2011; Gill I.S. et al., 2011, 2012; Simone G. et al., 2011; Ukimura O. et al., 2012).

В целом все авторы отмечают, что контролируемая гипотония при «беззажимном» резецировании опухоли позволяет, во-первых, минимизировать потерю крови, во-вторых, сохранить функциональное состояние ренальной ткани, в-третьих, уменьшить необходимость в послеоперационном переливании крови (Белка Е.Ю. и др., 2014; Ng С.К. et al., 2012).

О.И. Кит и С.Н. Димитриади в 2013 г. опубликовали сообщение о модифицированной ими методике ЛРП, предназначенной для ситуаций, когда при резецировании участка почки вскрывают полостную ЧЛС. Методика исключает отдельное ушивание возникших дефектов ЧЛС, которое обязательно для традиционной схемы ЛРП в таких случаях и, как следствие, увеличивает время тотального обескровливания оперируемого органа. Вместо этого на паренхиму накладывают гемостатические швы с помощью техники «скользящих клипс» без применения каких-либо дополнительных гемостатических материалов. В результате уменьшается длительность ТИП и ограничивается послеоперационное нарушение почечной функции при сложных резекциях с суммой баллов до 10 по шкале R.E.N.A.L. Таким образом, данная методика существенно расширяет показания к лапароскопическому иссечению новообразований ренальной паренхимы (Кит О.И., Димитриади С.Н., 2013). При резекции почки, выполняемой с пережатием почечной артерии, для повышения устойчивости органа к повреждающему действию гипоксии применяют и локальную гипотермию. Технология, основанная на уменьшении потребности клеток в кислороде в условиях низких температур, получила название холодной ишемии и заключается в перфузии охлажденных растворов через сосудистое русло почки или обкладывании ее льдом (Матвеев В.Б., 2005; Суконко О.Г. и др., 2006; Переверзев А.С. и др., 2009; Белов Ю.В., Комаров Р.Н., 2010).

О.Г. Суконко и соавт. в 2006 г. представили сообщение о применении метода холодной ишемии при открытой резекции единственной почки по поводу светлоклеточного ПКР. Новообразование располагалось в среднем сегменте правой почки (7,4×4,8×5,3 см). В качестве перфузата внутривенных сосудов использовали раствор EuroCollins,

температура которого была равна 5 °С. Длительность ишемии — 120 мин. В первые сутки постоперационного периода в сыворотке крови уровень креатинина составил 244 мкмоль/л, мочевины — 10 ммоль/л. Диурез не нарушен. В дальнейшем наблюдалась благоприятная динамика показателей без признаков рецидивов и метастазирования (Суконко О.Г. и др., 2006).

А. Volpe и соавт. в 2015 г. провели метаанализ более 90 публикаций, посвященных результатам ретроспективных нерандомизированных обсервационных исследований состояния почечной функции после теплового и холодового интраоперационного обескровливания, выполненных в 2005–2014 гг. Авторы отмечают, что благодаря локальной гипотермии можно существенно увеличить время пережатия почечной артерии без ущерба для постишемической функциональной активности нефроцитов-эффекторов, и рекомендуют использовать данную технологию в случаях, когда уровень сложности вмешательства не позволяет ограничиться 30-минутным обескровливанием (Volpe A. et al., 2015). К аналогичному заключению пришли F. Becker и соавт., выполнившие в 2009 г. ретроспективный обзор научных сообщений по данной тематике, содержащихся в базе данных Medline.

Экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией является операцией выбора в случаях, когда затруднительно или практически невозможно иссечение опухоли *in situ* и необходимо максимально сохранить функционирующую паренхиму. Например, при множественном опухолевом росте, эндофитных и центрально локализованных крупных разрастаниях, поражениях единственной или единственно функционирующей почки и др. (Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Борисенков М.Б. и др., 2013; Попов С.В., Зайцев Э.В., Петрова Ю.А. и др., 2013; Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В. и др., 2013; Шадеркина В.А., 2015). В ходе операции пересекают почечные сосуды, почку размещают в емкости с ледяной крошкой, затем перфузируют орган *ex vivo* кардиopleгическим раствором температуры не выше 5 °С. После удаления фрагмента восстанавливают (при необходимости) целостность ЧЛС и размещают почку в подвздошной ямке, обеспечив в ней адекватный кровоток. Корректному визуальному контролю манипуляций способствуют предварительное промывание органа охлажденным раствором, использование хирургического микроскопа и других оптических устройств. Преимущество методики заключается в отсутствии жестких временных ограничений, что позволяет выполнять резекции любой степени сложности (Микич Дж.Г.Д., 2007; Комяков Б.К. и др., 2013).

Иссечение новообразований почки *ex vivo* отличается значительной трудоемкостью, сопровождается повышенной вероятностью внутрисосудистых осложнений и кровотечений, развитием некроза мочеточника (Комяков Б.К. и др., 2014). Несмотря на это, применение при соответствующих показаниях данного метода органосохраняющей хирургии обосновано, но для его реализации необходимы соответствующие технические возможности и высококвалифицированный персонал (Микич Дж.Г.Д., 2007; Комяков Б.К. и др., 2013).

В последние годы активно разрабатываются новые методики ЛРП без ишемии. К ним относятся методики с использованием лазера, микроволнового коагулятора, радиочастотной термоабляции, бесшовного восстановления целостности паренхимы почки, медикаментозной управляемой гипотензии и др. (Павлов А.Ю. и др., 2011; Шевцов И.В. и др., 2015; Gettman M.T. et al., 2001; Guillonneau B. et al., 2003; Jacomides L. et al., 2003; Bhayani S.B. et al., 2004; Terai A. et al., 2004; Moinzadeh A. et al., 2005; Gallucci M. et al., 2007; Zeltser I.S. et al., 2008; Casey K.Ng. et al., 2012).

Резюме

Современная хирургия располагает инновационными методами, позволяющими выполнить резекцию почки без ее теплового обескровливания. Среди них так называемая беззажимная технология, которая может применяться в условиях управляемой гипотонии; селективная паренхиматозная ишемия, при которой обескровливают только часть почки, пораженную опухолью; а также суперселективная эмболизация артерий, питающих злокачественное новообразование. Предложены методики органосохраняющих операций с использованием лазера, микроволнового коагулятора, радиочастотной термоабляции и др.

Однако в рутинной практике по-прежнему применяют ТИП, поэтому поиск новых и оптимизация уже известных способов сокращения продолжительности интраоперационного обескровливания при хирургическом лечении ПКР не теряют своей актуальности и являются одними из наиболее перспективных направлений улучшения результатов органосохраняющей хирургии рака почки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Аляев Ю.Г., Сорокин Н.И., Кондрашин С.А., Шпоть Е.В., Сирота Е.С. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, перед резекцией почки // Вестник урологии. 2016. № 2. С. 13–28.

Белка Е.Ю., Присяжнюк В.Ф., Лесной И.И., Климчук Л.В., Сидоренко К.Д., Медведев А.В. Управляемая уропидилом гипотония: перспективы применения в онкоурологии // Клиническая онкология. 2014. № 2 (14). С. 1418.

Белов Ю.В., Комаров Р.Н. Руководство по хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты. Москва, 2010. 466 с.

Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2014. № 2. С. 16–21.

Кирпатовский В.И., Казаченко А.В., Яненко Э.К. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации // Урология. 2004. № 2. С. 72–75.

Кит О.И., Димитриади С.Н. Оценка клинической эффективности модифицированной методики лапароскопической резекции почки // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 2. С. 300–301.

Комяков Б.К., Шломин В.В., Гулиев Б.Г., Замятнин С.А., Товстуха Д.В., Нечаев И.И. Резекция почки по поводу рака в условиях ее длительной холодовой ишемии // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, № 2. С. 302–304.

Комяков Б.К., Замятнин С.А., Новиков А.И., Курков А.С., Попов С.В., Товстуха Д.В. и др. Экстракорпоральная резекция почки по поводу опухоли // Урология. 2013. № 4. С. 60–63.

Комяков Б.К., Шломин В.В., Гулиев Б.Г., Замятнин С.А., Гончар И.С., Товстуха Д.В. Резекция опухоли почки *in situ* в условиях ее длительной ишемии // Онкоурология. 2014. № 2. С. 22–25.

Куртов А.И., Виноградов В.М., Фролов С.Ф. Применение гутимины для профилактики последствий ишемии при травме почки // VI Пленум Всесоюзного общества урологов: тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 1983. С. 41.

Матвеев В.Б., Перлин Д.В., Фигурин К.М., Волкова М.И. Органосохраняющее лечение рака почки // Практическая онкология. 2005. № 3. С. 162–166.

Микич Дж.Г.Д. Почечно-клеточный рак: экстракорпоральная резекция почки с последующей аутотрансплантацией при локализованной форме заболевания // Онкоурология. 2007. № 3. С. 16–18.

Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Есаян А.М., Ильин Д.М., Корза С.В. Резекция почки в условиях регионарной ишемии как средство обеспечения высокой онкологической выживаемости и низкого риска развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с раком почки // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т. 8, № 2. С. 42–47.

Мосоян М.С. Сравнительная характеристика результатов открытой, лапароскопической и робот-ассистированной нефрэктомии при раке почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 4.

Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю., Есяян А.М., Ильин Д.М. Селективная ишемия почечной паренхимы как альтернатива традиционному пережатию сосудистой ножки при резекции почки // Вестник урологии. 2014. № 3. С. 3–11.

Павлов А.Ю., Клименко А.А., Момджан Б.К. Применение радиочастотной абляции при раке почки // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2011. № 11. С. 82–89.

Переверзев А.С., Шукин Д.В., Щербак А.Ю. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2009. № 2. С. 22–30.

Попов С.В., Новиков А.И., Скрябин О.Н., Новиков А.И., Зайцев Э.В. Эндовидеохирургическое лечение больных с опухолями почек. Санкт-Петербург : СПбМАПО, 2011. 224 с.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г. Первый опыт выполнения лапароскопических однопортовых (less) нефрэктомий // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. Санкт-Петербург, 2011. С. 183.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г. Гемостаз при эндовидеохирургических, органосохраняющих вмешательствах по поводу опухолей почек // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. Санкт-Петербург, 2011. С. 185.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г. Безопасное время тепловой ишемии при выполнении эндовидеохирургических, органосохраняющих вмешательств на почке // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры урологии и андрологии СПбМАПО. Санкт-Петербург, 2011. С. 188.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г. Методы гемостаза при лапароскопических резекциях почек // Международная научно-практическая конференция, посвященная 20-летию Федерального государственного учреждения здравоохранения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Санкт-Петербург, 2011. С. 164.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г. Проблема тепловой ишемии почки при выполнении органосберегающих операций // Международная научно-практическая конференция, посвященная 20-летию Федерального государственного учреждения здравоохранения «Всероссийский центр

экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России. Санкт-Петербург, 2011. С. 165.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Орлов И.Н., Гусейнов Р.Г. Опыт применения однопортовых платформ при выполнении нефрэктомий (less) // Материалы сборника тезисов VI конгресса Российского общества онкоурологов. Москва, 2011. С. 237.

Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В. Методы гемостаза при эндовидеохирургических, органосохраняющих вмешательствах по поводу почечно-клеточного рака // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: X Всероссийская научно-практическая конференция. Санкт-Петербург, 2011. С. 398.

Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В. Первый опыт выполнения лапароскопических однопортовых вмешательств (less) у пациентов с заболеваниями почек // Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: X Всероссийская научно-практическая конференция. Санкт-Петербург, 2011. С. 399.

Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Борисенков М.Б., Новиков А.И., Скрябин О.Н., Орлов И.Н. и др. Сравнительная оценка выживаемости пациентов с раком почки после эндовидеохирургической радикальной нефрэктомии и резекции почки // Онкоурология. 2013. № 2. С. 21–25.

Попов С.В., Зайцев Э.В., Петрова Ю.А., Гусейнов Р.Г., Топузов Т.М. Оценка различных методов гемостаза при выполнении лапароскопической резекции почки // Урология. 2013. № 3. С. 61–67.

Попов С.В., Новиков А.И., Зайцев Э.В., Гусейнов Р.Г., Топузов Т.М. Опыт выполнения монопортовых лапароскопических операций в лечении заболеваний почек // Урология. 2013. № 1. С. 74–81.

Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Сиповский В.Г. и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера почечного повреждения у пациентов с хроническими гломерулопатиями // Нефрология. 2013. Т. 17, № 1. С. 60–69.

Суконко О.Г., Пилотович В.С., Кушниренко П.С., Ролевич А.И., Жегалик А.Г., Юшко Д.Е. Резекция единственной почки с изолированной перфузией охлажденным раствором EuroCollins // Онкоурология. 2006. № 1. С. 57–60.

Шадеркина В.А. Актуальные тенденции и передовые достижения урологии // Эффективная фармакотерапия. Нефрология и урология. 2015. № 5 (49).

Шевцов И.В., Школьник М.И., Прохоров Д.Г., Лисицын И.Ю. Радиочастотная термоабляция при лапароскопической резекции почки // Урологические ведомости. 2015. Т. 5, № 1. С. 33.

Allaf M.E., Bhayani S.B., Rogers C., Varkarakis I., Lenk R.E., Inagaki T. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Evaluation of long-term oncological outcome // *J. Urol.* 2004. Vol. 172, N 3. P. 871–873.

Abreu A.L.C., Gill I.S., Desai M.M. Zero-ischaemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours // *BJU Int.* 2011. Vol. 108. P. 948–954.

Becker F., van Poppel H., Hakenberg O.W., Stief Ch., Gill I., Guazzoni G. et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2009. Vol. 56. P. 625–635.

Bermudez H., Guillonneau B., Gupta R., Rosa J.A., Cathelineau X., Fro-mont G. et al. Initial experience in laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor with clamping of renal vessels // *J. Endourol.* 2003. Vol. 17, N 6. P. 373–378.

Bhayani S.B., Rha K.H., Pinto P.A., Ong A.M., Allsf M.E., Nrock B.J. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Effect of warm ischemia on serum creatinine // *J. Urol.* 2004. Vol. 172. P. 1264–1266.

Cadeddu J.A. Zero-ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: Long-term results of a single-centre experience // *J. Urol.* 2012. Vol. 187, N 4. P. 1226.

Casey K.Ng., Gill I.S., Mukul B.P., Hung A.J., Berger A.K., de Castro Abreu A.L. et al. Anatomic areal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61, N 1. P. 67–74.

Denardi F., Borges G.M., Siva Jr. W., Stopiglia R.M., Ferreira U., Billis A. et al. Nephron-sparing surgery for renal tumors using elective parenchymal clamping // *BJU Int.* 2005. Vol. 96. P. 1036–1039.

Gallucci M., Guaglianone S., Carpanese L., Papalia R., Simane G. et al. Superselective embolization as first step of laparoscopic partial nephrectomy // *Urology.* 2007. Vol. 69, N 4. P. 642–645.

Gettman M.T., Bishoff J.T., Su L.M., Chan D., Kavoussi L., Jarrett Th.W. et al. Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy initial experience with the radiofrequency coagulation-assisted technique // *Urology.* 2001. Vol. 58, N 1. P. 8–11.

Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M., Berger A., Ukimura O., Pati M.B. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: Novel laparoscopic and robotic technique // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59, N 1. P. 128–134.

Gill I.S., Patil M.B., Abreu A.L., Ng C., Cai J., Berger A. et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: A novel approach // *J. Urol.* 2012. Vol. 187, N 3. P. 807–814.

Jacomides L., Ogan K., Watumull L., Cadeddu J.A. Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy // *J. Urol.* 2003. Vol. 169, N 1. P. 49–53.

Khedis M., Bellec L., Leobon B., Thoulouzan M., Labarthe P., Nohra J. et al. Partial nephrectomy by selective renal parenchymal clamping using a new clamp // *Prog. Urol.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 41–44.

Ko Y.H., Choi H., Kang S.G., Park H.S., Cheon J., Lee J.Gu. et al. Efficacy of parenchymal compression in open partial nephrectomies: A comparison with conventional vascular clamping // *Korean J. Urol.* 2010. Vol. 51, N 1. P. 8–14.

Li C.C., Chou Y.H., Wu W.J., Shin M.-Ch., Juan Yu.-Sh., Shen J.-T. et al. Laparoscopic partial nephrectomy: The effect of preoperative tumor embolization // *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2007. Vol. 23, N 12. P. 624–630.

Moinzadeh A., Gill I.S., Rubenstein M., Fletcher M.S., Thomas P.J. Potassium-titanyl-phosphate laser laparoscopic partial nephrectomy without hilar clamping in the survival calf model // *J. Urol.* 2005. Vol. 174, N 3. P. 1110–1114.

Munro N.P., Woodhams S., Nawrocki J.D. et al. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma // *BJU Int.* 2003. Vol. 92. P. 240–244.

Ng C.K., Gill I.S., Patil M.B., Hung A.J., Berger A.K., de Castro Abreu A.L. et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61, N 1. P. 67–74.

Novak R., Mulligan D., Abaza R. Robotic partial nephrectomy without renal ischemia // *J. Urol.* 2012. Vol. 79, N 6. P. 1296–1301.

Rodríguez-Covarrubias F., Gabilondo B., Borgen J.L., Gabilondo F. Partial nephrectomy for renal tumors using selective parenchymal clamping // *Int. Urol. Nephrol.* 2007. Vol. 39, N 1. P. 43–46.

Shao P., Qin C., Yin C., Lv Q., Zhang W., Xu Zh. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: Technique and clinical outcomes // *Eur. Urol.* 2011. Vol. 59, N 5. P. 849–855.

Simon J., Bartsch Jr.G., Finter F., Hautmann R., Petriconi R. Laparoscopic partial nephrectomy with selective control of the renal parenchyma: Initial experience with a novel laparoscopic clamp // *BJU Int.* 2009. Vol. 103, N 6. P. 805–808.

Simone G., Papalia R., Guaglianone S., Carpanese L., Gallucci M. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: Long-term results of a single-center experience // *J. Endourol.* 2011. Vol. 25, N 9. P. 1443–1446.

Terai A., Ito N., Yoshimura K., Ramoto T., Arai Yo., Ogawa O. Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for small renal tumors: usefulness and complications // *Eur. Urol.* 2004. Vol. 45, N 6. P. 744–748.

Ukimura O., Nakamoto M., Gill I.S. Three-dimensional reconstruction of renovascular-tumor anatomy to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61, N 1. P. 211–217.

Volpe A., Blute M.L., Ficarra V., Gill I.S., Kutikov A., Porpiglia F. et al. Renal ischemia and function after partial nephrectomy: A collaborative review of the literature // *Eur. Urol.* 2015. Vol. 68, N 1. P. 61–74.

Zeltser I.S., Moonat S., Park S., Anderson J.K., Cadeddu J.A. Intermediate-term prospective results of radiofrequency-assisted laparoscopic partial nephrectomy: A non-ischaemic coagulative technique // *VJUI.* 2008. Vol. 101, N 1. P. 36–38.

5.2. ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ РЕНАЛЬНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ ПОЧКИ

Наибольшее значение в патогенезе ишемических и реперфузионных нарушений имеют гипоксический и свободнорадикальный механизмы повреждения. Первый из них запускается торможением АТФ-синтетической функции митохондрий и формированием недостатка АТФ в нефроцитах, второй — угнетением активности АФК на фоне абсолютного или относительного дефицита антиоксидантных систем защиты. Следовательно, фармакопротекция данных расстройств должна быть направлена на стимуляцию биосинтеза АТФ, повышение устойчивости к гипоксии, ингибирование образования и/или инактивации АФК, липидных радикалов, радикалов липоперекисей и гидроперекисей липидов, усиление антиоксидантного потенциала и др. (Горошко О.А. и др., 2016; Скрябин О.Н. и др., 2019).

К препаратам антиоксидантного типа действия относят соединения, способные ограничивать процессы пероксидации липидов, «гасить» образующиеся свободные радикалы (Бурлакова Е.Б. и др., 2010; Скрябин О.Н. и др., 2019; Halliwell B., Gutteridge M.C., 2007; Neeti Sh., 2014). В зависимости от механизма действия такие соединения подразделяют на несколько групп.

Существуют медикаментозные средства, способные ограничивать или полностью блокировать образование АФК. Прежде всего к ним относятся производные 3-оксипиридина. Инактиваторы АФК — это группа антиоксидантов, в которую входят соединения, угнетающие реактогенные способности супероксидного анион-радикала (O_2^-), гидроксильного радикала (OH^-), пероксинитрита ($ONOO^-$) и других, в том числе мочевина, Церулоплазмин и никотиновая кислота, подавляющие активность O_2^- ; маннитол, триметазида дигидрохлорид (Триметазидин) и полигидроксифенилентиосульфонат натрия (Гипоксен), влияющие на OH^- ; мелатонин, инактивирующий пероксинитрит.

Большая группа веществ получила образные названия скевенджеров (от англ. scavengers, то есть мусорщики), «ловушек» или «перехватчиков» свободных радикалов. Механизм их антиоксидантного действия заключается в нейтрализации липидных радикалов, радикалов липоперекисей и гидроперекисей липидов, что обрывает цепочку образования ПОЛ на стадиях инициирования, продолжения и разветвления цепи. К ним относятся токоферолы, производные оксипиридинол [Этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), метилэтилпиридинол (Эмоксипин) и др.], ионол, флавоноиды, содержащие серу глутатион, ацетилцистеин и метионин, производные янтарной, фумаровой и других органических кислот, убихиноны, селениты, ретинолы и каротиноиды. Разработаны также рекомбинантные препараты, инактивирующие свободнорадикальные группировки или усиливающие эндогенный биосинтез ингибиторов ПОЛ (Савватеева Л.В. и др., 2007; Горошко О.А. и др., 2016; Emerling V.M. et al., 2005; Joo W.P. et al., 2007).

Производные 3-оксипиридина, среди которых наиболее известны и чаще всего применяют Мексидол, Эмоксипин и этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол), способны ингибировать образование АФК в ишемизированных тканях (Зенков Н.К. и др., 2001; Скрябин О.Н. и др., 2019), повышать активность супероксиддисмутазы и каталазы, останавливать перекисное окисление липидных и белковых структур (Кукес В.Г. и др., 2014). В результате оптимизируется энергетический обмен, стабилизируется электрическая прочность мембран, в клетках уменьшается выраженность водно-электролитных и кислотно-основных расстройств. Препараты данной группы хорошо зарекомендовали себя при острых и хронических ишемических повреждениях миокарда и головного мозга, эндогенной интоксикации (Воронина Т.А., 2003; Смирнова И.Н. и др., 2006; Котляров А.А. и др., 2007; Кузнецова С.М. и др., 2009; Лещанкина Н.Ю., 2010; Луцкий М.А., 2010).

Мексидол в условиях экспериментального ОПП ишемического происхождения оказывает выраженное защитное, корригирующее и стимулирующее действие на ренальную паренхиму (Штрыголь С.Ю. и др., 2012). Аналогичные результаты получены в процессе клинического изучения нефропротекторной активности данного препарата (Боровкова Н.Ю. и др., 2017).

Этоксидол при экспериментальной острой почечной недостаточности достоверно корригирует проявления свободнорадикальной деструкции ренальной ткани и заметно уменьшает выраженность нарушений экскреторной функции почки (Власов А.П. и др., 2011).

Триметазидин и Гипоксен, олифен не влияют на продукцию АФК, но обладают выраженными мембраностабилизирующими и цитопротекторными свойствами благодаря способности нормализовывать энергообразующие функции митохондрий, ингибировать окисление жирных кислот, предотвращать внутри- и внеклеточный ионный дисбаланс, снижать уровень интрацеллюлярного закисления, лимитировать активацию клеток-мишеней 2-го порядка. В настоящее время хорошо изучены защитные свойства триметазидаина и Гипоксен по отношению к клеткам — эффекторам миокарда и нервной ткани, что послужило основанием для применения этих препаратов при лечении ряда сосудистых расстройств ишемического происхождения у кардиологических и неврологических больных (Смирнов А.В. и др., 2001; Ахмадова Е.А., 2012; Marzilli M., Klein W.W., 2003).

Число публикаций, посвященных нефропротекторным свойствам триметазидаина, незначительно. Практически все они описывают результаты экспериментальных исследований, которые свидетельствуют о способности данного препарата ограничивать повреждения ренальной паренхимы в условиях ишемии и реперфузии (Hauet T.H. et al., 2000; Faure J.P. et al., 2004; Cau J. et al., 2008; Sulikowski T. et al., 2008).

Антиоксидантная активность фенольных производных выражается в связывании и нейтрализации радикалов, образующихся в процессе ПОЛ. В эту группу входят фенолы природные (токоферолы, флавоноиды и др.), модифицированные (олипифат, диноцен) (Бузлама А.В., 2005) и синтетические [ионол (дибунол), пробукол, дигидрокверцетин (Диквертин), гинко двулопастного листьев экстракт (Танакан)]. Их можно использовать при различных заболеваниях, обязательным звеном патогенеза которых является цепная пероксидация липидов биологических мембран (Белоярцева М.Ф., 2003; Недосугова Л.В., 2006; Колесников А.В., 2012).

Например, применение флавоноидов при дисфункции эндотелия почечных клубочковых капилляров способствует нормализации секреторной активности эндотелиоцитов, снятию спазма выносящей артериолы, коррекции перфузионного давления и гиперпроницаемости почечного фильтра, устранению ренальной протеинурии (Звягинцева Т.Д. и др., 2014).

Восстановленная форма кофермента Q10 (Убихинон композитум) обладает способностью к инаktivации свободных радикалов (в том числе супероксид-аниона O_2^-) и высокоэффективна при терапии ишемической

болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклероза (Перепонов Ю.П., 2011; Beyer R.E., 1992; Mortensen S.A. et al., 1997).

Аминокислота N-ацетилцистеин представляет собой антиоксидантный препарат с прямым и непрямым типом действия. Прямая антиоксидантная активность обусловлена неферментативным взаимодействием тиоловых группировок N-ацетилцистеина с липидными радикалами L- (De Flora S. et al., 1991, 1995), непрямая — свойством SH-групп N-ацетилцистеина замещать глутатион в катализируемой глутатионпероксидазой реакции восстановления гидропероксидной группы окисленных жирных кислот (Переверзев А.С. и др., 2009; Hochstein P., Atallah A.S., 1988). N-ацетилцистеин эффективен при хронической обструктивной болезни легких (Dekhuijzen P.N., 2004), вирусных респираторных инфекциях (Maeda H., Akaike T., 1991), нервно-мышечной дыхательной недостаточности (Couillard A. et al., 2003; Medved I. et al., 2003, 2004; Koechlin C. et al., 2004), синдроме Хаммана—Рича (Beeh K.M. et al., 2002; Behr J. et al., 2002, 2009; Wells A.U., Hirani N., 2008).

Согласно результатам экспериментальных исследований С.Ю. Мухачевой (2006), включение N-ацетилцистеина в программу интенсивной терапии инфекционно-токсического шока, осложненного острым нарушением почечной функции, заметно улучшает результаты лечения.

М. Terpel и соавт. в 2000 г. сообщили, что применение N-ацетилцистеина у больных хронической почечной недостаточностью позволило избежать развития рентгеноконтрастной нефропатии (Terpel M. et al., 2000). Подобные результаты получили R. Brick и соавт. (2003), А.М. Kelly и соавт. (2008) при выполнении соответствующих метаанализов.

К блокаторам образования АФК относится аллопуринол, останавливающий окисление пуринов и таким образом предотвращающий высвобождение перекиси водорода (H_2O_2) и супероксидных анионрадикалов O_2^- (Зенков Н.К. и др., 2001). В качестве кардио- и гепатопротекторов применяют производные L-аргинина, которые ограничивают продукцию пероксинитрита за счет ингибирования фермента NO-синтазы, отвечающего за биосинтез оксида азота (Шугалей В.С., Ананян А.А., 1991; Bednarz B. et al., 2005). На фоне использования комплексного метаболического препарата Цитофлавина, в состав которого входит инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарная кислота, при экспериментальном гипоксически-реоксигенационном повреждении почки активность ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы оставалась на высоком уровне по сравнению

с активностью у животных, не получавших препарат (Федорова А.В., 2013). А.И. Куртов и соавт. в 1983 г. представили результаты успешного использования препарата антигипоксического действия гутимина (гуанилтиомочевина) для профилактики последствий ишемии при травме почек.

Эффективность янтарной, фумаровой кислот и их производных при гипоксии и гипоэргозах обусловлена тем, что в клетках, лишенных кислорода, активность FAD-опосредованного сукцинатоксидазного фрагмента цитратного цикла подавляется значительно позднее, чем его NAD-зависимые звенья. Следовательно, даже при кислородной депривации существует возможность интенсифицировать образование макроэргов в течение определенного времени. Для этого необходимо наличие в митохондриях необходимых субстратов, которыми могут быть экзогенные сукциаты в составе, например, Мексидола, Цитофлавина или меглюмина натрия сукцината (Реамберина) (Скрябин О.Н. и др., 2019). Кроме того, восполнить пул митохондриальных сукциатов можно путем введения извне сукцинатобразующих соединений, к которым относятся натрия оксibuтират, натрия фумарат (Конфумин) и Полиоксифумарин (Оболенский С.В., 2002; Афанасьев В.В. и др., 2005; Оковитый С.В. и др., 2005; Селиванов Е.А., 2007; Петров А.Ю. и др., 2011).

Пятнадцатипроцентный водный раствор натрия фумарата ($\text{HO}_2\text{CCH} = \text{CHCO}_2\text{H}$), получивший оригинальное название Конфумин, разработан в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург) и представлен в виде концентрированного инфузионного раствора с антигипоксическими свойствами (Скрябин О.Н. и др., 2019).

При проведении доклинических испытаний препарата на модели геморрагического шока у подопытных животных установлено, что вливания Конфумина заметно оптимизируют традиционную инфузионно-трансфузионную терапию. Препарат поддерживает биосинтез макроэргов в обескровленном миокарде, защищает и стимулирует сократительную функцию кардиомиоцитов, оказывает противоаритмическое воздействие, а также предупреждает системные гемодинамические сдвиги, нарушения газового состава крови, кислотно-основного баланса, водно-солевого равновесия (Герасимова М.Л., 2007).

Эффективность Конфумина в ситуациях, сопряженных с резким падением объема циркулирующей крови, нарушениями кислотно-основного баланса и электролитного обмена у онкологических больных, подтверждают М.Д. Ханевич и соавт. (2012), в педиатрической

практике — Н.Н. Алексеева и соавт. (2015), при оказании неотложной помощи — Е.А. Селиванов и соавт. (2012). Л.В. Слепнева и соавт. (2007) указывают на возможность использования данного препарата не только для восстановления объема циркулирующей крови, но и для коррекции локальных гипоксических расстройств.

С.В. Попов и соавт. в 2014 г. впервые сообщили о результатах экспериментального изучения нефропротекторной активности Конфумина на модели острого ишемически-реперфузионного повреждения почечной ткани у кроликов. [Получен патент на изобретение «Способ фармакологической защиты почечной ткани при лапароскопической резекции почки». Авторы: С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин (RU), К.В. Сивак, И.Н. Орлов, А.В. Емельяненко; Санкт-Петербургское бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница святителя Луки Министерства здравоохранения РФ». № 2676696, заявка № 2018104644, приоритет изобретения — 6 февраля 2018 г., дата государственной регистрации в Государственном реестре РФ — 10 января 2019 г. См. приложение.] Исходя из данных исследования, авторы предположили, что изучаемый инфузионный антигипоксикс ограничивает свободнорадикальную деструкцию эффекторных нефроцитов в условиях их жесткой кислородной депривации (Попов С.В. и др., 2014).

При изучении материалов, посвященных проблеме патогенетической профилактики и коррекции ишемически-реперфузионных нарушений, нельзя не обратить внимание на два ключевых обстоятельства. Во-первых, механизм развития ОПП при ТИП связан с гипоксической и свободнорадикальной деструкцией нефроцитов. Следовательно, при органосохраняющем лечении рака почки в условиях ТИП применение препаратов антигипоксического и антиоксидантного типа действия патогенетически обосновано и необходимо. Во-вторых, бесспорно, что достижения в области специфической профилактики и коррекции ишемически-реперфузионных повреждений значительны и полезны в кардиологической и неврологической практике, офтальмологии, гинекологии и абдоминальной хирургии, а также в других отраслях медицины. При этом практически отсутствуют крупные завершенные научные изыскания, посвященные вопросам антиоксидантной и антигипоксической защиты почечной ткани, а разрозненные публикации фрагментарны и малочисленны.

Отмеченные факторы, а также социальная актуальность проблемы мотивировали нас на проведение исследований, направленных на изучение эффективности Конфумина с целью улучшения результатов

органосохраняющего хирургического лечения рака почки путем оптимизации методов фармакологической интраоперационной нефропротекции.

5.3. ФУМАРАТ-ОПОСРЕДОВАННАЯ ЗАЩИТА РЕНАЛЬНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ

Исследования, включавшие экспериментальную и клиническую части, проведены с марта 2013 по август 2018 г. на базе Санкт-Петербургского городского центра эндоскопической урологии и новых технологий и Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России).

5.3.1. Изучение нефропротекторных свойств Конфумина на экспериментальной модели тепловой ишемии почки

Экспериментальную часть исследования выполняли в лаборатории экспериментального туберкулеза и новых медицинских технологий ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России: на 360 конвенциональных кроликах-самцах породы Шиншилла изучали нефропротекторную активность Конфумина в условиях ишемически-реперфузионного повреждения ренальной ткани, вызванного ТИП. В качестве препаратов сравнения использовали фуросемид (Лазикс) и маннитол, традиционно применяющиеся при хирургических операциях с интраоперационным пережатием почечной артерии. В ситуациях, связанных с ТИП, после восстановления кровотока эти препараты, форсируя диурез, способствуют вымыванию погибшего эпителия почечных канальцев, восстановлению их проходимости, снижению внутриканальцевого давления и коррекции постишемических нарушений мочеобразования и мочеиспускания, то есть действуют на следствия, а не на причины повреждения.

Модель интраоперационной ТИП создавали наложением микрососудистого зажима на почечную артерию после срединной лапаротомии и скелетирования почечной ножки. Пережатие сосуда длилось 30 или 60 мин. После взятия образцов паренхимы почки кровотоки по почечной артерии восстанавливали.

Перед началом опытов всех животных разделили на десять групп (серий), общая характеристика которых представлена в табл. 9.

У всех животных изучали ультраструктурные особенности почечной ткани методом трансмиссионной электронной микроскопии

Таблица 9

Общая характеристика экспериментального материала

Группа	Число животных	Время тепловой ишемии почки, мин	Медикаментозная нефропротекция
Первая контрольная (интактные животные)	36	–	–
Вторая контрольная (ложнооперированные животные)	36	–	–
Третья рабочая	36	30	–
Четвертая рабочая	36	60	–
Пятая рабочая	36	30	Конфумин в дозе 1,50 мл/кг внутривенно за 24 и 2 ч до операции
Шестая рабочая	36	60	
Седьмая рабочая	36	30	Лазикс в дозе 3,00 мг/кг внутривенно за 10 мин до наложения микрососудистого зажима на почечную артерию
Восьмая рабочая	36	60	
Девятая рабочая	36	30	Маннитол в дозе 1,00 г/кг внутривенно за 10 мин до наложения микрососудистого зажима на почечную артерию
Десятая рабочая	36	60	

биоптатов почечной паренхимы, полученных во время экспериментальной операции. Измеряли уровни содержания или активности в сыворотке крови NGAL, тиобарбитуровой кислоты реактивных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-РП ПОЛ), ЛДГ, креатинина и мочевины до начала эксперимента, через 2, 12, 24 и 72 ч после экспериментального вмешательства, в конце 1, 2, 3 и 4-й недели послеоперационного периода.

Для обработки полученных данных применяли методы вариационной статистики, пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Microsoft Excel 2010). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Во всех группах с экспериментальной моделью тепловой ишемии продольный и поперечный размеры почки в условиях обескровливания уменьшались примерно на 5% по сравнению с длиной и шириной

неишемизированного органа, наблюдались снижение тургора, побледнение и похолодание поверхности почки.

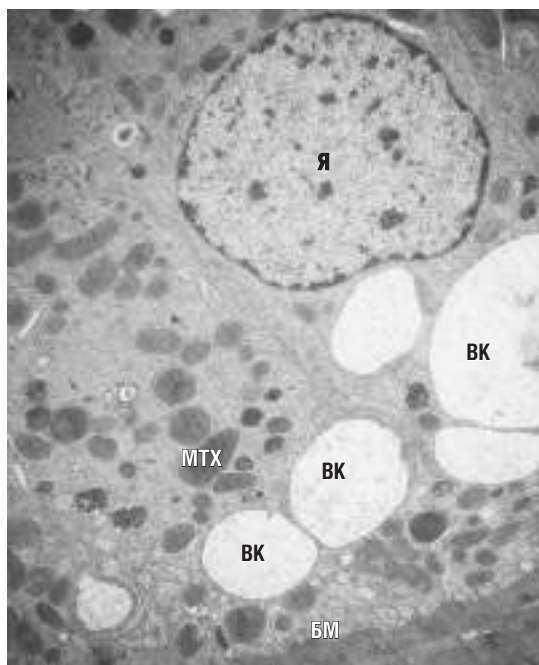
По данным электронной микроскопии образцов обескровленной в течение 30 мин почечной ткани кроликов, получавших Конфумин (микрорентгенограммы срезов представлены на рис. 35), в единичных случаях отмечались грушевидные расширения концов микроворсин в проксимальных канальцах.

Иногда в просветах проксимальных и дистальных канальцев, а также собирательных трубочек присутствовало небольшое количество хлопьевидных рыхлых масс. В группе с 30-минутной ТИП без коррекции выявлены распространенное набухание щеточной каймы и увеличение количества лизосом в гиалоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев. В дистальных и собирательных отделах канальцевой системы хлопьевидной субстанции было значительно больше. У ложноперированных животных признаки отека микроворсин и изменения численности клеточных компартментов отсутствовали, просветы канальцев были всегда свободны.

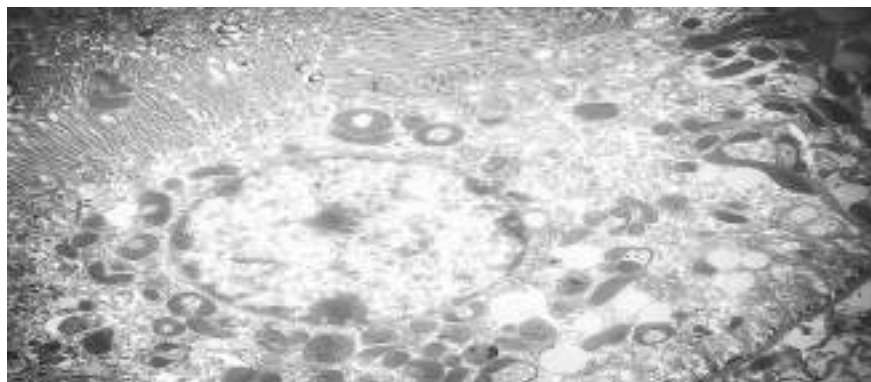
При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов ренальной ткани животных, перенесших 60-минутную ТИП на фоне действия Конфумина, в капиллярах почечных клубочков обнаружены конгломераты, состоящие из уложенных в «монетные столбики» эритроцитов. В конгломератах агрегированные эритроциты располагались максимально близко друг к другу, иногда соприкасались. Целостность их мембран и просветы между отдельными форменными элементами данного типа были сохранены.

Состояние микроструктуры эпителиоцитарного слоя проксимальных канальцев показано на рис. 36: заметны единичные грушевидные и пузырьковидные расширения микроворсинок эпителиоцитарного монослоя, отек и набухание некоторых участков щеточной каймы. Для большинства эпителиоцитов проксимальных канальцев характерно сохранение щеточной каймы в интактном виде (возможно, щеточная кайма быстро регенерировала).

После 60-минутной ТИП на фоне действия 15% водного раствора Конфумина в клетках эпителия проксимальных канальцев подопытных животных хорошо заметны: 1) базальные складки, ассоциированные с ориентированными по апикально-базальной оси многочисленными митохондриями; 2) соприкосновение клеток с базальной мембраной; 3) практически полная сохранность системы изолирующих плотных контактов, определяющих целостность эпителиального пласта и его функциональную поляризацию. Лишь в отдельных случаях увеличивалось



а



б

Рис. 35. Ультратонкие срезы почечной ткани. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Состояние клеток эпителия проксимальных канальцев после 30-минутной ишемии или 60-минутной реперфузии почки: а — у животных, не получавших медикаментозной поддержки; б — на фоне действия Конфумина. БМ — базальная мембрана; ВК — вакуоли; МТХ — митохондрии; Я — ядро эпителиоцита

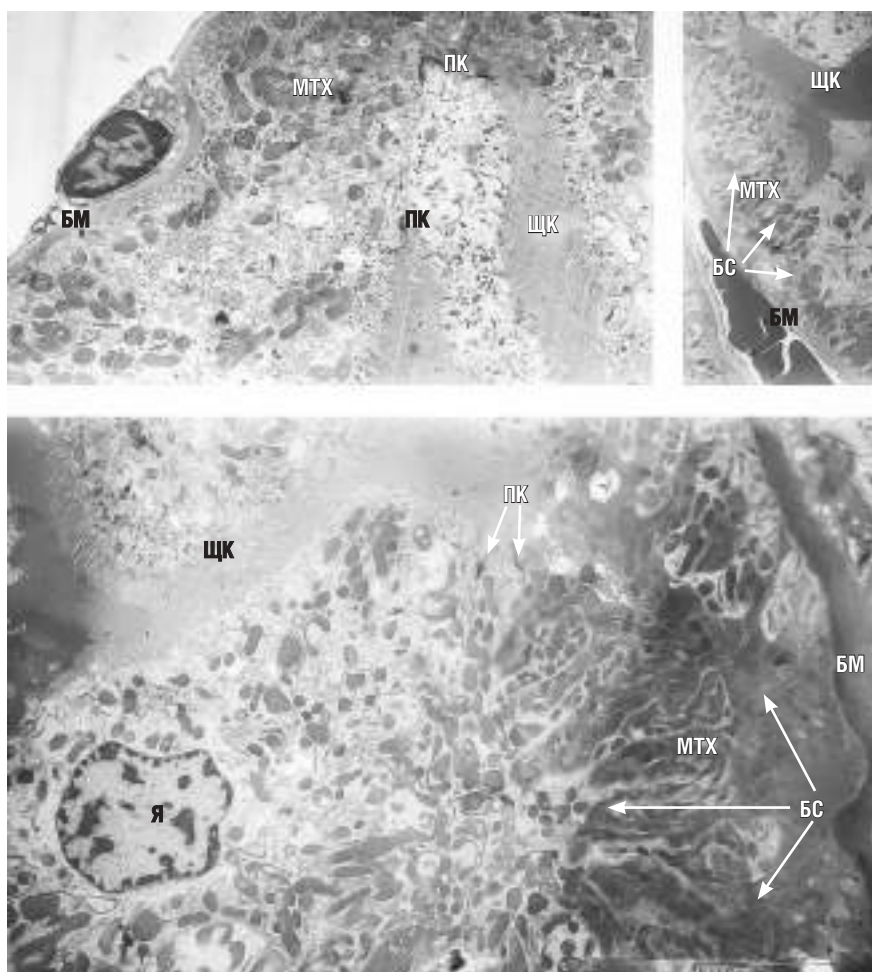


Рис. 36. Ультратонкий срез почечной ткани. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Состояние клеток эпителия проксимальных канальцев после 60-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии почки на фоне действия 15% водного раствора Конфумина. ЩК — щеточная кайма; Я — ядро эпителиоцита; МТХ — митохондрии; БС — базальные складки; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты

число лизосом, наблюдались фрагментация микротрубочек и миофиламентов цитоскелета в цитоплазме клеток эпителия проксимальных канальцев. Все эти признаки приближают ультраструктурную организацию проксимального канальца в условиях фумарат-опосредованной нефропротекции к нормальной, что резко контрастирует с картиной практически полной деструкции проксимального канальцевого эпителия после 60-минутной ТИП без рассматриваемой медикаментозной поддержки.

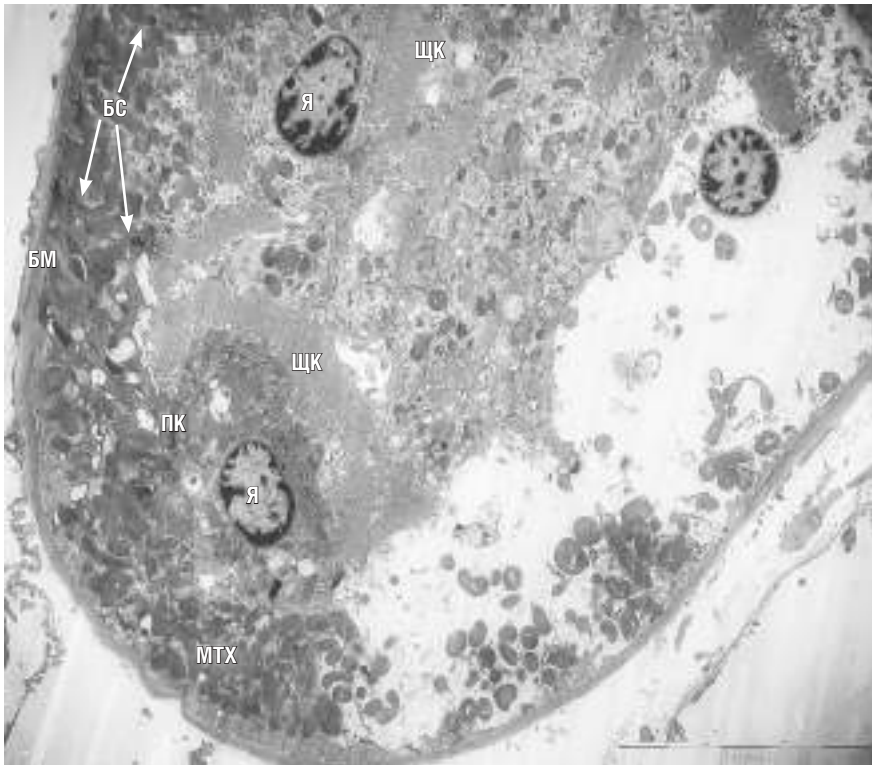


Рис. 37. Проксимальный почечный каналец после экспериментальной 60-минутной тепловой ишемии почки на фоне действия 15% водного раствора Конфумина. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$). Наблюдается некротическая гибель части эпителиоцитов (внизу справа) при сохранении нормальной ультраструктуры остальных клеток в составе эпителиального слоя. ЩК — щеточная кайма; Я — ядра эпителиоцитов; МТХ — митохондрии; БС — базальные складки; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты

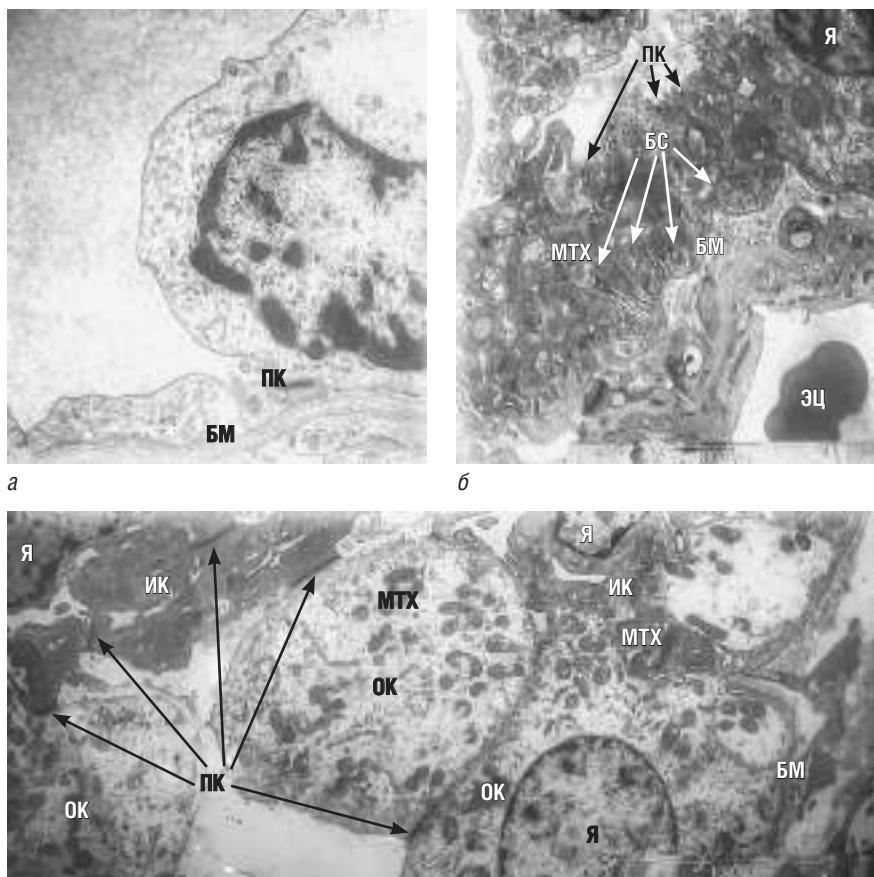


Рис. 38. Ультраструктура дистальных отделов нефрона после экспериментальной 60-минутной тепловой ишемии почки на фоне действия 15% водного раствора Конфумина ($\times 20\,000$): *а* — тонкий отдел петли Генле; *б* — дистальный каналец; *в* — собирательная трубочка. Я — ядра эпителиоцитов; БМ — базальная мембрана; ПК — плотные контакты; МТХ — митохондрии; К — кровеносный капилляр; ЭЦ — эритроциты; ОК — основные клетки собирательной трубочки; ИК — интеркалярные клетки собирательной трубочки. Контрастирование в спиртовом растворе ацетат уранила и водном растворе цитрата свинца

В соответствии с данными, представленными на микрофотографии (рис. 37), несмотря на значительное уменьшение патоморфологических изменений в проксимальном канальце при использовании Конфумина, в некоторых случаях прослеживалась клеточная гибель канальцевых эпителиоцитов. Однако тогда речь идет исключительно о некрозе отдельных немногочисленных клеток, соседствующих с нормальными эпителиоцитами в том же канальце. У животных, перенесших 60-минутное тепловое обескровливание почки и не получавших Конфумина, наблюдалась картина массовой гибели эпителиоцитов. Как показано на рис. 38, ультраструктура дистальных сегментов нефрона (тонкий сегмент петли Генле, дистальный каналец, собирающая трубочка) в условиях фумарат-опосредованной фармакологической нефропротекции при 60-минутной ТИП сходна с таковой в контрольной группе животных. Отмечалась лучшая сохранность митохондрий дистального канальца, ассоциированных с базальными складками клеточной мембраны, по сравнению с их фрагментацией и деградацией крист после 60-минутной ТИП у животных, не получавших Конфумин.

Перечисленные микроморфологические признаки ишемической альтерации нефрона отсутствовали у ложнооперированных животных и были выражены в значительно большей степени в условиях 30- или 60-минутной тепловой ишемии без антигипоксической поддержки.

После получасовой ишемии на фоне действия Лазикса, как видно из рис. 39, в цитоплазме моноядерных призматических эпителиоцитов проксимальных канальцев увеличивалось количество лизосом, определенное количество микроворсин проксимальных канальцев приобретало грушевидную форму, отмечались электронно-микроскопические признаки слабого набухания и отека отдельных участков щеточной каймы, в дистальных отделах канальцевой системы присутствовало хлопьевидное содержимое. При моделировании 30-минутной ТИП без фармакологической защиты все описанные нарушения встречались в большом количестве. Наилучшие результаты зарегистрированы при применении Конфумина. В восьмой рабочей группе (60-минутная ТИП на фоне Лазикса) по данным электронной микроскопии ренальной ткани установлено, что в капиллярах клубочкового аппарата присутствовали эритроцитарные скопления в форме «монетных столбиков» с сохранением целостности мембран и просветов между ними. У животных с 60-минутной ТИП, получавших Конфумин, также наблюдалась внутрисосудистая агрегация эритроцитов, но она была выражена в меньшей степени. В опытной группе, где медикаментозное сопровождение

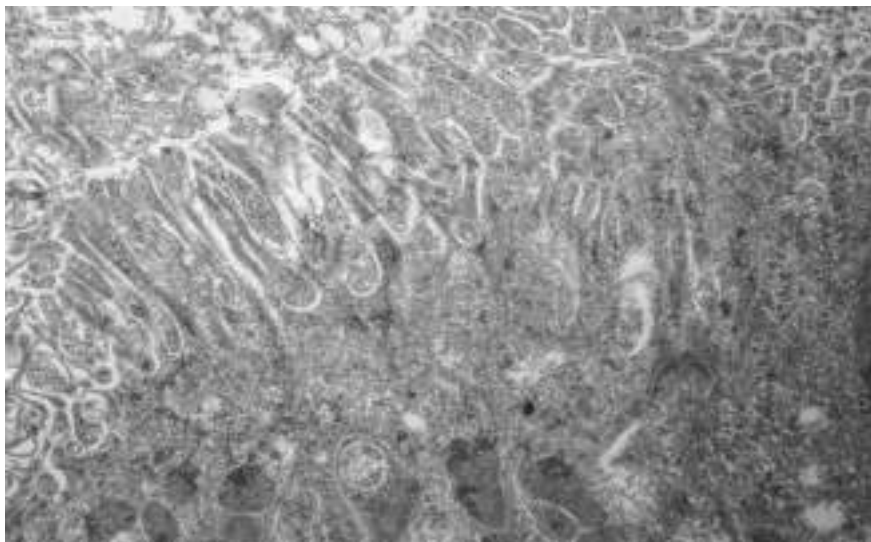


Рис. 39. Состояние ренальной паренхимы на фоне действия Лазикса после 30-минутной ишемии или 60-минутной реперфузии почки. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\,000$)

не применялось, а окклюзия почечной артерии длилась час, зафиксирована не только агрегация, но и агглютинация форменных элементов.

После 60-минутного пережатия почечной артерии без фармакокоррекции в гиалоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев значительно увеличивалось число лизосом. В группе с применением Лазикса количество этих органелл возрастало в меньшей степени, и еще меньше — на фоне действия Конфумина. Гипоксия ренальной ткани, длившаяся 60 мин, вызывала характерные изменения формы микроворсин проксимальных канальцев с утратой ими пальцевидной конфигурации, появлением грушевидных и пузырьковидных расширений. При применении Лазикса выраженность этих расстройств уменьшалась, а при использовании Конфумина такие случаи были единичными.

Если в группе с получасовой ишемией и лазикс-опосредованной нефропротекцией отмечались слабое набухание и отек некоторых фрагментов щеточной каймы, то после 60-минутной ТИП, несмотря на введение изучаемого препарата, данные расстройства заметно усиливались. На фоне действия Конфумина незначительное набухание щеточной каймы зарегистрировано только в отдельных ее участках.

Если время окклюзии почечной артерии увеличивали до часа, а лекарственная защита отсутствовала (четвертая группа), то в гиалоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев определялись электронно-микроскопические признаки деструкции цитоскелета в виде деполимеризации и фрагментации микротрубочек и миофиламентов. Такие нарушения у кроликов, получавших Лазикс, были выражены в меньшей степени, а у кроликов, получавших Конфумин, встречались крайне редко.

У кроликов, перенесших ТИП в течение часа и получавших внутривенные инфузии Лазикса, в просветах проксимальных канальцев присутствовала рыхлая хлопьевидная субстанция (рис. 40). Ее объем был меньше по сравнению с таковым у животных четвертой группы (60-минутная ТИП без медикаментозной поддержки). Еще меньшее ее количество (то есть проходимость проксимальных канальцев была сохранена) наблюдалось на фоне действия Конфумина.

В условиях влияния Лазикса после 60-минутной ТИП отмечались некоторое утолщение стенок дистальных канальцев и собирательных трубочек и уменьшение диаметра их просвета. Часто эти просветы были заполнены хлопьевидным рыхлым материалом с вкраплениями клеточного детрита. У животных, получавших Конфумин, нарушения такого рода встречались реже, чем на фоне применения Лазикса.

После 30-минутной ТИП и введения маннитола в проксимальных канальцах возрастала численность лизосом в цитоплазме эпителиоцитов, появлялись многочисленные грушевидные расширения концов микроворсин, развивались набухание и отек щеточной каймы (рис. 41).

У кроликов, перенесших 30-минутную ТИП без медикаментозной поддержки, повреждения были более глубокие и масштабные. Лазикс и Конфумин уменьшали степень выраженности этих расстройств. Наилучшие результаты получены с использованием натриевой соли фумаровой кислоты.

На фоне действия маннитола, как и во всех группах сравнения, после 30-минутной ТИП отсутствовали нарушения структуры эпителиоцитов дистальных канальцев и собирательных трубочек. Однако в просветах данных сегментов канальцевой системы у всех животных, перенесших 30-минутную ТИП, находились скопления рыхлого хлопьевидного материала средней электронной плотности. В наибольшей степени это нарушение проявлялось при ТИП без медикаментозного сопровождения. В группе, где применяли маннитол, зафиксированы заметно меньшие (по сравнению с контролем) объем и плотность таких скоплений. Использование Лазикса позволяло еще больше уменьшить

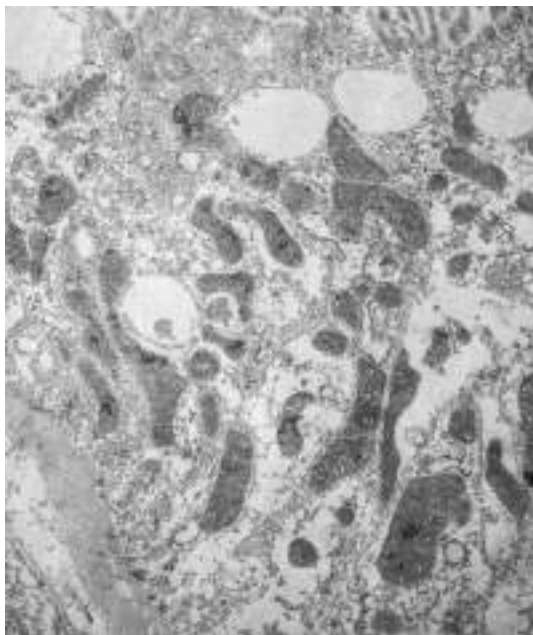


Рис. 40. Состояние ренальной паренхимы после 60-минутной тепловой ишемии и 60-минутной реперфузии почки на фоне использования Лазикса. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\ 000$)

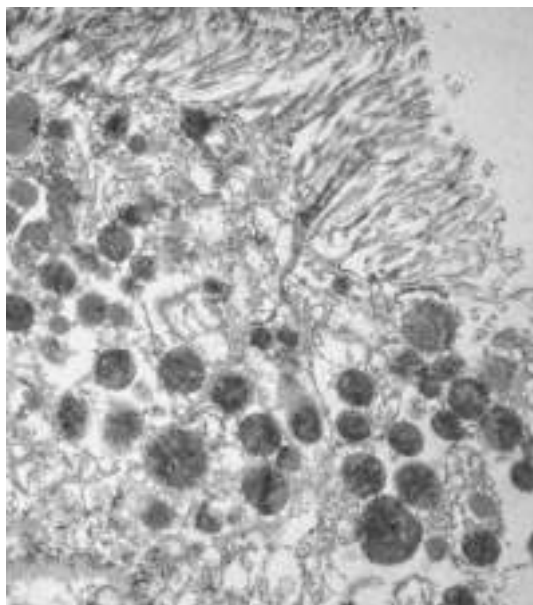


Рис. 41. Состояние ультраструктуры почечной ткани на фоне действия маннитола после 30-минутной тепловой ишемии и 60-минутной реперфузии почки. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\ 000$)

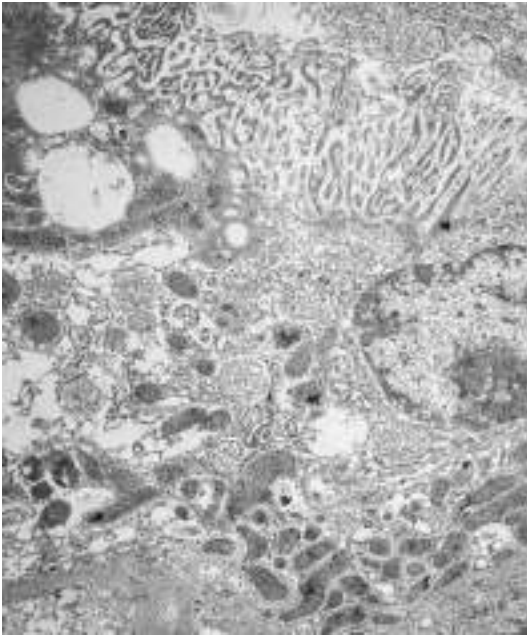


Рис. 42. Состояние ультраструктуры почечной ткани на фоне действия маннитола после 60-минутной тепловой ишемии и 60-минутной реперфузии почки. Контрастирование в спиртовом растворе ацетата уранила и водном растворе цитрата свинца ($\times 20\ 000$)

выраженность этих расстройств. Просветы канальцев у животных, получавших Конфумин, оставались практически полностью свободными от скоплений.

После 60-минутной ТИП и введения маннитола при электронно-микроскопическом исследовании биопсийного материала (рис. 42) в просветах капилляров клубочков выявлены агрегация эритроцитов, увеличенное число лизосом в цитоплазме клеток эпителия проксимальных канальцев, фрагментация микротрубочек и миофиламентов, грушевидность и пузырьковидность микроворсин эпителия проксимальных канальцев, отек и набухание щеточной каймы. В дистальных канальцах и собирательных трубочках наблюдалось набухание эпителиальных клеток с увеличением их размеров и вакуолизацией цитоплазмы. Стенки дистальных канальцев и собирательных трубочек были утолщены, диаметр их просвета уменьшен. В просветах проксимальных и дистальных канальцев присутствовал рыхлый хлопьевидный материал средней электронной плотности. Описанные нарушения отмечались и у животных в группах сравнения, но степень их выраженности была различна: максимальная — у кроликов, перенесших 60-минутную ТИП и не получавших фармакологической поддержки,

и значительно меньшая — у кроликов, которым вводили маннитол, Лазикс или Конфумин. При этом нефропротекторная активность маннитола уступала таковой Лазикса и Конфумина. В свою очередь, Конфумин наиболее эффективно защищал ренальную ткань в условиях 60-минутной ТИП.

Уровень NGAL в сыворотке крови подопытных животных представлен в табл. 10. Динамику показателя в группах отображает рис. 43. Согласно данным табл. 10 концентрация NGAL в крови у всех кроликов в первые 3 сут после 30- или 60-минутной интраоперационной ТИП превышает предоперационное значение показателя в 10 или 31 раз соответственно в серии без медикаментозного сопровождения ($p < 0,05$), в 9 или 25 раз — в группе с использованием маннитола ($p < 0,05$), в 7 или 18 раз — на фоне применения Лазикса ($p < 0,05$), в 5 или 11 раз — при использовании Конфумина ($p < 0,05$).

Сывороточная концентрация NGAL, повышенная после 30-минутной ТИП, у всех кроликов, получавших Конфумин, Лазикс или маннитол, нормализовывалась на 21-е или 28-е сутки опыта. При увеличении времени ТИП до 60 мин сывороточный уровень NGAL не отличался от исходного в конце 2-й недели наблюдения у кроликов, получавших Конфумин, и у кроликов, защищенных Лазиксом. В третьей и четвертой группах, где медикаментозную поддержку не применяли, а также в группе с 60-минутной ТИП на фоне действия маннитола даже спустя месяц после экспериментальной операции значение показателя оставалось выше фоновой величины.

Как показано в табл. 11 и на рис. 44, у всех животных после экспериментального вмешательства повышалась концентрация NGAL в моче. При этом статистически значимое максимальное превышение уровня в фоне зарегистрировано через 2 ч после 30- или 60-минутного воздействия: в 50 и 68 раз в третьей и четвертой контрольных группах, в 23 и 37 раз в группах с применением Конфумина, в 40 или 42 раза в группах с использованием Лазикса и в 41 и 55 раз после введения маннитола соответственно ($p < 0,05$).

Во всех экспериментальных сериях показатель начинал снижаться в конце первых послеоперационных суток и его снижение продолжалось до конца периода наблюдения. В зависимости от наличия/отсутствия медикаментозного сопровождения и его состава у кроликов, перенесших 30- или 60-минутную ТИП, показатель нормализовывался в различные сроки: в конце 2-й и 3-й недели опыта в группах с применением Конфумина, в конце 3-й и 4-й недели при использовании Лазикса. В группах, где ТИП выполняли на фоне действия маннитола,

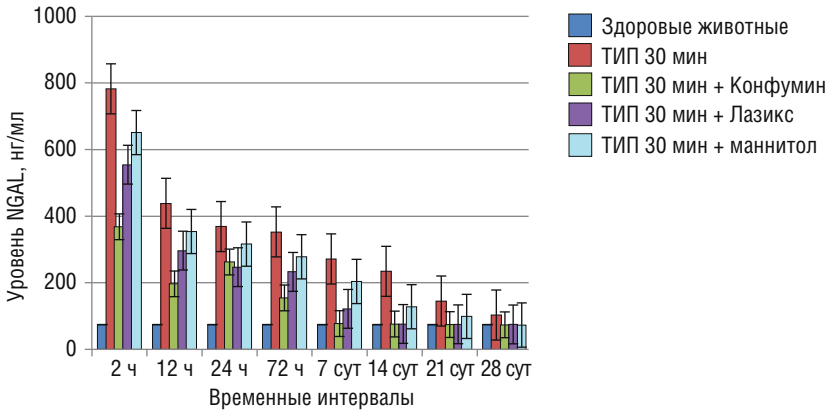
Таблица 10

**Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл)
в сыворотке крови кроликов после 30- и 60-минутной
тепловой ишемии почки**

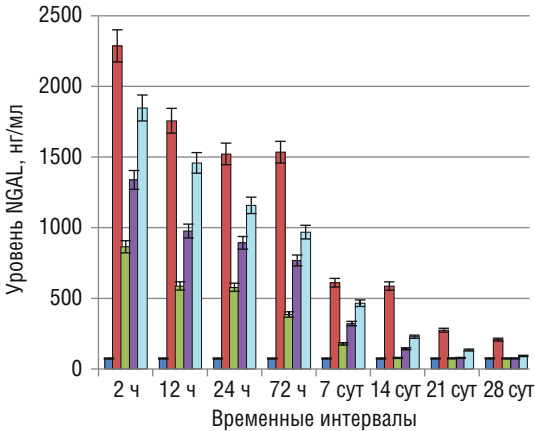
Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложно-оперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфумин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфумин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	74,48	81,37	782,48 ¹	2286,4 ^{1,2}	368,24 ^{1,3}	846,38 ^{1,2,6}	544,61 ^{1,3,4}	1338,3 ^{1,2,6,7}	651,25 ^{1,3,4,5}	1846,5 ^{1,2,6,7}
±m	6,03	4,23	56,32	132,10	24,23	77,32	32,54	39,87	31,27	124,06
	Через 12 ч									
M	74,48	81,12	438,42 ¹	1756,3 ^{1,2}	196,74 ^{1,3}	586,92 ^{1,2,6}	296,58 ^{1,3,4}	976,54 ^{1,2,6,7}	354,22 ^{1,3,4,5}	1458,3 ^{1,2,6,7}
±m	6,03	5,24	42,31	148,25	17,06	54,02	12,27	23,86	42,09	112,33
	Через 24 ч									
M	74,48	80,98	368,85 ¹	1552,1 ^{1,2}	162,35 ^{1,3}	577,39 ^{1,2,6}	246,88 ^{1,3,4}	892,62 ^{1,2,6,7}	316,3 ^{1,3,4,5}	1157,6 ^{1,2,6,7}
±m	6,03	5,43	35,34	153,24	14,38	23,14	11,83	22,00	32,62	84,04
	Через 72 ч									
M	74,48	80,79	352,77 ¹	1534,2 ^{1,2}	154,63 ^{1,3}	385,63 ^{1,2,6}	232,65 ^{1,3,4}	768,53 ^{1,2,6,7}	278,16 ^{1,3,4,5}	988,3 ^{1,2,6,7,8}
±m	6,03	5,94	32,86	156,73	12,54	32,26	10,92	24,14	16,33	62,18

Через 7 сут										
<i>M</i>	74,48	79,58	271,49 ¹	610,38 ^{1,2}	77,41 ³	177,41 ^{1,2,6}	121,52 ^{1,3,4}	321,58 ^{1,2,6,7}	204,38 ^{1,3,4,5}	465,31 ^{2,6,7,8}
$\pm m$	6,03	4,36	15,42	19,32	0,60	15,42	11,08	14,65	18,45	26,38
Через 14 сут										
<i>M</i>	74,48	75,25	234,38 ¹	586,58 ^{1,2}	76,06 ³	78,41 ⁶	76,25 ³	143,22 ^{1,2,6,7}	128,43 ^{1,3,4,5}	228,31 ^{2,6,7,8}
$\pm m$	6,03	5,04	12,25	11,51	0,49	7,13	6,32	12,11	16,32	23,08
Через 21 сут										
<i>M</i>	74,48	76,32	145,15 ¹	274,40 ^{1,2}	74,21 ³	75,45 ⁶	75,32 ³	78,62 ⁶	98,62 ^{1,3,4,5}	134,51 ^{2,6,7,8}
$\pm m$	6,03	4,57	11,03	11,14	0,33	6,25	5,62	6,38	14,06	18,56
Через месяц										
<i>M</i>	74,48	76,18	103,05 ¹	206,50 ^{1,2}	73,69 ³	74,46 ⁶	74,84 ³	74,36 ⁶	73,23 ³	92,44 ^{1,2,6,7,8}
$\pm m$	6,03	5,43	10,24	12,05	0,42	6,32	5,18	5,42	6,32	6,18

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднеарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 43. Влияние фармакологической поддержки на изменение уровня желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в сыворотке крови подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) и 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

а также у животных с некорригированной ишемией, уровень NGAL в моче достигал нормальных значений только в случаях с 30-минутным обескровливанием через месяц после постановки опыта. У остальных животных в конце периода наблюдения концентрация NGAL в моче оставалась выше фонового значения.

Результаты измерений концентрации цистатина С в сыворотке крови у животных, перенесших экспериментальную ТИП, представлены в табл. 12 и на рис. 45. После некорригированного 30- или 60-минутного теплового

Таблица 11

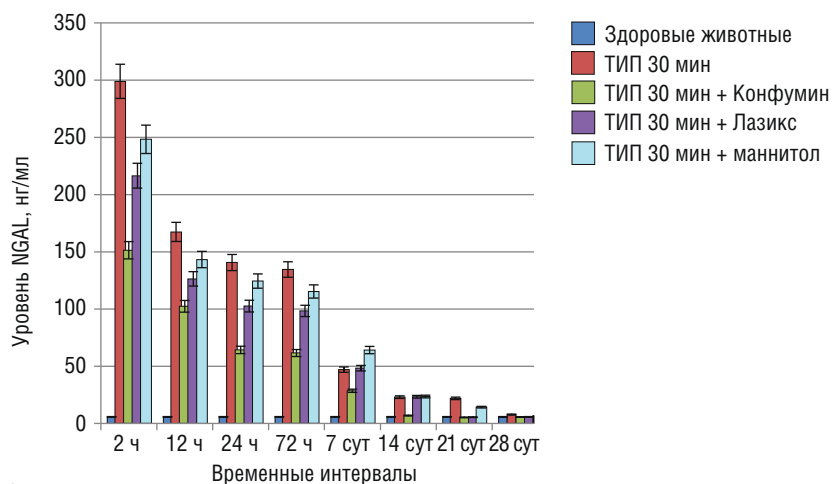
Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл) в моче кроликов после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложно-оперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
Через 2 ч										
M	5,75	5,61	298,93 ¹	392,24 ^{1,2}	131,33 ^{1,3}	212,34 ^{1,2,6}	216,47 ^{1,3,4}	244,18 ^{1,2,6,7}	248,27 ^{1,3-5}	302,34 ^{1,2,6,7}
±m	0,12	0,28	9,16	21,92	12,31	12,62	14,11	21,08	18,62	21,08
Через 12 ч										
M	5,75	5,69	167,36 ¹	201,13 ^{1,2}	102,36 ^{1,3}	127,48 ^{1,2,6}	126,34 ^{1,3,4}	153,41 ^{1,2,6,7}	143,21 ^{1,3-5}	172,3 ^{1,2,6,7}
±m	0,12	0,24	6,46	22,97	9,36	11,35	11,02	13,11	15,13	17,23
Через 24 ч										
M	5,75	5,82	140,62 ¹	178,33 ^{1,2}	64,25 ^{1,3}	79,31 ^{1,2,6}	102,54 ^{1,3,4}	121,34 ^{1,2,6,7}	124,41 ³⁻⁵	151,3 ^{1,2,6,7}
±m	0,12	0,27	5,50	18,64	5,24	7,33	9,52	8,32	14,56	19,06
Через 72 ч										
M	5,75	5,67	134,49 ¹	176,42 ^{1,2}	61,52 ^{1,3}	78,15 ^{1,2,6}	98,28 ^{1,3,4}	120,11 ^{1,2,6,7}	115,33 ^{1,3-5}	146,3 ^{1,2,6,7}
±m	0,12	0,15	6,16	18,93	6,22	7,14	8,37	9,15	12,08	16,26

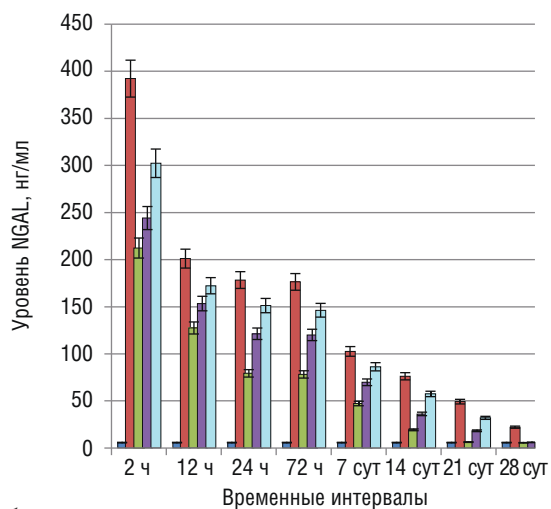
Окончание табл. 11

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, $n=36$	2-я, ложнооперированные кролики, $n=36$	3-я, ТИП 30 мин, $n=36$	4-я, ТИП 60 мин, $n=36$	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, $n=36$	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, $n=36$	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, $n=36$	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, $n=36$	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, $n=36$	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, $n=36$
Через 7 сут										
<i>M</i>	5,75	5,78	75,03 ¹	102,61 ^{1,2}	28,52 ^{1,3}	47,27 ^{1,2,6}	48,26 ^{1,3,4}	69,78 ^{1,2,6,7}	64,04 ^{1,3-5}	86,28 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	0,12	0,11	0,82	9,24	3,45	6,61	4,12	7,64	6,35	8,36
Через 14 сут										
<i>M</i>	5,75	5,77	22,99 ¹	76,15 ^{1,2}	6,88 ³	19,32 ^{1,2,6}	23,28 ^{1,4}	36,22 ^{1,2,6,7}	23,52 ^{1,4,5}	57,46 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,12	0,14	0,56	6,26	0,65	2,32	2,31	3,68	3,24	6,38
Через 21 сут										
<i>M</i>	5,75	5,72	21,93 ¹	49,27 ^{1,2}	5,24 ³	6,33 ⁶	5,46 ^{3,4}	16,35 ^{1,2,6,7}	14,21 ^{1,3-5}	32,08 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,12	0,17	0,51	5,26	0,44	0,44	0,36	1,47	2,24	4,16
Через месяца										
<i>M</i>	5,75	5,74	7,72 ¹	22,17 ^{1,2}	5,63	5,62 ⁶	5,74	6,04 ^{6,7}	6,35	13,38 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,12	0,13	0,351	2,25	0,22	0,53	0,22	0,66	0,62	2,06

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препарата; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитол; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитол; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препарата; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитол; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитол; *M* — среднеарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 44. Влияние фармакологической поддержки на динамику уровня желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

Таблица 12

**Уровень цистатина С (мг/мл) в сыворотке крови кроликов после
30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	1,04	1,05	1,71 ¹	1,92 ^{1,2}	1,31 ^{1,3}	1,52 ^{1,2,6}	1,48 ^{1,3,4}	1,70 ^{1,2,6,7}	1,62 ^{1,3,4,5}	1,79 ^{1,2,6-8}
±m	0,14	0,16	0,22	0,23	0,16	0,21	0,22	0,24	0,17	0,22
	Через 12 ч									
M	1,04	1,03	1,64 ¹	1,87 ^{1,2}	1,27 ^{1,3}	1,48 ^{1,2,6}	1,40 ^{1,3,4}	1,66 ^{1,2,6,7}	1,51 ^{1,3,4,5}	1,74 ^{1,2,6-8}
±m	0,14	0,12	0,21	0,21	0,14	0,18	0,21	0,29	0,21	0,18
	Через 24 ч									
M	1,04	1,06	1,59 ¹	1,79 ^{1,2}	1,23 ^{1,3}	1,43 ^{1,2,6}	1,36 ^{1,3,4}	1,59 ^{1,2,6,7}	1,47 ^{1,3-5}	1,67 ^{1,2,6-8}
±m	0,14	0,09	0,23	0,19	0,21	0,22	0,19	0,23	0,18	0,11
	Через 72 ч									
M	1,04	1,01	1,57 ¹	1,77 ^{1,2}	1,22 ^{1,3}	1,39 ^{1,2,6}	1,35 ^{1,3,4}	1,62 ^{1,2,6,7}	1,44 ^{1,3-5}	1,65 ^{1,2,6-8}
±m	0,14	0,16	0,24	0,23	0,15	0,21	0,17	0,21	0,15	0,16

Через 7 сут										
<i>M</i>	1,04	1,04	1,48 ¹	1,66 ^{1,2}	1,08 ³	1,32 ^{1,2,6}	1,27 ^{1,3,4}	1,38 ^{1,2,6,7}	1,36 ^{1,3-5}	1,51 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,14	0,11	0,15	0,22	0,16	0,19	0,22	0,18	0,14	0,13
Через 14 сут										
<i>M</i>	1,04	1,01	1,31 ¹	1,48 ^{1,2}	0,95 ³	1,20 ^{1,2,6}	1,25 ^{1,3,4}	1,30 ^{1,2,6,7}	1,28 ^{1,3-5}	1,37 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,14	0,15	0,16	0,19	0,13	0,21	0,129	0,13	0,08	0,13
Через 21 сут										
<i>M</i>	1,04	1,03	1,22 ¹	1,37 ^{1,2}	0,82 ³	1,01 ⁶	1,12 ^{1,3,4}	1,15 ^{1,6,7}	1,18 ^{1,3-5}	1,27 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,14	0,12	0,21	0,23	0,12	0,17	0,11	0,14	0,08	0,11
Через месяц										
<i>M</i>	1,04	1,03	1,17 ¹	1,25 ^{1,2}	0,86 ³	0,91 ⁶	0,91 ^{3,4}	0,96 ^{6,7}	1,03 ³⁻⁵	1,12 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,14	0,12	0,19	0,21	0,11	0,18	0,13	0,09	0,11	0,12

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднееарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднееарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

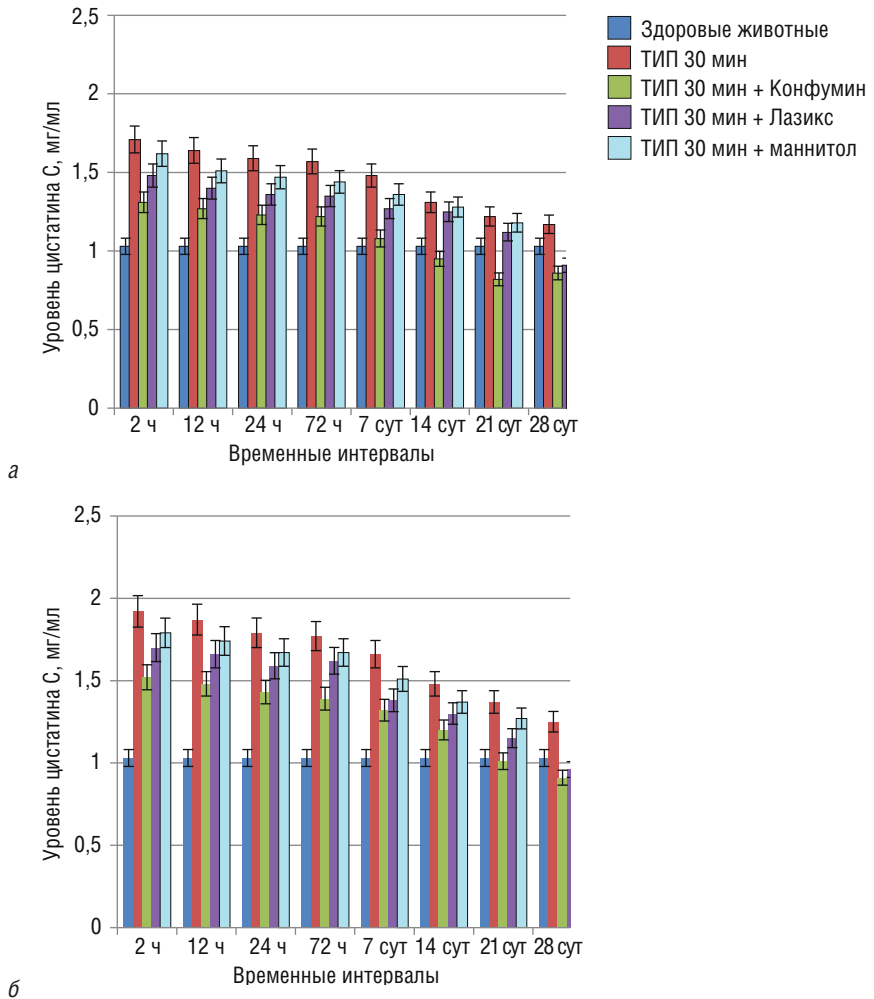


Рис. 45. Влияние фармакологической поддержки на изменения концентрации цистатина С в сыворотке крови подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

обескровливания почки в сыворотке крови в течение всего периода наблюдения (месяц) содержание цистатина С было увеличено. Максимально высокие концентрации цистатина С зарегистрированы в первые 2 ч после постановки опыта: превышение величины в фоне на 64 и 85% при 30- или 60-минутной ТИП соответственно.

Использование фармакологических средств позволяет уменьшить выраженность изменения исследуемого показателя. В условиях фумарат-опосредованной защиты через 2 ч после 30-минутной ТИП содержание цистатина С в крови увеличивается только на 25% ($p < 0,05$) и уже на 7-й день нормализуется ($p > 0,05$). При применении Лазикса уровень цистатина С в сыворотке крови в первые 2 ч после вмешательства и 30- и 60-минутной ТИП достоверно повышался на 42 или 65% соответственно, маннитола — на 56 и 72% соответственно.

Тенденция к снижению концентрации цистатина С в сыворотке крови наблюдалась уже в конце первых послеоперационных суток во всех экспериментальных группах. Значение показателя уменьшалось постепенно, медленно, от одного этапа мониторинга к другому. Сывороточная концентрация цистатина С в группе с применением Конфумина после 30-минутной ТИП нормализовывалась на 7-е сутки от начала наблюдения, после 60-минутной ТИП — на 21-е сутки. В группе, где использовали Лазикс, показатель достигал нормальных значений на 2 нед позже после 30-минутного и на 3 нед позже после 60-минутного обескровливания. У животных, перенесших ТИП на фоне действия маннитола, сывороточная концентрация цистатина С восстанавливалась только в группах с 30-минутной ТИП и не ранее чем на 28-е сутки мониторинга. В группах с некорригированной ТИП уровень цистатина С в крови превышал таковой до операции в течение всего периода наблюдения.

В табл. 13 и на рис. 46 показана послеоперационная динамика концентрации цистатина С в моче животных с некорригированной ишемически-реперфузионной травмой и у животных, получавших фармакологическую поддержку.

В первые 3 сут после ТИП, продолжавшейся 30 мин, уровень цистатина С в моче кроликов третьей и четвертой групп повышался восьмикратно, после 60-минутной ТИП — двенадцатикратно; показатель нормализовывался в конце 3-й и 4-й недели мониторинга соответственно.

На фоне действия Конфумина в первые 3 дня после 30-минутной ТИП содержание цистатина С в моче увеличивалось в 5 раз. Однако уже на 7-е сутки показатель достигал исходной величины. При продолжительности ТИП 60 мин уровень данного вещества в моче повышался восьмикратно и нормализовывался не ранее конца 3-й недели от начала эксперимента.

В первые 72 ч после ТИП и введения Лазикса у животных, перенесших 30- или 60-минутную ТИП, концентрация в моче цистатина С

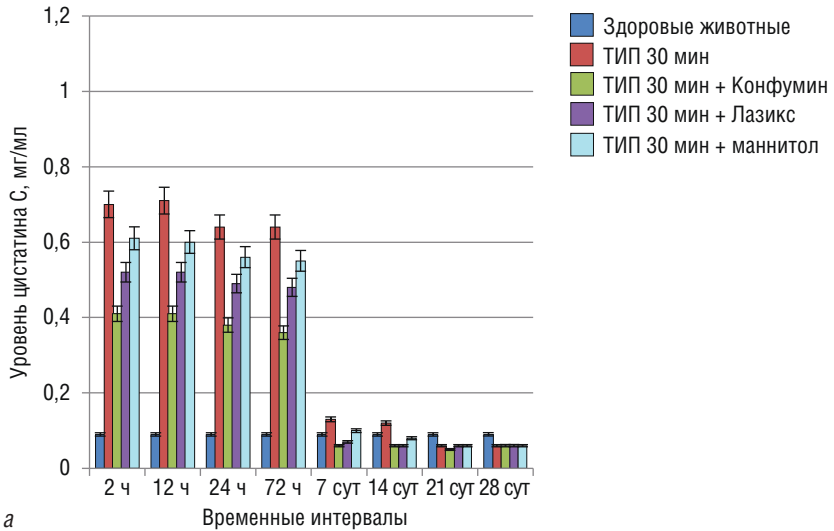
Таблица 13

**Уровень цистатина С (мг/мл) в моче кроликов после
30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

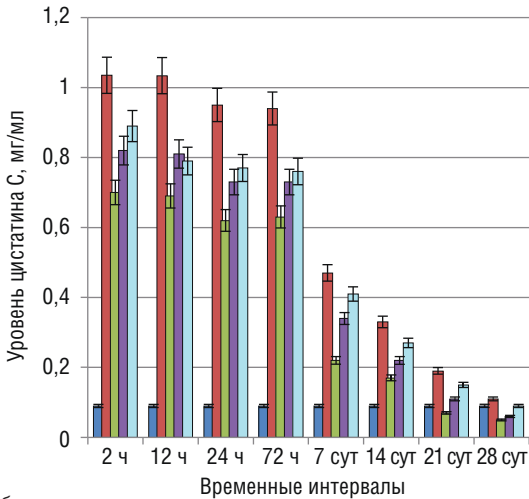
Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, 30 мин, n=36	4-я, 60 мин, n=36	5-я, Конфумин, n=36	6-я, Конфумин, n=36	7-я, 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, 30 мин, маннитол, n=36	10-я, 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	0,09	0,10	0,70 ¹	1,035 ^{1,2}	0,41 ^{1,3}	0,70 ^{1,2,6}	0,52 ^{1,3,4}	0,82 ^{1,2,6,7}	0,61 ^{1,3-5}	0,89 ^{1,2,6-8}
±m	0,02	0,02	0,01	0,03	0,04	0,08	0,08	0,12	0,03	0,11
	Через 12 ч									
M	0,09	0,08	0,71 ¹	1,034 ^{1,2}	0,41 ^{1,3}	0,69 ^{1,2,6}	0,52 ^{1,3,4}	0,81 ^{1,2,6,7}	0,60 ^{1,3-5}	0,79 ^{1,2,6-8}
±m	0,02	0,01	0,01	0,02	0,06	0,11	0,06	0,11	0,02	0,04
	Через 24 ч									
M	0,09	0,07	0,64 ¹	0,95 ^{1,2}	0,38 ^{1,3}	0,62 ^{1,2,6}	0,49 ^{1,3,4}	0,73 ^{1,2,6,7}	0,56 ^{1,3-5}	0,77 ^{1,2,6-8}
±m	0,02	0,01	0,11	0,03	0,03	0,09	0,04	0,08	0,04	0,05
	Через 72 ч									
M	0,09	0,09	0,64 ¹	0,94 ^{1,2}	0,36 ^{1,3}	0,63 ^{1,2,6}	0,48 ^{1,3,4}	0,73 ^{1,2,6,7}	0,55 ^{1,3-5}	0,76 ^{1,2,6-8}
±m	0,02	0,01	0,08	0,04	0,03	0,07	0,03	0,08	0,05	0,02

Через 7 сут										
<i>M</i>	0,09	0,10	0,13 ¹	0,47 ^{1,2}	0,06 ³	0,21 ^{1,2,6}	0,07 ³	0,34 ^{1,2,6,7}	0,10 ^{1,3-5}	0,41 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,02	0,01	0,02	0,03	0,01	0,03	0,01	0,05	0,01	0,03
Через 14 сут										
<i>M</i>	0,09	0,09	0,12	0,33 ^{1,2}	0,06 ³	0,17 ^{1,2,6}	0,06 ³	0,22 ^{1,2,6,7}	0,08 ³	0,27 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,03
Через 21 сут										
<i>M</i>	0,09	0,09	0,6	0,19 ^{1,2}	0,05	0,07 ⁶	0,06	0,1 ^{1,2,6,7}	0,06	0,15 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	0,02	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01
Через месяц										
<i>M</i>	0,09	0,09	0,06	0,11 ²	0,06	0,05 ⁶	0,06	0,06 ⁶	0,06	0,09 ^{2,6-8}
$\pm m$	0,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препарата; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса или маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препарата; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднееарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднееарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 46. Влияние фармакологической поддержки на уровни цистатина С в моче подопытных животных через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

возрастала в 6 и 9 раз по отношению к исходному значению ($p < 0,05$). Уровень α -цистатина С (содержание в моче) достигал первоначальных значений на 7-е сутки наблюдения, если время тепловой ишемии не превышало 30 мин, и в конце 3-й недели эксперимента, если время ишемии составляло 60 мин.

У кроликов, получавших маннитол, в первые 72 ч после 30-минутного обескровливания ренальной ткани уровень цистатина С в моче повышался в 6–7 раз ($p < 0,05$), после 60-минутной ТИП — в 8–10 раз ($p < 0,05$). Затем показатель постепенно уменьшался. Результаты измерений на 21-е и 28-е сутки статистически значимо не отличались от дооперационных значений.

В табл. 14 и на рис. 47 представлены результаты измерений сывороточной концентрации L-FABP. У кроликов из третьей и четвертой групп с 30- или 60-минутной ТИП в первые 24 ч после постановки опыта значение показателя резко, пикообразно повышалось в 55–69 и 74 раза соответственно. Затем уровень данного соединения снижался, но в конце периода наблюдения оставался статистически значимо выше фоновой величины.

После использования Конфумина, Лазикса или маннитола, так же как и в группах с некорригированной ТИП, в течение первых послеоперационных суток в сыворотке крови подопытных животных концентрация L-FABP резко увеличивалась.

При 30- или 60-минутной ишемии на фоне действия Конфумина концентрация L-FABP была достоверно выше дооперационных значений в 27 или 34 раза ($p < 0,05$), при применении Лазикса — в 42 или 51 раз ($p < 0,05$), маннитола — в 48 или 61 раз ($p < 0,05$). В дальнейшем во всех случаях показатель быстро снижался. В группах с применением Конфумина и Лазикса отсутствие статистически значимых различий между уровнем s-L-FABP в фоне и после ТИП отмечено на 7-й и 14-й день после 30-минутной ТИП и на 14-й и 21-й день после 60-минутной ТИП. У кроликов, получавших маннитол, показатель нормализовывался в конце 3-й недели наблюдения после 30-минутной ТИП, в конце 4-й недели — после 60-минутной ТИП.

Уровни КИМ-1 в сыворотке крови после 30- или 60-минутной ТИП показаны в табл. 15 и на рис. 48.

В третьей и четвертой группах в течение 72 ч после экспериментального обескровливания почки выражено повышалась сывороточная концентрация КИМ-1 — в 49 раз после 30-минутной и в 65 раз после 60-минутной ТИП ($p < 0,05$). Затем показатель постепенно, медленно снижался без нормализации при завершающем измерении.

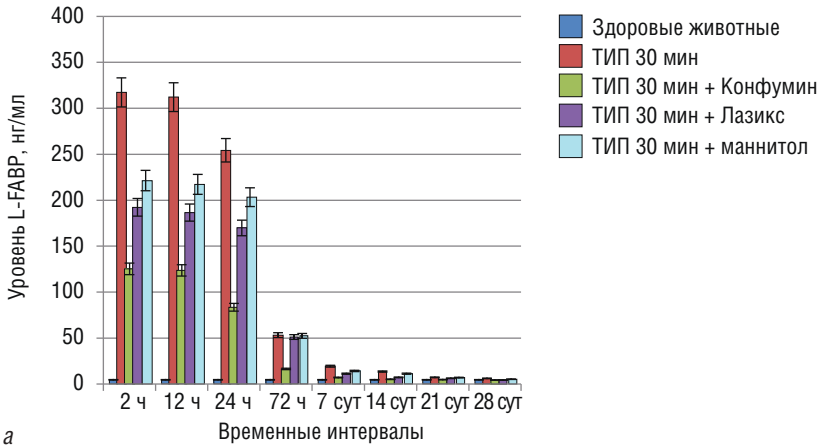
Таблица 14

Уровень печеночного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP, нг/мл), в сыворотке крови кроликов после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

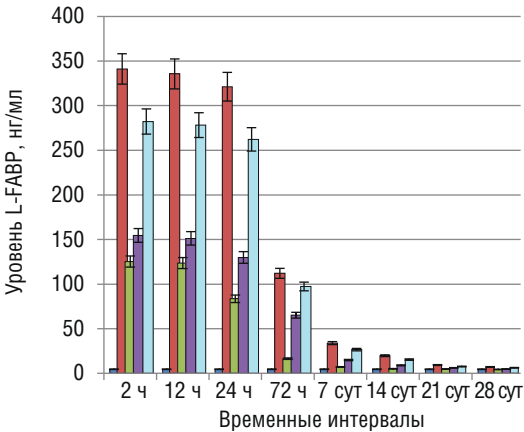
Статистические показатели затели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
Через 2 ч										
M	4,58	4,59	254,32 ¹	341,22 ^{1,2}	125,31 ^{1,3}	154,53 ^{1,2,6}	192,28 ^{1,3,4}	236,08 ^{1,2,6,7}	221,36 ^{1,3-5}	282,62 ^{1,2,6,7}
±m	0,31	0,28	11,02	16,58	9,64	23,08	14,36	20,38	19,56	22,31
Через 12 ч										
M	4,58	4,56	252,14 ¹	335,63 ^{1,2}	123,62 ^{1,3}	151,27 ^{1,2,6}	186,51 ^{1,3,4}	231,62 ^{1,2,6,7}	217,23 ^{1,3-5}	278,21 ^{1,2,6,7}
±m	0,31	0,25	13,25	21,06	11,14	12,36	12,08	16,34	15,88	16,36
Через 24 ч										
M	4,58	4,62	234,35 ¹	321,24 ^{1,2}	83,54 ^{1,3}	129,87 ^{1,2,6}	169,87 ^{1,3,4}	213,84 ^{1,2,6,7}	203,31 ^{1,3-5}	262,21 ^{1,2,6-8}
±m	0,31	0,33	12,52	13,24	4,69	12,48	10,33	13,52	17,06	18,24
Через 72 ч										
M	4,58	4,54	53,17 ¹	112,08 ^{1,2}	16,42 ^{1,3}	65,09 ^{1,2,6}	51,19 ^{1,4}	81,44 ^{1,2,6,7}	52,36 ^{1,4}	97,32 ^{1,2,6-8}
±m	0,31	0,26	3,26	10,28	1,38	6,57	4,17	6,33	4,21	6,33

Через 7 сут										
<i>M</i>	4,58	4,58	19,40 ¹	33,84 ^{1,2}	7,11	14,86 ^{1,2,3,6}	11,28 ^{1,4}	17,28 ^{1,2,6}	14,26 ^{1,4}	26,54 ^{1-3,6,7}
$\pm m$	0,31	0,29	2,11	3,24	1,02	1,84	1,56	2,16	1,14	2,08
Через 14 сут										
<i>M</i>	4,58	4,63	13,60 ¹	19,71 ^{1,2}	5,12	8,92 ^{2,6}	7,24 ⁴	12,37 ^{1,2,6,7}	11,24 ^{1,4,5}	15,34 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	0,31	0,31	1,28	1,05	0,36	1,11	1,02	1,24	1,32	1,56
Через 21 сут										
<i>M</i>	4,58	4,53	7,24	9,32	4,81	6,13 ⁶	6,24	5,88 ⁶	7,04	7,26 ⁶
$\pm m$	0,31	0,24	0,68	0,64	0,45	0,62	0,36	0,69	0,36	1,05
Через месяц										
<i>M</i>	4,58	4,58	6,14	7,13	4,32	4,82	4,37	4,23	5,22	6,24
$\pm m$	0,31	0,22	0,51	0,38	0,22	0,37	0,45	0,37	0,24	1,02

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса и маннитола; *M* — среднее арифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 47. Влияние фармакологической поддержки на послеоперационные изменения сыровоточной концентрации печеночного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

При применении Конфумина через 24 и 72 ч после вмешательства при продолжительности ишемии 30 или 60 мин концентрация КИМ-1 в сыворотке крови увеличивалась в 27 и 41 раз ($p < 0,05$), при использовании Лазикса — в 32–33 и 50 раз ($p < 0,05$), маннитола — в 39–44 и 57–61 раз соответственно ($p < 0,05$). Согласно данным, представленным в табл. 15 и на рис. 48, в группах без фармакологической поддержки

Таблица 15

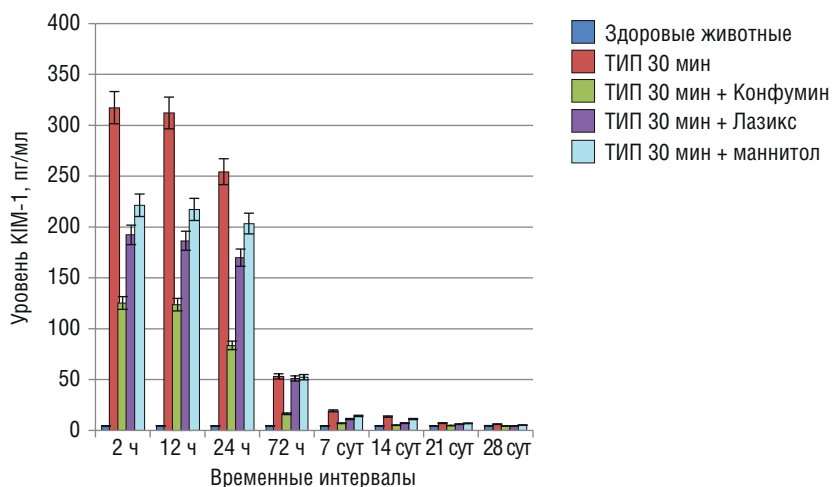
**Уровень молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл) в сыворотке крови кроликов
после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	15,36	15,20	756,32 ¹	999,01 ^{1,2}	398,15 ^{1,3}	626,13 ^{1,2,6}	502,42 ^{1,3,4}	752,21 ^{1,2,6,7}	678,25 ^{1,3-5}	864,3 ^{1,2,6-8}
±m	2,36	2,41	31,25	45,52	18,75	26,32	36,21	36,21	24,36	26,59
	Через 12 ч									
M	15,36	15,44	755,36 ¹	998,76 ^{1,2}	398,05 ^{1,3}	626,40 ^{1,2,6}	501,24 ^{1,3,4}	751,86 ^{1,2,6,7}	631,08 ^{1,3-5}	854,7 ^{1,2,6-8}
±m	2,36	3,11	2,42	45,36	19,68	21,65	32,18	31,28	27,62	26,85
	Через 24 ч									
M	15,36	15,33	738,31 ¹	988,16 ^{1,2}	374,24 ^{1,3}	602,33 ^{1,2,6}	488,36 ^{1,3,4}	728,15 ^{1,2,6,7}	624,06 ^{1,3-5}	846,4 ^{1,2,6-8}
±m	2,36	2,06	26,62	37,58	15,42	23,58	26,58	32,56	21,07	22,49
	Через 72 ч									
M	15,36	15,39	734,28 ¹	982,13 ^{1,2}	369,15 ^{1,3}	597,21 ^{1,2,6}	482,12 ^{1,3,4}	722,34 ^{1,2,6,7}	606,35 ^{1,3-5}	836,2 ^{1,2,6-8}
±m	2,36	2,17	30,18	41,39	17,33	19,87	24,75	30,48	31,06	32,26

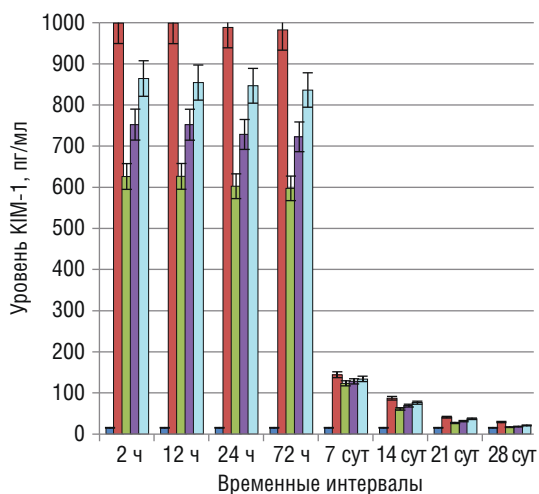
Окончание табл. 15

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, $n=36$	2-я, ложнооперированные кролики, $n=36$	3-я, ТИП 30 мин, $n=36$	4-я, ТИП 60 мин, $n=36$	5-я, ТИП 30 мин, Конфу-мин, $n=36$	6-я, ТИП 60 мин, Конфу-мин, $n=36$	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, $n=36$	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, $n=36$	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, $n=36$	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, $n=36$
	Через 7 сут									
M	15,36	15,29	91,41 ¹	144,26 ^{1,2}	76,45 ^{1,3}	123,46 ^{1,2,6}	79,14 ^{1,3,4}	128,18 ^{1,2,6,7}	87,26 ^{1,3-5}	134,1 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	2,36	2,63	15,08	12,28	6,34	12,39	11,09	18,45	6,38	14,44
	Через 14 сут									
M	15,36	15,43	62,15 ¹	87,31 ^{1,2}	31,13 ^{1,3}	61,16 ^{1,2,6}	44,96 ^{1,3,4}	69,23 ^{1,2,6,7}	53,24 ^{1,3-5}	76,36 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	2,36	1,62	8,64	8,46	3,18	6,42	6,54	6,87	5,88	6,38
	Через 21 сут									
M	15,36	15,31	31,22 ¹	41,18 ^{1,2}	15,26 ³	27,09 ^{1,2,6}	21,16 ^{1,3,4}	31,46 ^{1,2,7}	27,33 ^{1,3-5}	37,26 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	2,36	2,05	3,39	4,62	2,08	3,06	3,16	4,06	3,28	2,16
	Через месяц									
M	15,36	15,41	27,45 ¹	29,18 ¹	15,34 ³	16,76 ⁶	16,84 ^{3,4}	18,13 ⁶	19,36 ³⁻⁵	21,06 ^{1,2,6-8}
$\pm m$	2,36	2,32	2,41	2,37	3,06	2,31	2,48	2,34	2,11	2,03

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препарата; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препарата; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; M — среднестатистическое значение показателя; m — ошибка среднестатистического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 48. Влияние фармакологической поддержки на содержание в сыворотке крови молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

в первые 3 сут после 30- или 60-минутной ТИП уровень КИМ-1 в моче превышал значения у здоровых кроликов в 24 и 27 раз соответственно ($p < 0,05$). Затем биохимические нарушения регрессировали: сначала быстро, потом постепенно, но в конце периода наблюдения (28-е сутки) концентрация КИМ-1 в моче была достоверно выше, чем исходные значения, вне зависимости от времени ТИП.

У кроликов, получавших Конфумин, в первые 3 сут после 30- или 60-минутной окклюзии почечной артерии концентрация КИМ-1 в моче увеличивалась в 9 и 12 раз соответственно, то есть в меньшей степени, чем у контрольных животных ($p < 0,05$). Затем значение показателя уменьшалось. Статистически значимые различия между уровнем КИМ-1 в моче до постановки опыта и после утрачиваются в конце второй послеоперационной недели в случае с 30-минутной ТИП или в конце 3-й недели в случае 60-минутной ТИП. Как видно из табл. 16 и рис. 49, после теплового обескровливания почки в течение 30 и 60 мин и введения Лазикса в первые 72 ч содержание КИМ-1 в моче увеличивалось в 14 и 16 раз соответственно. Первые признаки восстановления уровня КИМ-1 появлялись в конце 1-й недели наблюдения. Содержание КИМ-1 в моче нормализовывалось на 28-й день мониторинга независимо от продолжительности обескровливания.

Через 24 и 72 ч после применения маннитола и ТИП в течение 30 или 60 мин концентрация КИМ-1 в моче увеличивается в 18 и 22 раза соответственно. У животных девятой группы, перенесших 30-минутную ишемию почки, этот показатель восстанавливался не ранее конца первого послеоперационного месяца. После 60-минутной ТИП (десятая группа) уровень μ -КИМ нормализовывался в те же сроки. Данные о послеоперационных изменениях ТБК-РП ПОЛ в сыворотке крови кроликов с некорригированной ишемически-реоксигенационной травмой и животных, получавших фармакологическую поддержку, отражены в табл. 17 и на рис. 50.

В третьей и четвертой группах в течение 72 ч после ТИП содержание в сыворотке крови ТБК-РП ПОЛ постоянно увеличивалось и достигало уровня, превышающего таковой у интактных кроликов в 3 раза в случае с 30-минутным обескровливанием почки ($p < 0,05$) и в 6 раз в случае 60-минутной ТИП ($p < 0,05$). В дальнейшем этот показатель снижался, а его нормализация зарегистрирована на 14-е и 21-е сутки в группах с 30-минутной или 60-минутной ТИП соответственно.

При моделировании ТИП при воздействии Конфумина в конце 1-х и 3-х суток после 30-минутной ТИП уровень ТБК-РП ПОЛ повышался в 1,6 раза ($p < 0,05$) и достигал нормальных значений на 7-й день эксперимента.

Таблица 16

**Уровень молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл) в моче кроликов
после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, Конфумин, n=36	6-я, Конфумин, n=36	7-я, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
Через 2 ч										
M	2,16	3,18	3,86 ¹	5,38 ^{1,2}	2,64 ^{1,3}	3,05 ^{1,2,6}	3,22 ^{1,3,4}	3,78 ^{1,2,7}	3,54 ^{1,3-5}	4,48 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,11	0,09	0,25	0,08	0,07	0,06	0,026	0,02	0,11
Через 12 ч										
M	2,16	3,14	4,72 ¹	7,62 ^{1,2}	3,22 ^{1,3}	4,14 ^{1,2}	3,92 ^{1,3,4}	5,64 ^{1,2,3,7}	4,28 ^{1,3-5}	6,62 ^{1,2,7,8}
±m	0,14	0,09	0,11	0,76	0,11	0,136	0,001	5,646	0,11	0,14
Через 24 ч										
M	2,16	3,08	5,08 ¹	10,26 ^{1,2}	3,46 ^{1,3}	6,12 ^{1,2,6}	4,26 ^{1,3,4}	8,16 ^{1,2,6,7}	4,72 ^{1,3-5}	9,23 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,06	0,08	0,67	0,12	0,21	0,35	0,24	0,13	0,17
Через 72 ч										
M	2,16	3,02	5,85 ¹	12,26 ^{1,2}	3,54 ^{1,3}	6,81 ^{1,2,6}	4,71 ^{1,3,4}	9,74 ^{1,2,6,7}	5,18 ^{1,3-5}	10,98 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,08	0,15	1,24	0,34	0,99	0,65	0,68	0,21	1,01
Через 7 сут										
M	2,16	2,45	3,75 ¹	8,14 ^{1,2}	2,143	3,28 ^{1,2,6}	3,12 ^{1,3,4}	5,42 ^{1,2,6,7}	3,41 ^{1,3-5}	6,68 ^{1,2,6,7}

Окончание табл. 16

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, $n=36$	2-я, ложно-оперированные кролики, $n=36$	3-я, ТИП 30 мин, $n=36$	4-я, ТИП 60 мин, $n=36$	5-я, ТИП 30 мин, Конфумин, $n=36$	6-я, ТИП 60 мин, Конфумин, $n=36$	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, $n=36$	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс ⁴ , $n=36$	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, $n=36$	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, $n=36$
$\pm m$	0,14	0,09	0,11	0,11	0,12	0,11	0,13	0,11	0,14	0,21
Через 14 сут										
M	2,16	2,21	2,16	4,06 ²	2,15	2,86 ⁴	2,13	3,36 ^{2,6,7}	2,14	3,76 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	0,14	0,11	0,21	0,22	0,14	0,14	0,10	0,16	0,12	0,33
Через 21 сут										
M	2,16	2,15	2,14	2,21	2,16	2,15	2,15	2,17	2,14	2,21 ⁶
$\pm m$	0,14	0,08	0,08	0,15	0,11	0,10	0,11	0,13	0,09	0,11
Через месяц										
M	2,16	2,16	2,16	2,15	2,14	2,16	2,13	2,16	2,14	2,16
$\pm m$	0,14	0,07	0,14	0,11	0,12	0,11	0,10	0,11	0,10	0,08

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препарата; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препарата; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; M — среднеарифметическое значение показателя; m — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

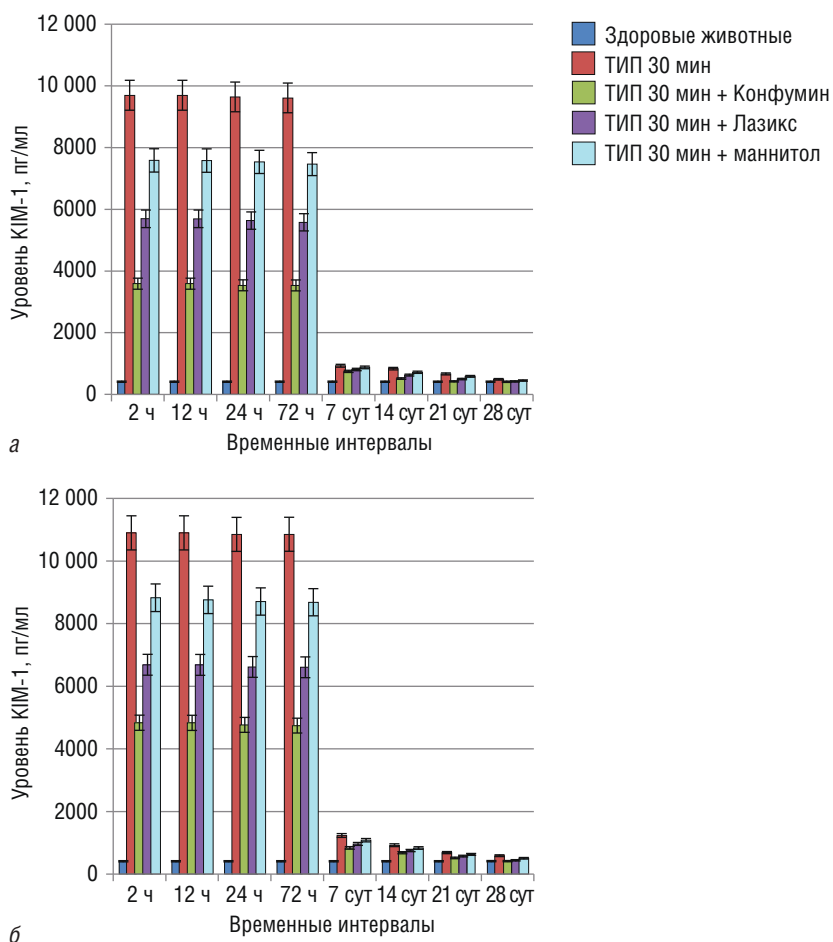


Рис. 49. Влияние фармакологической поддержки на содержание в моче молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1) через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки

После 60-минутного пережатия почечной артерии концентрация ТБК-РП ПОЛ возрастала в 3 раза ($p < 0,05$), дооперационные значения показателя отмечались на 14-е сутки периода наблюдения. В группах с использованием Лазикса и маннитола, так же как и в группах сравнения, сразу после постановки опыта содержание ТБК-РП ПОЛ в сыворотке крови постепенно увеличивалось. Через 72 ч на фоне действия Лазикса сывороточная концентрация данного показателя превышала

Таблица 17

Концентрация тиобарбитуровой кислоты реактивных продуктов перекисного окисления липидов (мкмоль/мл) в сыворотке крови кроликов после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфумин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфумин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	2,16	3,18	3,86 ¹	5,38 ^{1,2}	2,64 ^{1,3}	3,05 ^{1,2,6}	3,22 ^{1,3,4}	3,78 ^{1,2,7}	3,54 ^{1,3-5}	4,48 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,11	0,09	0,25	0,08	0,07	0,06	0,026	0,02	0,11
	Через 12 ч									
M	2,16	3,14	4,72 ¹	7,62 ^{1,2}	3,22 ^{1,3}	4,14 ^{1,2}	3,92 ^{1,3,4}	5,64 ^{1,2,3,7}	4,28 ^{1,3-5}	6,62 ^{1,2,7,8}
±m	0,14	0,09	0,11	0,76	0,11	0,136	0,001	5,646	0,11	0,14
	Через 24 ч									
M	2,16	3,08	5,08 ¹	10,26 ^{1,2}	3,46 ^{1,3}	6,12 ^{1,2,6}	4,26 ^{1,3,4}	8,16 ^{1,2,6,7}	4,72 ^{1,3-5}	9,23 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,06	0,08	0,67	0,12	0,21	0,35	0,24	0,13	0,17
	Через 72 ч									
M	2,16	3,02	5,85 ¹	12,26 ^{1,2}	3,54 ^{1,3}	6,81 ^{1,2,6}	4,71 ^{1,3,4}	9,74 ^{1,2,6,7}	5,18 ^{1,3-5}	10,98 ^{1,2,6,7}
±m	0,14	0,08	0,15	1,24	0,34	0,99	0,65	0,68	0,21	1,01

Через 7 сут										
<i>M</i>	2,16	2,45	3,75 ¹	8,14 ^{1,2}	2,14 ³	3,28 ^{1,2,6}	3,12 ^{1,3,4}	5,42 ^{1,2,6,7}	3,41 ^{1,3-5}	6,68 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	0,14	0,09	0,11	0,11	0,12	0,11	0,13	0,11	0,14	0,21
Через 14 сут										
<i>M</i>	2,16	2,21	2,16	4,06 ²	2,15	2,86 ⁴	2,13	3,36 ^{2,6,7}	2,14	3,76 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	0,14	0,11	0,21	0,22	0,14	0,14	0,10	0,16	0,12	0,33
Через 21 сут										
<i>M</i>	2,16	2,15	2,14	2,21	2,16	2,15	2,15	2,17	2,14	2,21 ⁶
$\pm m$	0,14	0,08	0,08	0,15	0,11	0,10	0,11	0,13	0,09	0,11
Через месяца										
<i>M</i>	2,16	2,16	2,16	2,15	2,14	2,16	2,13	2,16	2,14	2,16
$\pm m$	0,14	0,07	0,14	0,11	0,12	0,11	0,10	0,11	0,10	0,08

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Коффумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Коффумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднееарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднееарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

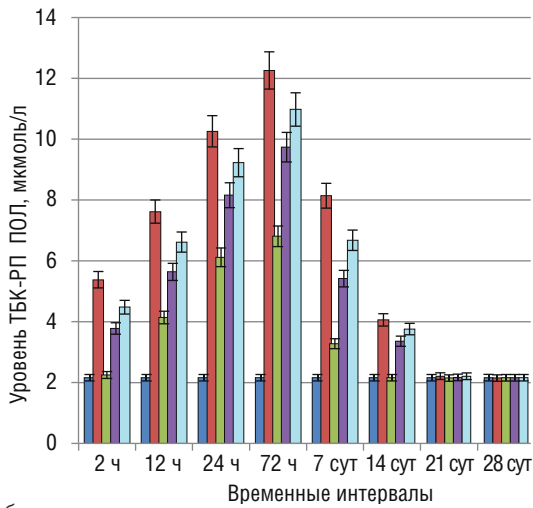
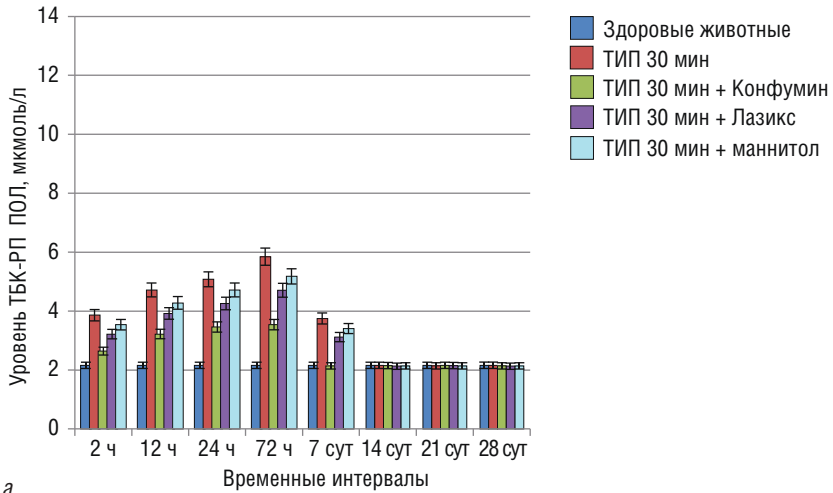


Рис. 50. Влияние фармакологической поддержки на содержание в сыворотке крови тиобарбитуровой кислоты реактивных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-РП ПОЛ) через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки

исходную величину в 2 раза при 30-минутном и в 4 раза при 60-минутном обескровливании почки ($p < 0,05$). У животных, получавших маннитол, значение показателя в рассматриваемые сроки и в зависимости от времени ишемии возрастало в 2,4 и 5 раз (30- или 60-минутная ТИП соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, наиболее высокая нефропротекторная активность в условиях экспериментальной ТИП наблюдалась для Конфумина.

Динамика активности сывороточной ЛДГ в контрольных и рабочих группах после экспериментального теплового обескровливания почки представлена в табл. 18 и на рис. 51. Согласно содержащимся в них данным во всех группах в течение первых 72 ч после постановки опыта активность ЛДГ постоянно повышалась. В конце третьих послеоперационных суток мониторинга при 30- или 60-минутной ТИП значение этого показателя у животных, не получавших фармакологическую поддержку, увеличивалось на 51 и 111% ($p < 0,05$), на фоне действия Конфумина — на 24 и 80% ($p < 0,05$), Лазикса — на 39 и 95% ($p < 0,05$), маннитола — на 45 и 103% ($p < 0,05$) соответственно.

При моделировании ТИП на фоне действия Конфумина активность ЛДГ достигала нормальных значений на 7-е сутки после 30-минутной ТИП или на 14-е сутки после 60-минутного обескровливания почки. Во всех группах сравнения с некорректированной или проведенной под прикрытием Лазикса или маннитола ТИП активность ЛДГ нормализовывалась на неделю позже, чем у кроликов, получавших Конфумин, то есть в конце второй и третьей послеоперационных недель при 30- или 60-минутной ТИП соответственно.

Согласно данным, представленным в табл. 19 и на рис. 52, в первые 24 ч после 30- или 60-минутной ТИП у всех животных без исключения концентрация креатинина в сыворотке крови статистически значимо не отличалась от показателя у интактных животных. В конце третьих послеоперационных суток концентрация креатинина у животных, перенесших 60-минутную ишемию почки без медикаментозной поддержки, была увеличена в 1,3 раза ($p < 0,05$), на фоне действия Лазикса — в 1,2 раза ($p < 0,05$), на фоне действия маннитола — в 1,2 раза ($p < 0,05$).

На 7-е сутки эксперимента статистически значимое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови зарегистрировано уже у всех подопытных животных: после 30- или 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки — в 1,7 и 1,9 раза; на фоне действия Конфумина — в 1,3 и 1,4 раза; маннитола — в 1,4 и 1,8 раза; Лазикса — в 1,5 раза. Затем во всех сериях показатель начинал снижаться. На 14-й день опыта

Таблица 18

**Активность лактатдегидрогеназы (МЕ/л) в сыворотке крови кроликов
после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложнооперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфрумин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфрумин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	1450,9	1378,6	1612,3 ¹	1838,3 ^{1,2}	1598,9 ¹⁻³	1712,4 ^{1,2,5,6}	1602,4 ¹⁻⁴	1767,5 ^{1,2,6,7}	1606,5 ^{1,3-5}	1802,4 ^{1,2,6,7}
±m	50,91	49,21	52,84	113,21	63,24	27,32	52,29	10,48	36,12	61,23
	Через 12 ч									
M	1450,9	1352,3	1753,5 ¹	2114,1 ^{1,2}	1722,6 ^{1,3}	1905,5 ^{1,2,6}	1747,6 ^{1,3,4}	1990,7 ^{1,2,6,7}	1750,2 ^{1,3,4}	2055,3 ^{1,2,6,7}
±m	50,91	47,65	64,58	112,54	76,04	74,02	62,57	11,28	24,69	31,06
	Через 24 ч									
M	1450,9	1385,3	1986,6 ¹	2458,6 ^{1,2}	1811,4 ^{1,3}	2362,4 ^{1,2}	1901,8 ^{1,3}	2411,4 ^{1,2}	1942,3 ^{1,3}	2432,2 ^{1,2}
±m	50,91	49,62	21,85	126,24	72,56	63,25	60,55	5,53	32,42	36,04
	Через 72 ч									
M	1450,9	1389,9	2185,8 ¹	3068,5 ^{1,2}	1805,8 ^{1,3}	2618,3 ^{1,2}	2011,3 ^{1,3}	2823,8 ^{1,2}	2096,6 ^{1,3}	2938,2 ^{1,2}
±m	50,91	51,08	71,78	183,64	69,13	119,43	60,56	6,55	26,14	31,36

Через 7 сут										
<i>M</i>	1450,9	1421,3	1654,2 ¹	2658,3 ^{1,2}	1434,6 ^{1,3}	2125,5 ^{1,2}	1672,4 ^{1,3}	2362,4 ^{1,2}	1664,4 ^{1,3}	2514,8 ^{1,2}
$\pm m$	50,91	48,22	68,32	112,08	74,11	77,44	48,25	11,23	28,13	25,42
Через 14 сут										
<i>M</i>	1450,9	1435,5	1462,2	2235,4 ^{1,2}	1436,2	1454,2 ⁶	1448,2	1734,2 ^{1,2}	1456,2	1964 ^{1,2,6,7}
$\pm m$	50,91	44,14	64,22	105,64	62,35	81,46	38,46	28,64	22,53	30,28
Через 21 сут										
<i>M</i>	1450,9	1452,4	1454,4	1458,2	1444,5	1450,4	1448,4	1452,8	1454,3	1454,6
$\pm m$	50,91	41,52	59,27	106,21	81,44	102,32	69,24	32,08	21,36	24,38
Через месяц										
<i>M</i>	1450,9	1453,2	1451,6	1448,4	1442,6	1451,2	1450,6	1446,2	1450,8	1447,6
$\pm m$	50,91	45,21	61,28	77,13	84,08	78,25	38,44	46,15	34,15	36,47

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднеарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.

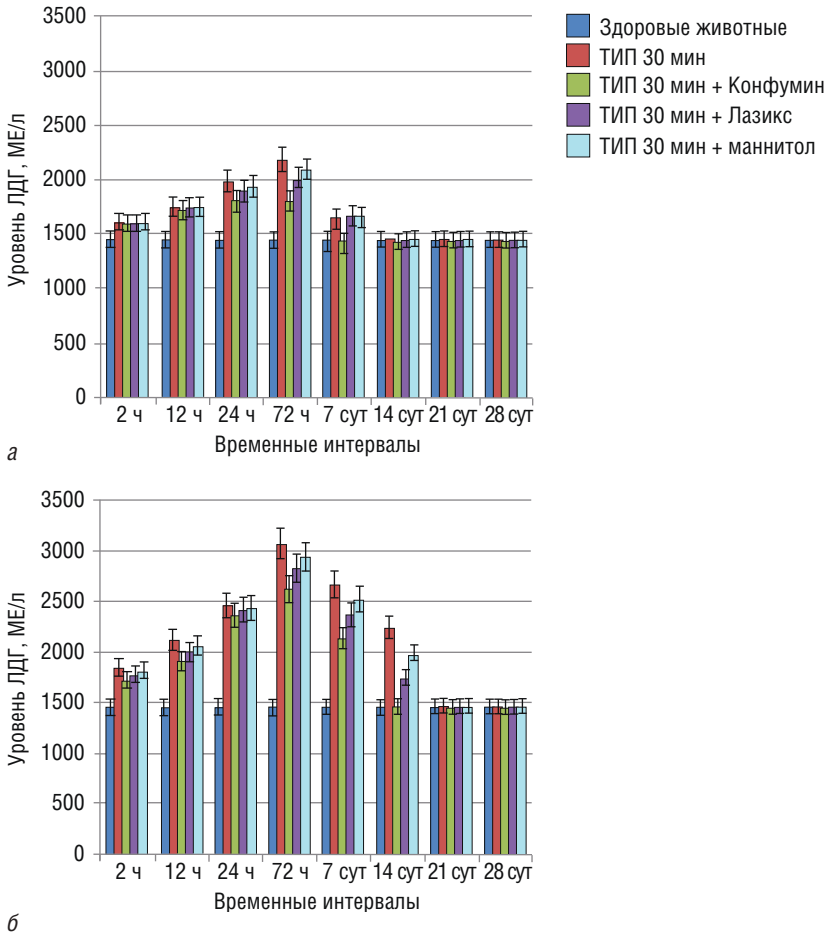


Рис. 51. Влияние фармакологической поддержки на сыровоточную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

сыровоточный уровень креатинина достигал нормальных значений у кроликов пятой и шестой групп, получавших Конфумин, а также в группе 30-минутной ТИП с введением Лазикса. В конце периода наблюдения достоверные различия между содержанием креатинина в сыворотке крови у подопытных и интактных кроликов сохранялись только в четвертой и десятой группах — с 60-минутной ТИП, без фармакологической поддержки и выполненной на фоне действия маннитола.

Таблица 19

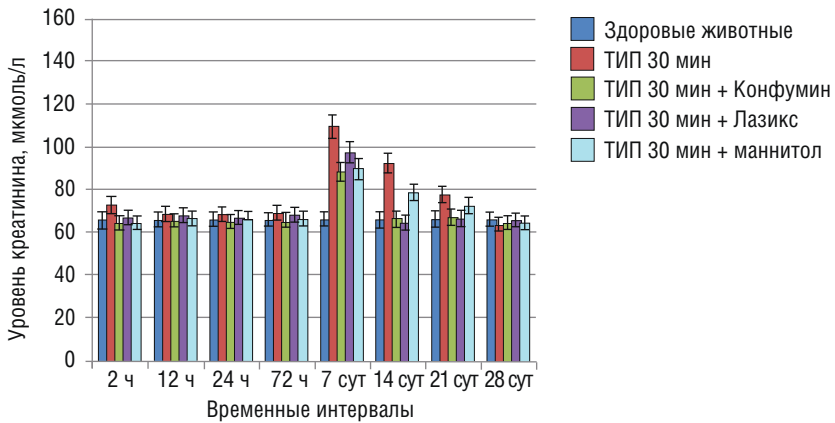
Уровень креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови кроликов после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложно-оперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, ТИП 30 мин, Конфумин, n=36	6-я, ТИП 60 мин, Конфумин, n=36	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, n=36	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, n=36	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
Через 2 ч										
M	65,85	63,41	72,86	74,34	64,25	68,36	66,78	69,75	64,42	64,28
±m	4,54	3,28	3,02	3,01	4,08	6,24	0,55	1,53	9,66	12,08
Через 12 ч										
M	65,85	78,64	68,54	66,95	65,41	68,04	67,79	63,45	66,44	65,68
±m	4,54	2,58	4,36	4,32	4,05	6,22	0,57	1,59	10,52	12,11
Через 24 ч										
M	65,85	74,62	68,62	72,58	64,68	66,08	66,64	66,04	66,14	64,64
±m	4,54	3,14	2,54	4,28	3,64	7,36	0,55	1,03	11,08	12,31
Через 72 ч										
M	65,85	76,73	68,96	84,33 ^{1,2}	65,62	68,45	68,17	79,45 ^{1,2,3}	67,34	81,72 ^{1,2,6}
±m	4,54	4,99	3,99	4,85	3,32	5,62	0,62	1,56	9,68	11,36
Через 7 сут										
M	65,85	68,33	109,52 ¹	122,25 ^{1,2}	88,25 ³	89,34 ⁶	97,27 ^{1,3,4}	95,33 ^{1,2,6}	89,76 ^{1,3,4}	116,22 ^{1,2}

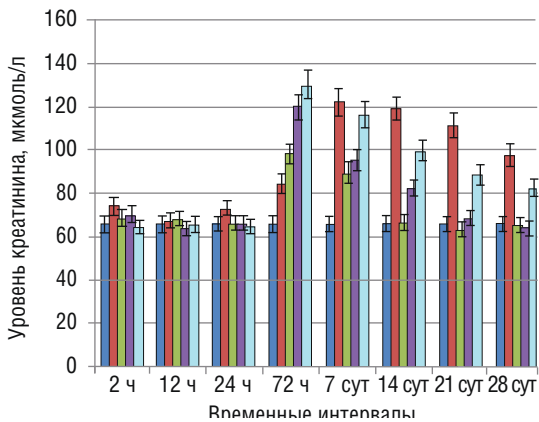
Окончание табл. 19

Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, $n=36$	2-я, ложно-оперированные кролики, $n=36$	3-я, ТИП 30 мин, $n=36$	4-я, ТИП 60 мин, $n=36$	5-я, ТИП 30 мин, Конфумин, $n=36$	6-я, ТИП 60 мин, Конфумин, $n=36$	7-я, ТИП 30 мин, Лазикс, $n=36$	8-я, ТИП 60 мин, Лазикс, $n=36$	9-я, ТИП 30 мин, маннитол, $n=36$	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, $n=36$
$\pm m$	4,54	3,25	6,28	6,36	4,38	6,33	5,32	7,65	6,34	8,42
Через 14 сут										
M	65,85	67,17	92,36 ¹	119,14 ^{1,2}	66,39 ³	66,25 ⁶	64,35 ³	82,42 ^{1,2,6}	78,54 ^{1,3,4}	99,46 ^{1,2,6}
$\pm m$	4,54	4,52	5,46	7,84	6,24	5,37	6,11	5,26	5,39	6,33
Через 21 сут										
M	65,85	62,48	77,62 ¹	111,22 ^{1,2}	67,12 ³	63,14 ⁶	66,32 ³	68,33 ⁶	72,36 ^{1,3,4}	88,44 ^{1,2,6}
$\pm m$	4,54	5,41	6,38	6,35	5,36	6,12	5,61	6,33	5,62	4,66
Через месяц										
M	65,85	65,38	63,34	97,65 ^{1,2}	64,28	65,27 ⁶	65,42	64,15 ⁶	64,22	82,43 ^{1,2,6}
$\pm m$	4,54	5,18	6,24	4,16	5,41	5,32	5,44	5,24	4,44	5,26

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне влияния Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; M — среднееарифметическое значение показателя; m — ошибка среднееарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 52. Влияние фармакологической поддержки на уровень креатинина в сыворотке крови через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

Как видно из табл. 20 и рис. 53, сывороточный уровень мочевины практически не изменялся во всех группах в течение первых 72 ч после постановки опыта ($p > 0,05$).

В конце 1-й недели мониторинга в зависимости от времени обескровливания почки и схемы нефропротекции (Конфумин, Лазикс или маннитол) концентрация мочевины в сыворотке крови увеличилась на 23–75%. В дальнейшем значение этого показателя уменьшалось, но уровень мочевины в крови нормализовывался в разные сроки:

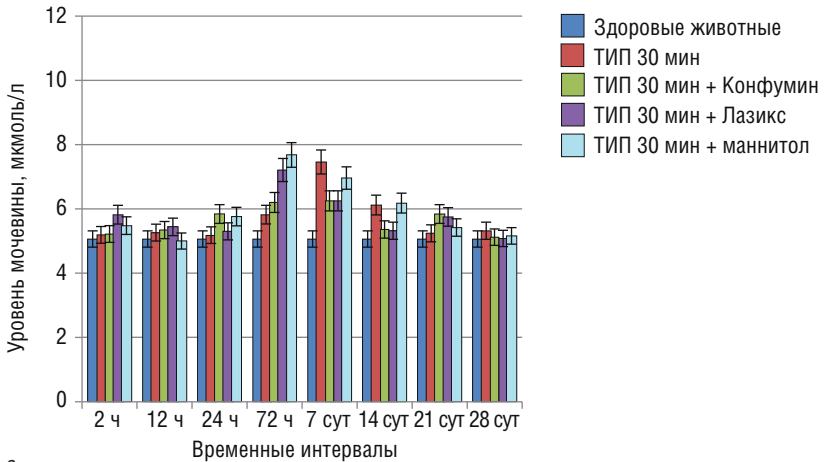
Таблица 20

**Изменения уровня мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови кроликов
после 30- или 60-минутной тепловой ишемии почки**

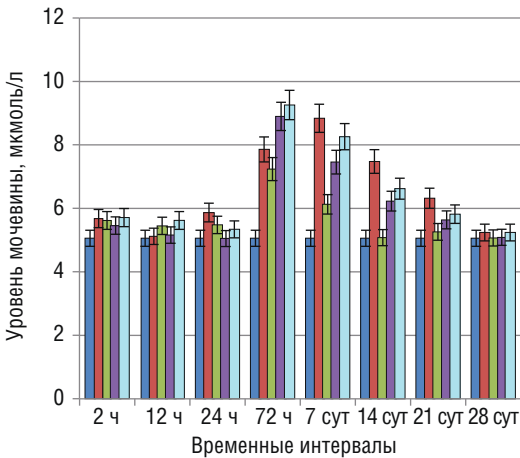
Статистические показатели	Группа									
	1-я, интактная, n=36	2-я, ложно-оперированные кролики, n=36	3-я, ТИП 30 мин, n=36	4-я, ТИП 60 мин, n=36	5-я, Конфумин, n=36	6-я, Конфумин, n=36	7-я, Лазикс, n=36	8-я, Лазикс, n=36	9-я, маннитол, n=36	10-я, ТИП 60 мин, маннитол, n=36
	Через 2 ч									
M	5,06	5,38	5,19	5,68	5,22	5,62	5,82	5,46	5,48	5,71
±m	0,38	0,22	0,06	0,58	0,06	1,03	0,12	0,15	0,33	0,42
	Через 12 ч									
M	5,06	5,21	5,26	5,12	5,34	5,45	5,44	5,16	5,12	5,62
±m	0,38	0,38	0,14	0,22	0,11	0,24	0,12	0,14	0,24	0,41
	Через 24 ч									
M	5,06	5,48	5,18	5,87	5,84	5,48	5,30	5,05	5,76	5,34
±m	0,38	0,27	0,25	0,23	0,14	0,24	0,12	0,14	0,26	0,38
	Через 72 ч									
M	5,06	5,67	5,82 ¹	6,86	6,20	6,24	6,21	6,90	6,68	6,26
±m	0,38	0,31	0,27	0,97	0,33	0,65	0,12	0,42	0,34	0,36

Через 7 сут										
<i>M</i>	5,06	5,08	7,46 ¹	8,84 ^{1,2}	6,25 ^{1,3}	6,13 ^{1,6}	6,52 ^{1,3,4}	7,46 ^{1,2,6}	6,96 ^{1,3,4}	8,26 ^{1,2,6}
$\pm m$	0,38	0,22	1,11	0,66	0,68	0,82	0,32	0,65	0,22	0,37
Через 14 сут										
<i>M</i>	5,06	5,14	6,12 ¹	7,48 ^{1,2}	5,36 ³	6,08 ^{1,2}	5,32 ⁴	6,23 ^{1,6}	6,18 ^{1,5}	6,62 ^{1,2,6}
$\pm m$	0,38	0,34	0,54	0,84	0,72	0,68	0,42	0,28	0,18	0,28
Через 21 сут										
<i>M</i>	5,06	5,10	5,24	6,32 ^{1,2}	5,84 ³	5,26 ⁶	5,75 ³	5,64 ⁶	5,42	5,82 ⁶⁻⁸
$\pm m$	0,38	0,28	0,68	0,58	0,35	0,47	0,44	0,36	0,22	0,34
Через месяц										
<i>M</i>	5,06	5,10	5,32	5,24	5,12	5,07	5,08 ³	5,09	5,16	5,24 ^{7,8}
$\pm m$	0,38	0,22	0,45	0,64	0,62	0,66	0,17	0,17	0,21	0,22

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от показателя у интактных животных; ² — статистически значимые отличия между данными при 30- или 60-минутной ТИП; ³ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП без медикаментозного сопровождения и на фоне действия препаратов; ⁴ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Конфумина и на фоне введения Лазикса или маннитола; ⁵ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 30-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; ⁶ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП без фармакологической поддержки и на фоне действия препаратов; ⁷ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после применения Конфумина и на фоне действия Лазикса или маннитола; ⁸ — статистически значимые отличия между значениями показателя при 60-минутной ТИП после введения Лазикса и маннитола; *M* — среднеарифметическое значение показателя; *m* — ошибка среднеарифметического; ТИП — тепловая ишемия почки.



а



б

Рис. 53. Влияние фармакологической поддержки на уровень мочевины в сыворотке крови через 2, 12, 24, 72 ч и 7, 14, 21, 28 сут после 30- (а) или 60-минутной (б) тепловой ишемии почки (ТИП)

на фоне действия Конфумина — в конце 2-й и 3-й недели периода наблюдения при 30- и 60-минутной ТИП соответственно; Лазикса и маннитола — на 21-й день эксперимента независимо от продолжительности теплового обескровливания почки.

Таким образом, согласно результатам экспериментального исследования, Конфумин, вводимый внутривенно за 24 и 2 ч до моделирования

30- или 60-минутной ТИП, предотвращает деструкцию канальцевых эпителиоцитов, окклюзию просветов канальцев продуктами распада их стенок, сладжирование крови в капиллярах клубочковой и канальцевой систем, уменьшает выраженность биохимических признаков ишемического повреждения почечной ткани. Нефропротекторная активность Конфумина в изучаемых условиях заметно превосходит таковую у Лазикса и маннитола. Применение Конфумина позволяет максимально эффективно защитить и стимулировать почечную ткань во время кислородной депривации ишемизированного органа.

Клиническое изучение нефропротекторных возможностей натриевой соли фумаровой кислоты в целях улучшения результатов хирургического органосохраняющего лечения новообразований почки представляется необходимым, оправданным и является актуальной проблемой современной медицины.

5.3.2. Клиническое исследование нефропротекторной активности Конфумина

Материалом для клинической части исследований, выполненных на базе Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, послужили результаты лечения 308 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет с диагностированным ПКР, находившихся на стационарном лечении с марта 2013 по февраль 2017 г. и прооперированных методом ЛРП.

При разделении больных на группы учитывали продолжительность интраоперационной ТИП и медикаментозное сопровождение хирургического вмешательства. Были сформированы девять групп пациентов, общие характеристики которых представлены в табл. 21.

Для сравнительного анализа качества нефропротекции в условиях ЛРП на фоне действия изучаемых препаратов определяли содержание в сыворотке крови и моче NGA, цистатина С, KIM-1, L-FABP; в сыворотке крови — креатинина и мочевины. Кроме того, рассчитывали СКФ по формулам СКД-ЕРІ (2009 г., модификация 2011 г.) и F.J. Ноек et al. (2003).

Пробы крови брали на 1-е, 3-и и 7-е сутки после хирургического вмешательства, через 2, 3 и 4 нед после операции, в конце 3-го, 6-го и 12-го месяца наблюдения.

Обработку полученных данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики в пакете прикладных программ Statistica 6.0 (Microsoft Excel 2010). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 21

Распределение пациентов по группам

Группа	Число больных	Время тепловой ишемии, мин	Медикаментозная нефропротекция
Первая контрольная	60	15–30	За 10 мин до пережатия почечной артерии, внутривенно капельно: 1) маннитол 15% в дозе 200,0 (400,0) мл; 2) гепарин натрия по 5000 МЕ
Вторая контрольная	36	15 и менее	
Третья контрольная	9	30–45	
Четвертая рабочая	62	15–30	Конфумин в дозе 100,0 мл, внутривенно, 60 капель в минуту, 3 раза в день операции, 2 раза в день в течение 3 сут после операции
Пятая рабочая	48	15 и менее	
Шестая рабочая	10	30–45	
Седьмая рабочая	49	15–30	Лазикс в дозе 3,00 мг/кг, внутривенно, за 7–10 мин до наложения микрососудистого зажима на почечную артерию
Восьмая рабочая	25	15 и менее	
Девятая рабочая	9	30–45	

Концентрация в сыворотке крови NGAL, цистатина С, КИМ-1, креатинина у мужчин и женщин, а также мочевины у пациентов, перенесших ЛРП и тепловую ишемию различной продолжительности, представлена в табл. 22–30. Динамику изучаемых показателей в зависимости от отсутствия/наличия медикаментозного сопровождения и его состава иллюстрируют рис. 54–60.

Как видно из табл. 22 и рис. 54, у всех пациентов в первые 3 сут после ЛРП наблюдался выраженный рост уровня NGAL в сыворотке крови. При тепловой ишемии, длящейся 15, 15–30 и 30–45 мин, на фоне действия маннитола значение этого показателя превышало дооперационную величину в 85, 100 и 119 раз ($p < 0,05$), Конфумина — в 43, 51 и 60 раз ($p < 0,05$), Лазикса — в 73, 83 и 110 раз ($p < 0,05$). Затем этот показатель снижался — сначала быстро (до конца первой послеоперационной недели), затем медленно. При тепловой ишемии, продолжающейся не более получаса, концентрация s-NGAL нормализовывалась на 21–28-е сутки. В случае увеличения времени ТИП до 30–45 мин сывороточный уровень NGAL не отличался от исходного через 3 мес наблюдения у больных, получавших маннитол; в конце 4-й недели — у пациентов, получавших Конфумин или Лазикс.

Таблица 22

Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл) в сыворотке крови пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистические показатели	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15		15-30		30-45					
	Фармакологический препарат									
До операции	Кон-фумин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Ман-нитол
Через сутки										
M	14,82	604,39 ¹⁻⁴	1185,14 ¹⁻⁵	954,19 ¹⁻⁶	777,43 ¹	1574,4 ^{1,2}	1257,27 ¹⁻³	927,62 ¹⁻⁶	1819,58 ¹⁻⁸	1346,9 ¹⁻⁹
±m	0,73	19,99	39,21	16,17	40,86	80,12	12,59	19,52	38,55	13,64
Через 3 сут										
M	14,82	600,39 ¹⁻⁴	1193,3 ¹⁻⁵	958,04 ¹⁻⁶	779,69 ¹	1528,8 ^{1,2}	1257,29 ¹⁻³	913,22 ¹⁻⁷	1867,68 ¹⁻⁸	1347,7 ¹⁻⁹
±m	0,73	19,84	36,22	15,61	40,68	79,76	12,60	17,88	34,69	13,62
Через 7 сут										
M	14,82	82,24 ¹⁻⁴	159,11 ^{1-3,5}	125,45 ¹⁻⁴	106,81 ¹	209,94 ^{1,2}	154,92 ¹⁻³	125,1 ^{1,2-6}	244,36 ¹⁻⁸	183,61 ¹⁻⁹
±m	0,73	2,72	4,70	1,15	5,58	10,63	1,57	2,45	4,46	0,66
Через 14 сут										
M	14,82	41,01 ¹⁻⁴	79,56 ^{1,2-5}	62,62 ¹⁻⁶	53,36 ¹	100,65 ^{1,2}	74,16 ¹⁻³	62,45 ¹⁻⁶	125,5561 ¹	92,0361 ¹⁻⁹
±m	0,73	1,33	2,35	0,38	2,78	4,16	0,53	1,25	2,05	0,60
Через 21 сут										
M	14,82	14,36 ²⁻⁴	38,6 ^{1,2,5}	25,23 ^{1,3-6}	26,96 ¹	47,42 ^{1,2}	35,57 ¹⁻³	31,25 ^{1,3,5,6}	53,23 ^{1,2,4,7}	41,40 ^{1,2,5,7-9}
±m	0,73	0,59	0,91	0,49	1,47	1,31	0,44	0,66	2,02	0,70

Окончание табл. 22

Статистические показатели	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15			15-30			30-45			
	Конфумин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Лазикс
	Фармакологический препарат									
	Через месяц									
<i>M</i>	14,82	17,47	15,39	15,23	19,22	16,40	15,42	15,26	18,42	
$\pm m$	0,73	0,47	0,16	0,71	0,79	0,14	0,47	2,02	0,24	
	Через 3 мес									
<i>M</i>	14,82	15,99	14,27	15,10	15,3	15,49	15,32	13,97	14,16	
$\pm m$	0,73	0,46	0,165	0,75	0,82	0,14	0,53	0,43	0,20	
	Через 6 мес									
<i>M</i>	14,82	15,62	14,43	15,18	14,67	15,48	15,35	13,43	14,58	
$\pm m$	0,73	0,42	0,15	0,76	0,52	0,14	0,42	0,32	0,21	
	Через 12 мес									
<i>M</i>	14,82	15,48	14,43	15,14	15,24	14,56	15,35	15,61	14,52	
$\pm m$	0,73	0,34	0,15	0,58	0,69	0,12	0,42	0,62	0,18	

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

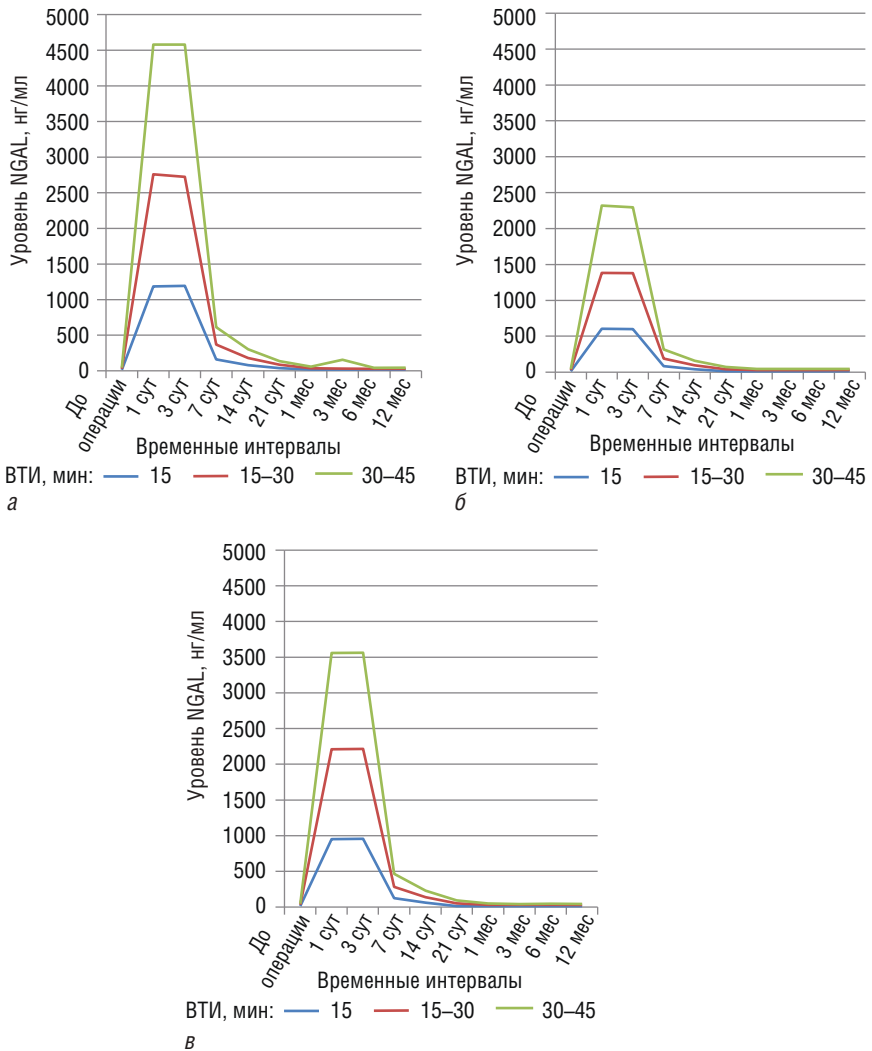


Рис. 54. Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в сыворотке крови до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: а — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; б — применение Конфумина; в — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Концентрация в сыворотке крови цистатина С (см. табл. 23, рис. 55) в первые 72 ч после вмешательства и ТИП в течение 15, 15–30 и 30–45 мин достоверно увеличивалась в группах с применением маннитола и гепарина на 14, 46 и 85% соответственно; у пациентов, пролеченных Конфумином, — на 13, 19 и 30%; на фоне действия Лазикса — на 21, 31 и 56% соответственно. Затем показатель постепенно снижался. Сывороточный уровень цистатина С после 15-минутной ТИП восстанавливался в конце первой послеоперационной недели во всех случаях; после 15–30-минутного обескровливания — на 7-й день наблюдения у больных, получавших Конфумин, и на 28-е сутки — у пациентов, которым вводили маннитол и Лазикса. После ЛРП с 30–45-минутной тепловой ишемией на фоне действия Конфумина сывороточный уровень цистатина С нормализовывался через 3 нед; на фоне действия маннитола и Лазикса — в конце первого послеоперационного месяца (см. табл. 23, рис. 55).

Согласно данным табл. 24 и рис. 56 через 24 и 72 ч после вмешательства при продолжительности ишемии менее 15, 15–30 и 30–45 мин концентрация КИМ-1 увеличивалась в сыворотке крови на фоне действия маннитола в 7, 33 и 65 раз ($p < 0,05$), Конфумина — в 5, 20 и 38 раз ($p < 0,05$), Лазикса — в 7, 28 и 49 раз ($p < 0,05$) соответственно. В дальнейшем у большинства пациентов содержание КИМ-1 в крови достигало предоперационных значений к концу 2–4-й недели (в зависимости от длительности окклюзии почечной артерии) и после этого достоверно не изменялось.

Как видно из табл. 25 и рис. 57, независимо от времени ТИП и медикаментозного сопровождения у всех пациентов-мужчин концентрация креатинина в сыворотке крови в конце первых–третьих послеоперационных суток статистически значимо не отличалась от таковой до вмешательства, в конце 1-й недели после ТИП и ЛРП была увеличена в 1,5–1,6 раза ($p < 0,05$). Затем данный показатель начинал снижаться. На выраженность снижения влияли ВТИ и применяемый препарат. У пациентов, получавших Конфумин, на 14-й день периода наблюдения сывороточный уровень превышал значение в фоне в 1,1 раза при ВТИ, равном 15 и 15–30 мин, и в 1,3 раза при ВТИ, равном 30–45 мин ($p < 0,05$). Концентрации креатинина нормализовывалась в конце 3-й недели при 15- и 15–30-минутной ТИП, в конце 4-й недели — при 30–45-минутной ТИП ($p > 0,05$). Во всех группах с применением Лазикса на 14-е сутки уровень креатинина был выше предоперационного в 1,3 раза ($p < 0,05$), на 28-е сутки — статистически значимо не отличался от такового до операции ($p > 0,05$). У мужчин, перенесших

Таблица 23

Уровень цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистические показатели	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
	<15					15-30					30-45	
	Используемый фармакологический препарат											
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол
Через сутки												
<i>M</i>	1,03	1,35 ¹⁻³	1,51 ^{1,2,4,5}	1,44 ^{1,2,4,6}	1,23 ¹	1,48 ^{1,2}	1,35 ¹⁻³	1,44 ^{1,2,4,5}	1,72 ¹⁻⁷	1,58 ¹⁻⁷		
$\pm m$	0,11	0,02	0,02	0,001	0,02	0,01	0,001	0,03	0,02	0,003		
Через 3 сут												
<i>M</i>	1,03	1,35 ¹⁻³	1,51 ^{1,2,4,5}	1,44 ^{1,2,4,6}	1,21 ¹	1,47 ^{1,2}	1,36 ¹⁻³	1,41 ¹⁻⁶	1,72 ^{1-5,8}	1,39 ^{1-3,5,6,9}		
$\pm m$	0,11	0,02	0,02	0,001	0,02	0,01	0,001	0,02	0,01	0,002		
Через 7 сут												
<i>M</i>	1,03	0,87 ^{3,4}	0,97 ^{3,4}	0,92 ^{3,4}	1,09 ¹	1,43 ^{1,2}	1,26 ¹⁻³	1,31 ¹⁻⁷	1,47 ^{1,2,4-8}	1,39 ^{1,2,4-8}		
$\pm m$	0,11	0,02	0,02	0,002	0,02	0,01	0,001	0,01	0,01	0,002		
Через 14 сут												
<i>M</i>	1,03	0,77 ^{3,4}	0,87 ^{3,4}	0,82 ^{3,4}	0,93	1,22 ^{1,2}	1,26 ^{1,2}	1,21 ^{1,2,4-7}	1,37 ¹⁻⁷	1,29 ^{1-3,5-8}		
$\pm m$	0,11	0,04	0,02	0,002	0,02	0,004	0,001	0,02	0,06	0,002		
Через 21 сут												
<i>M</i>	1,03	0,73 ^{3,4}	0,81 ^{3,4}	0,77 ^{3,4}	0,74	1,13 ^{1,2}	1,13 ^{1,2}	1,01 ^{3,4}	1,30 ¹⁻⁷	1,16 ^{1,2,5-9}		
$\pm m$	0,11	0,04	0,02	0,002	0,01	0,004	0,001	0,01	0,06	0,002		

Окончание табл. 23

Статистические показатели	До операции	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин										
		<15					15-30					30-45
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	манни-тол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	
Используемый фармакологический препарат												
Через месяц												
<i>M</i>	1,03	0,49	0,65	0,56	0,73	0,91	0,91	0,93	1,19 ¹⁻⁷	0,92 ⁹		
$\pm m$	0,11	0,01	0,02	0,002	0,01	0,004	0,001	0,01	0,06	0,003		
Через 3 мес												
<i>M</i>	1,03	0,47	0,65	0,56	0,73	0,80	0,76	0,92	0,92	0,92		
$\pm m$	0,11	0,01	0,01	0,02	0,01	0,004	0,001	0,01	0,01	0,003		
Через 6 мес												
<i>M</i>	1,03	0,45	0,65	0,56	0,74	0,78	0,76	0,65	0,69	0,92		
$\pm m$	0,11	0,01	0,01	0,002	0,01	0,004	0,001	0,07	0,01	0,003		
Через 12 мес												
<i>M</i>	1,03	0,45	0,68	0,56	0,77	1,38	0,76	0,68	0,69	0,92		
$\pm m$	0,11	0,01	0,03	0,002	0,02	0,05	0,001	0,09	0,05	0,003		

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8, 9, 10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

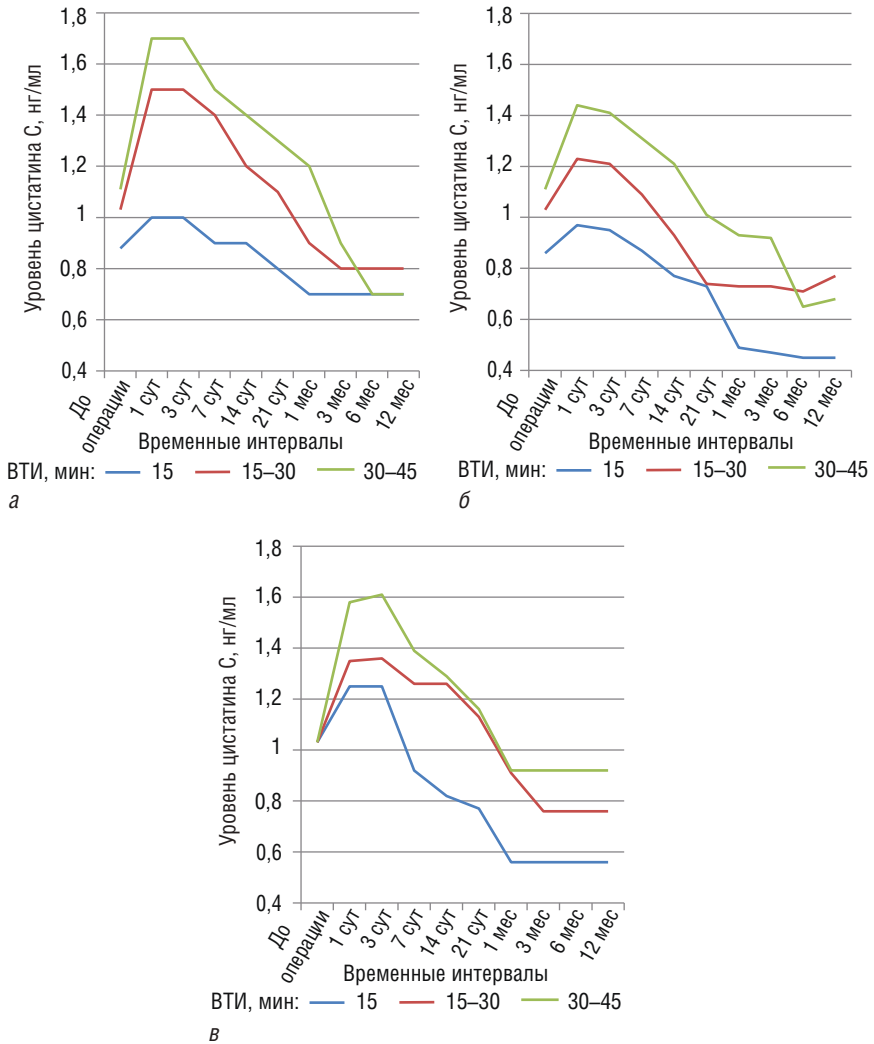


Рис. 55. Уровень цистатина С в сыворотке крови до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: а — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; б — применение Конфумина; в — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Таблица 24

Уровень молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл) в сыворотке крови пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
	<15					15-30					30-45	
	Фармакологический препарат											
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол
Через сутки после												
<i>M</i>	15,36	84,23 ¹⁻⁴	111,56 ¹⁻⁴	102,55 ¹⁻⁵	325,24 ¹	505,19 ^{1,2}	414,29 ¹⁻³	583,34 ¹⁻⁷	980,77 ¹⁻⁸	740,26 ¹⁻⁹		
$\pm m$	1,34	3,23	11,36	9,23	19,54	21,23	17,12	19,68	21,56	11,89		
Через 3 сут												
<i>M</i>	15,36	82,39 ¹⁻⁴	111,87 ¹⁻⁴	100,72 ¹⁻⁵	326,49 ¹	504,98 ^{1,2}	412,77 ¹⁻³	585,26 ¹⁻⁷	981,22 ¹⁻⁸	736,98 ¹⁻⁹		
$\pm m$	1,34	3,24	9,24	7,23	18,27	19,85	11,29	21,03	23,37	11,26		
Через 7 сут												
<i>M</i>	15,36	19,06 ¹⁻⁴	21,35 ¹⁻⁴	20,42 ¹⁻⁴	62,36 ¹	74,25 ^{1,2}	68,32 ¹	109,58 ¹⁻⁷	121,32 ¹⁻⁸	116,91 ¹⁻⁸		
$\pm m$	1,34	1,03	1,15	1,26	2,05	1,64	1,11	7,12	10,84	6,55		
Через 14 сут												
<i>M</i>	15,36	15,42 ²⁻⁴	17,63 ²⁻⁴	16,14 ²⁻⁴	34,28 ¹	56,32 ^{1,2}	46,40 ¹⁻³	53,84 ¹⁻⁷	72,36 ¹⁻⁸	64,14 ¹⁻⁸		
$\pm m$	1,34	0,14	0,19	0,23	1,06	1,02	1,13	3,25	6,32	0,17		
Через 21 сут												
<i>M</i>	15,36	15,36 ^{3,4}	15,24 ^{3,4}	15,29 ^{3,4}	17,23	26,34 ^{1,2}	21,41 ^{2,3}	26,17 ^{1,2,4-7}	33,28 ¹⁻⁸	30,33 ¹⁻⁸		
$\pm m$	1,34	0,24	1,02	0,26	0,216	0,14	0,12	1,27	2,11	0,29		

Через месяц										
<i>M</i>	15,36	15,32	15,36	15,29	15,42	17,56	16,46	16,28 ¹⁻⁸	24,61 ¹⁻⁸	20,51 ¹⁻⁸
$\pm m$	1,34	0,15	0,18	0,14	0,11	0,11	0,12	0,19	1,24	0,28
Через 3 мес										
<i>M</i>	15,36	15,29	15,42	15,23	15,36	15,87	15,41	15,64	16,45	15,43
$\pm m$	1,34	0,10	0,13	2,02	0,17	0,19	0,12	0,15	0,16	0,16
Через 6 мес										
<i>M</i>	15,36	15,34	15,38	15,23	15,22	15,62	15,43	15,26	15,64	15,16
$\pm m$	1,34	0,13	0,18	0,03	0,10	0,15	0,09	0,13	0,14	0,15
Через 12 мес										
<i>M</i>	15,36	15,32	15,36	15,33	15,22	15,43	15,41	15,19	15,37	14,37
$\pm m$	1,34	0,11	0,12	1,02	0,14	0,13	0,10	0,15	0,17	0,14

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

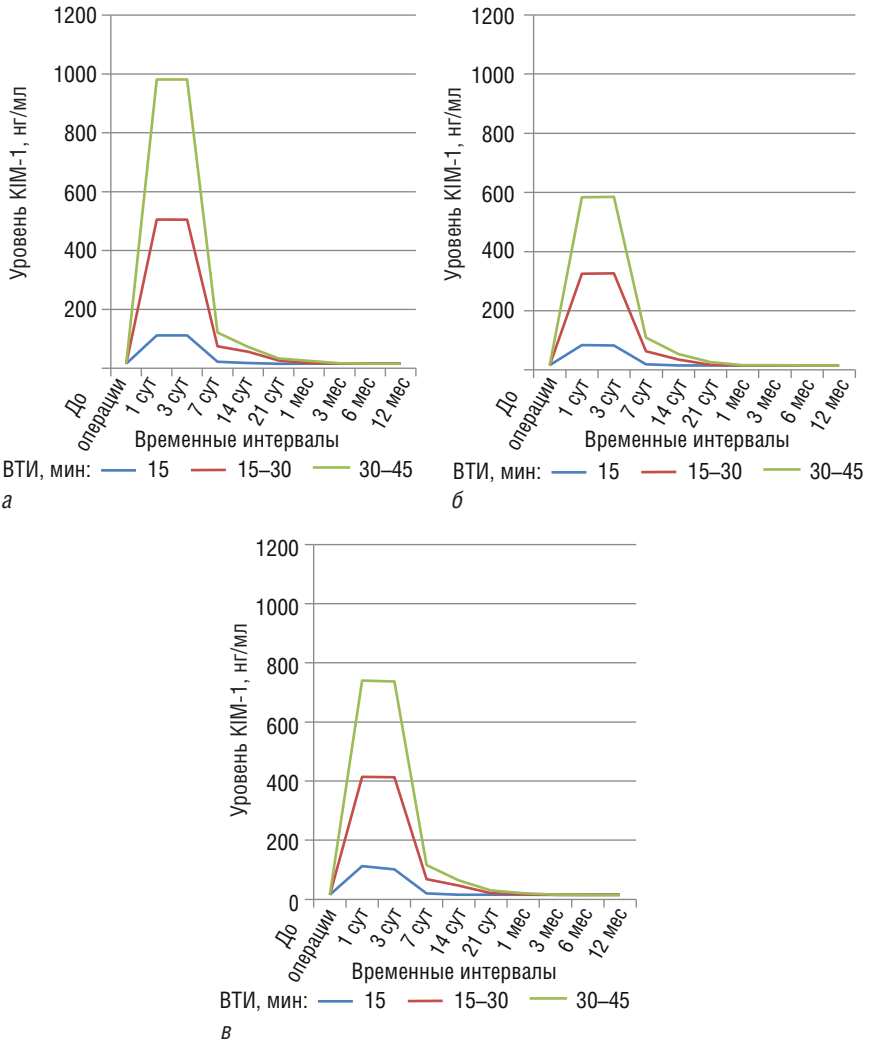


Рис. 56. Уровень молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в сыворотке крови до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: а — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; б — применение Конфумина; в — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Таблица 25

Динамика креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови мужчин после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	До операции	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
		<15					15-30					30-45	
		Кон-фумин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	манни-тол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	ман-нитол	
Фармакологический препарат													
Через сутки													
<i>M</i>	107,6	104,91	107,41	103,28	108,15	102,73	103,52	104,05	106,07	104,26			
$\pm m$	4,08	4,22	2,32	3,42	3,21	2,38	4,56	5,24	2,19	4,16			
Через 3 сут													
<i>M</i>	107,6	104,48	107,95	102,17	107,55	103,73	101,53	104,41	105,35	105,02			
$\pm m$	4,08	4,18	2,63	3,25	3,22	2,36	3,11	9,54	2,07	4,34			
Через 7 сут													
<i>M</i>	107,6	168,77 ^{1,4}	169,11 ^{1,4}	168,43 ^{1,4}	164,76 ¹	168,64 ¹	175,31 ¹⁻³	161,93 ^{1,4-7}	162,83 ^{1,4-7}	164,12 ^{1,4-7}			
$\pm m$	4,08	4,24	2,19	3,23	3,26	2,33	3,26	12,04	2,12	6,35			
Через 14 сут													
<i>M</i>	107,6	121,54 ¹⁻⁴	131,95 ¹⁻⁵	143,34 ^{1,2,4-6}	129,85 ¹	142,46 ^{1,2}	138,76 ¹⁻³	135,25 ¹⁻⁷	147,21 ¹⁻⁸	143,12 ^{1,2,4-6,8,9}			
$\pm m$	4,08	4,30	1,81	3,62	3,09	1,61	2,46	6,32	1,46	3,25			
Через 21 сут													
<i>M</i>	107,6	107,65 ²⁻⁴	122,62 ¹⁻⁵	127,32 ^{1,2,4-6}	115,041	128,09 ^{1,2}	132,12 ^{1,2}	119,32 ¹⁻⁷	131,11 ^{1-3,5-8}	136,42 ¹⁻⁹			
$\pm m$	4,08	4,23	1,20	3,36	3,08	1,12	3,61	7,88	1,34	2,63			

Окончание табл. 25

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
	<15					15-30					30-45	
	Фармакологический препарат											
До операции	Конфумин	Лазикс	маннитол	Конфумин	Лазикс	маннитол	Конфумин	Лазикс	маннитол	Конфумин	Лазикс	маннитол
	Через месяц											
<i>M</i>	107,6	100,19	113,4	110,14	108,86	110,79	107,16	109,88	118,08 ¹⁻⁸			111,21 ^{7,9}
$\pm m$	4,08	3,08	1,23	2,53	4,24	1,37	2,46	6,42	0,91			3,74
	Через 3 мес											
<i>M</i>	107,6	100,06	105,8	109,25	108,82	105,27	107,16	103,64	112,68 ⁵⁻⁸			106,35 ⁹
$\pm m$	4,08	3,08	1,57	3,23	4,19	1,63	2,36	6,45	1,02			3,41
	Через 6 мес											
<i>M</i>	107,6	100,01	115,36	109,43	108,95	112,47	110,35	109,54	111,43			110,08
	4,08	3,06	1,55	2,18	4,23	2,21	3,51	7,66	1,09			3,26
	Через 12 мес											
$\pm m$	107,6	102,35	110,64	108,34	107,24	112,57	112,21	107,38	110,53			110,27
	4,08	3,07	1,68	2,74	4,38	2,35	3,32	4,32	1,25			3,38

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

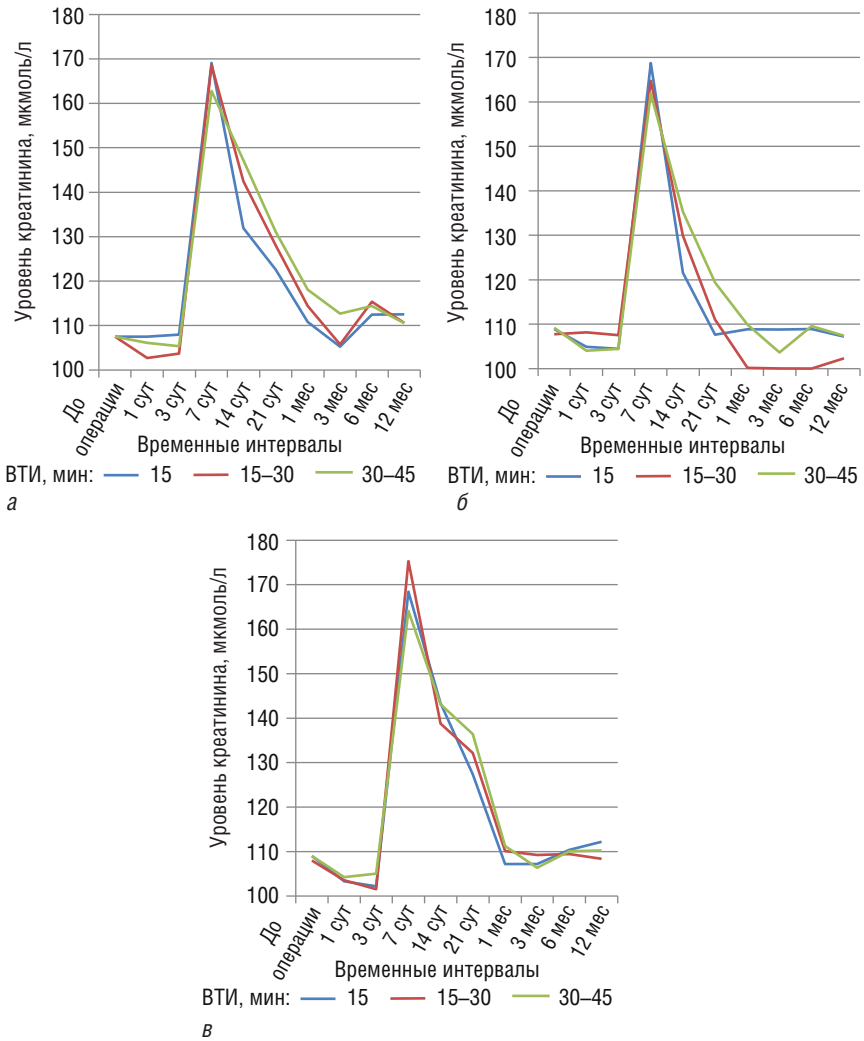


Рис. 57. Уровень креатинина в сыворотке крови мужчин до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

вмешательство в условиях действия маннитола, на 14-й день содержание креатинина в сыворотке превышало исходное значение в 1,2; 1,3 и 1,4 раза при ВТИ 15, 15–30 и 30–45 мин соответственно ($p < 0,05$), показатель достигал нормальных значений не ранее чем через месяц после ЛРП.

Как показано в табл. 26 и на рис. 58, уровень креатинина в сыворотке крови пациенток до начала операции и через 24 и 72 ч после ТИП и ЛРП статистически значимо не различался. На 7-е сутки после введения препаратов и вмешательства с ВТИ 15, 15–30 и 30–45 мин концентрация изучаемого показателя увеличивалась на фоне действия Конфумина в 1,6; 1,9 и 2,0 раза ($p < 0,05$); Лазикса — в 1,5; 1,6 и 1,7 раза ($p < 0,05$); маннитола — в 1,6; 1,9 и 2,0 раза ($p < 0,05$) соответственно. Спустя неделю во всех группах наблюдалась тенденция к восстановлению исходного значения показателя. На 21-й день содержание креатинина в сыворотке крови полностью восстанавливалось после ТИП любой продолжительности в группах с использованием Конфумина, а также у женщин, перенесших 15-минутную окклюзию почечной артерии в условиях воздействия Лазикса. Во всех оставшихся случаях уровень креатинина в сыворотке крови снижался до исходной величины не ранее чем к концу первого послеоперационного месяца.

В соответствии с данными, представленными в табл. 27 и на рис. 59, сывороточный уровень мочевины после ЛРП и связанной с ней ТИП независимо от времени обескровливания и применяемой схемы нефропротекции (маннитол, Конфумин или Лазикс) на каждом этапе мониторинга статистически значимо не отличался от соответствующих показателей до вмешательства.

В послеоперационном периоде у всех пациентов контролировали содержание в моче следующих маркеров ОПП: уровня NGAL, цистатина С, KIM-1, L- FABP. Результаты измерений представлены в табл. 28–31 и на рис. 60–63.

В табл. 30 содержатся данные о концентрации NGAL в моче у больных с разным ВТИ и различной фармакологической поддержкой. Изменения показателя графически представлены на рис. 60.

Как показано в табл. 30 и на рис. 60, содержание NGAL в моче в течение первых 3 сут после ЛРП и ограничения поставок крови к почке в группах с применением маннитола при ВТИ, равном 15, 15–30 и 30–45 мин, превышало значение в фоне в 22, 26 и 30 раз ($p < 0,05$), затем снижалось и достигало нормальных значений на 14-е сутки (ВТИ не более 15 мин) или в конце первого послеоперационного месяца при 15–30- и 30–45-минутной ТИП ($p > 0,05$).

Таблица 26

Уровень креатинина (мкмоль/л) в сыворотке крови пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
	<15					15-30					30-45	
	Фармакологический препарат											
До операции	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	маннитол	Конфу-мин	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол
Через 3сутки												
<i>M</i>	83,38	84,84	85,23	85,34	86,24	87,81	82,31	86,73	82,92	83,35		
$\pm m$	3,48	2,67	3,58	2,63	4,15	3,21	2,15	4,31	2,03	3,54		
Через 3 сут												
<i>M</i>	83,38	78,62	85,43	82,68	82,71	88,38	85,33	84,02	92,02	88,26		
$\pm m$	3,48	3,24	3,61	3,21	3,58	3,20	2,52	3,24	1,98	2,16		
Через 7 сут												
<i>M</i>	83,38	117,28 ¹⁻⁴	133,99 ¹⁻³	123,54 ^{1,3,4}	124,86 ¹	156,58 ^{1,2}	135,25 ¹⁻³	128,79 ^{1,3-5}	165,99 ¹⁻⁸	138,41 ^{1-3,5}		
$\pm m$	3,48	3,81	3,13	2,58	4,26	3,19	2,12	3,52	2,11	2,52		
Через 14 сут												
<i>M</i>	83,38	92,34 ¹⁻⁴	127,33 ¹⁻³	118,66 ¹⁻⁴	114,26 ¹	141,93 ^{1,2}	126,32 ¹⁻³	119,22 ^{1,3-5}	148,28 ¹⁻⁸	127,22 ^{1-3,5}		
$\pm m$	3,48	4,36	3,25	3,18	3,24	3,04	2,28	4,06	1,67	2,06		
Через 21 сут												
<i>M</i>	83,38	82,54 ^{3,4}	105,33 ¹⁻³	88,27 ^{3,4,6}	86,34	122,68 ^{1,2}	94,26 ¹⁻³	88,33 ^{4,6}	126,63 ^{1,2,4-8}	98,23 ^{1-3,5-9}		
$\pm m$	3,48	2,64	2,98	2,39	2,57	2,37	2,16	3,11	1,30	2,34		

Окончание табл. 26

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15			15-30			30-45			
	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Лазикс
	Фармакологический препарат									
	Через месяц									
<i>M</i>	83,38	87,09	84,22	83,25	88,41	84,11	79,46	93,25 ¹⁻⁸		85,22 ⁹
$\pm m$	3,48	2,76	2,33	3,01	3,19	3,04	2,62	1,35		3,12
	Через 3 мес									
<i>M</i>	83,38	85,02	85,08	83,84	83,65	83,24	79,89	87,88		84,36
$\pm m$	3,48	3,005	2,55	2,51	3,37	2,64	3,03	2,37		2,06
	Через 6 мес									
<i>M</i>	83,38	83,49	84,17	82,42	82,91	84,27	80,54	84,39		85,62
$\pm m$	3,48	3,27	3,08	3,41	3,33	2,68	2,09	3,27		2,34
	Через 12 мес									
<i>M</i>	83,38	83,64	83,26	83,41	84,38	84,28	79,28	83,62		83,87
$\pm m$	3,48	3,28	2,16	3,23	2,65	3,01	2,32	2,95		3,25

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15–30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитол и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30–45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитол; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

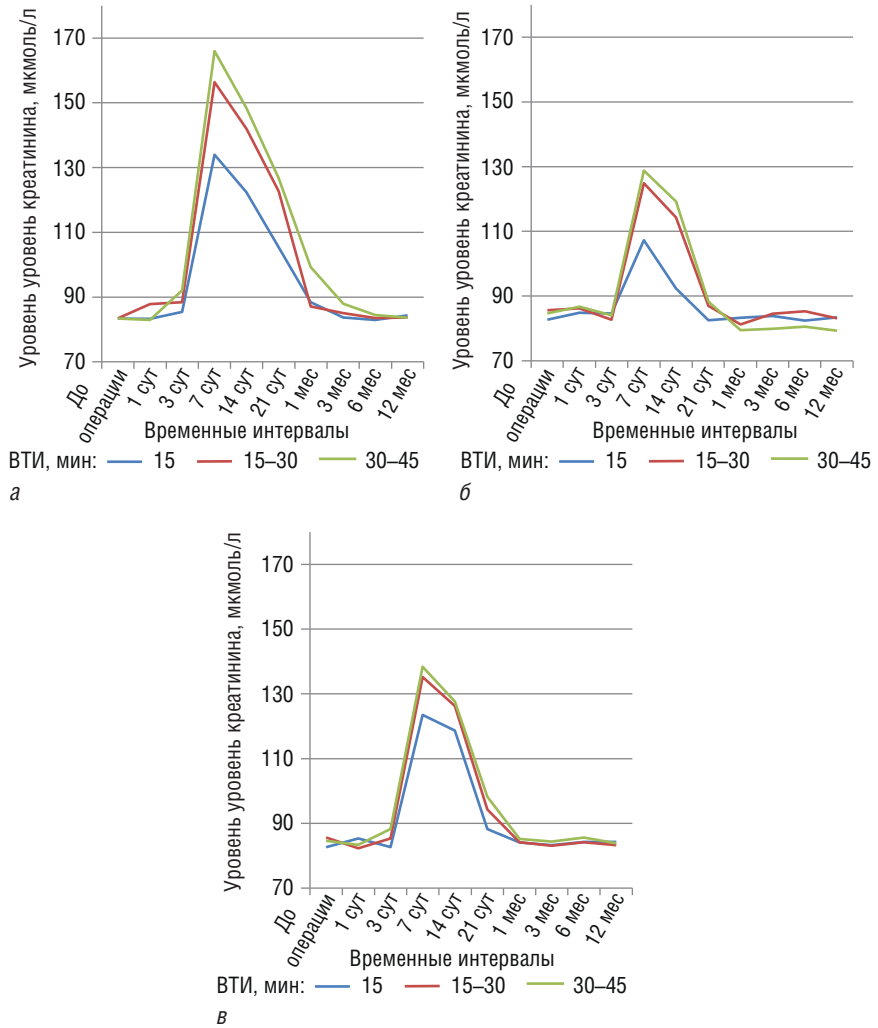


Рис. 58. Концентрация креатинина в сыворотке крови женщин до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Таблица 27

Уровень мочевины (ммоль/л) в сыворотке крови пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
	<15					15-30					30-45	
	Фармакологический препарат											
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол
Через сутки												
M	5,86	5,52 [#]	5,48 [#]	5,47 [#]	6,78 ^{#3}	5,62 [#]	6,47 [#]	6,52 [#]	6,57 [#]	6,52 [#]	6,57 [#]	6,57 [#]
±m	0,24	0,41	0,66	0,54	0,34	0,33	0,28	0,3	0,3	0,3	0,3	—
Через 3 сут												
M	5,86	6,04 [#]	5,61 ^{#1}	5,49 ^{#2}	6,35 [#]	6,64 [#]	5,68 ^{#4}	5,98 [#]	6,62 ^{#5}	6,62 ^{#5}	6,32 ^{#6}	6,32 ^{#6}
±m	0,24	0,61	0,58	0,26	0,28	0,39	0,35	0,26	0,29	0,29	0,37	0,37
Через 7 сут												
M	5,86	5,46 [#]	5,33 ^{#1}	5,52 [#]	6,38 [#]	6,78	5,67	6,03 [#]	6,78	6,03 [#]	6,78	6,15 [#]
±m	0,24	0,64	0,53	0,38	0,36	0,34	0,48	0,29	0,28	0,29	0,28	0,44
Через 14 сут												
M	5,86	5,23 [#]	5,15 ^{#1}	5,64 ^{#2}	5,69 [#]	6,89 ^{#3}	5,24 ^{#4}	6,62 [#]	6,99 [#]	6,62 [#]	6,99 [#]	6,31 [#]
±m	0,24	0,52	0,46	0,18	0,31	0,32	0,35	0,23	0,26	0,23	0,26	0,84
Через 21 сут												
M	5,86	6,21 [#]	5,43 ^{#1}	6,36 [#]	5,38 [#]	6,96 ^{#3}	5,84 ^{#4}	6,45 [#]	7,11 ^{#5}	6,45 [#]	7,11 ^{#5}	5,86 ^{#6}
±m	0,24	0,59	0,61	0,53	0,27	0,31	0,22	0,21	0,24	0,21	0,24	0,48

Через месяц										
<i>M</i>	5,86	5,34 [#]	5,62 ^{##}	5,49 ^{##}	6,00 [#]	7,11 ^{#3}	6,37 ^{#4}	5,12 [#]	7,3 ^{#5}	6,28 ^{#6}
$\pm m$	0,24	0,46	0,57	0,62	0,34	0,29	0,15	0,18	0,23	0,35
Через 3 мес										
<i>M</i>	5,86	6,05 [#]	5,61 ^{#1}	6,14 ^{##}	6,39 [#]	7,37 ^{#3}	5,84 ^{#4}	5,84 [#]	7,43 ^{#5}	5,82 ^{##}
$\pm m$	0,24	0,28	0,52	0,44	0,29	0,25	0,65	0,24	0,22	0,43
Через 6 мес										
<i>M</i>	5,86	5,34 [#]	5,87 ^{#1}	5,12 ^{#2}	5,48 [#]	7,38 ^{#3}	5,34 ^{##}	6,28 [#]	7,66 ^{#5}	5,83 ^{#6}
$\pm m$	0,24	0,34	0,41	0,26	0,13	0,23	0,11	0,19	0,22	0,37
Через 12 мес										
<i>M</i>	5,86	5,56 [#]	5,34 ^{##}	6,16 ^{#2}	5,62 ^{##}	7,61 ^{#3}	5,84 ^{##}	6,54 [#]	7,66 ^{#5}	5,69 ^{#6}
$\pm m$	0,24	0,24	0,23	0,44	0,21	0,23	0,61	0,23	0,22	0,63

Примечание. ^{1,2} — статистически значимые отличия между результатами измерений у пациентов, перенесших 15-минутную ТИП и получавших Конфумин, от пациентов, также перенесших 15-минутную ишемию, но получавших Лазикс или маннитол соответственно; ^{3,4} — статистически значимые отличия между результатами измерений у пациентов, перенесших 15–30-минутную ТИП и получавших Конфумин, от пациентов, также перенесших 15–30-минутную ишемию, но получавших Лазикс или маннитол; ^{5,6} — статистически значимые отличия между результатами измерений у пациентов, перенесших 30–45-минутную ТИП и получавших Конфумин, от пациентов, также перенесших 30–45-минутную ишемию, но получавших Лазикс или маннитол; [#] — отсутствие статистически значимых отличий от результатов измерений до операции; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

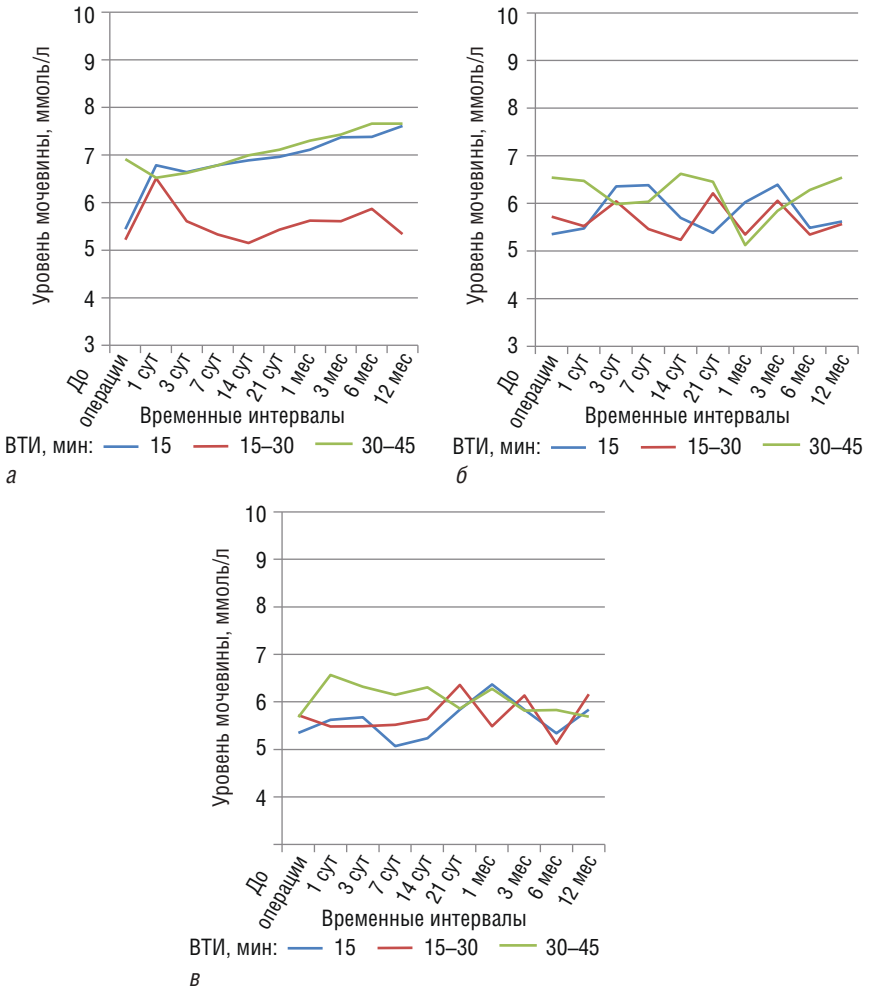


Рис. 59. Сывороточный уровень мочевины до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: а — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; б — применение Конфумина; в — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

У больных, получавших Конфумин, при ишемии, длившейся 15, 15–30 и 30–45 мин, концентрация NGAL в моче в первые 72 ч после операции возрастала в 10, 13 и 18 раз соответственно ($p < 0,05$). Уменьшение показателя до фоновых значений отмечалось к концу второй послеоперационной недели при ВТИ не более получаса и примерно

на 7-е сутки позже при ВТИ более 30 мин. На фоне действия Лазикса в первые 3 сут после ЛРП у всех пациентов содержание NGAL в моче увеличивалось: в 17 и 20 раз в случаях с 15- и 15–30-минутной ТИП ($p < 0,05$); в 22 раза при ВТИ более 30 мин ($p < 0,05$). Во всех группах с применением Лазикса уровень NGAL в моче нормализовывался в конце 4-й недели после вмешательства.

Как видно из данных, представленных в табл. 31 и на рис. 61, у пациентов, получавших маннитол, в первые 72 ч после 15-, 15–30- и 30–45-минутного обескровливания ренальной ткани уровень цистатина С в моче повышался в 7, 9 и 11 раз ($p < 0,05$) соответственно. Затем этот показатель постепенно уменьшался. Результаты измерений на 21-е или 28-е сутки статистически значимо не отличались от дооперационных значений.

В условиях конфумин-опосредованной защиты нефронов в первые 3 дня после ТИП, длившейся не более 30 мин, содержание цистатина С в моче увеличивалось в 5 раз, но уже на 7-й день составляло $0,05 \pm 0,01$ мг/мл ($p > 0,05$). Концентрация в моче цистатина С через 24 и 72 ч после 15–30-минутной остановки кровоснабжения почечной паренхимы повышалась почти шестикратно ($p < 0,05$), после этого уверенно снижалась и статистически значимо не отличалась от исходной величины на 14-е сутки мониторинга. На фоне действия Конфумина после 30–45-минутной окклюзии почечной артерии уровень цистатина С в моче, повышенный в первые 3 дня после вмешательства почти в 8 раз ($p < 0,05$), в конце 1-й недели снижается в 3 раза и на 21-е сутки не отличался от результатов измерений при госпитализации ($p > 0,05$).

В первые 72 ч после ЛРП и введения Лазикса у пациентов с ВТИ 15, 15–30 и 30–45 мин содержание в моче цистатина С возрастало в 6, 7 и 10 раз по отношению к исходному значению ($p < 0,05$). Уровень цистатина С в моче снижался до первоначального на 7-е сутки, если ВТИ не превышало 15 мин, в конце 3-й недели при ВТИ 15–30 мин и через месяц после окклюзии почечной артерии, длившейся от 30 до 45 мин.

Послеоперационная динамика концентрации в моче КИМ-1 отражена в табл. 30 и на рис. 62. На фоне действия маннитола через 24 и 72 ч после ЛРП и ТИП, длившейся 15, 15–30 и 30–45 мин, значение показателя увеличивалось в 7, 8 и 24 раза соответственно. Первоначальный уровень в моче КИМ-1 у пациентов, перенесших 15- и 15–30-минутное обескровливание почки, восстанавливался во второй половине первого послеоперационного месяца. После 30–45-минутной ТИП мочевая концентрация КИМ-1 достигала нормальных значений позднее и только у 80% пациентов. В 20% случаев до конца периода наблюдения сохранялось повышенное до 794,30 пг/мл (почти вдвое против фонового значения) содержание КИМ-1 в моче.

Таблица 28

Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL, нг/мл) в моче пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин										
	<15					15-30					30-45
	Фармакологический препарат										
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфумин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	
Через сутки											
<i>M</i>	5,41	59,22 ¹⁻⁴	118,43 ¹⁻³	96,31 ¹⁻⁶	78,24 ¹	153,42 ^{1,2}	115,61 ¹⁻³	84,22 ¹⁻⁷	168,37 ^{1,2,4,5}	121,47 ¹⁻⁹	
$\pm m$	0,14	3,06	0,16	1,24	3,87	0,15	0,96	0,04	0,06	0,41	
Через 3 сут											
<i>M</i>	5,41	59,75 ¹⁻⁴	120,73 ¹⁻³	95,32 ¹⁻⁶	77,01 ¹	153,29 ¹⁻³	115,77 ¹⁻³	84,54 ^{1,4-6}	170,72 ¹⁻⁴	120,58 ¹⁻⁹	
$\pm m$	0,14	3,11	0,16	1,42	3,73	0,15	0,26	0,04	0,04	0,41	
Через 7 сут											
<i>M</i>	5,41	12,69 ¹⁻⁴	16,09 ¹⁻⁴	15,01 ¹⁻⁴	19,55 ¹	20,44 ¹	19,74 ¹	26,71 ¹⁻⁶	22,63 ^{1,5-8}	25,26 ¹⁻⁶	
$\pm m$	0,14	0,38	0,16	0,48	0,97	0,15	0,15	1,53	0,03	0,50	
Через 14 сут											
<i>M</i>	5,41	5,62 ^{3,4}	10,73 ^{1-3,5}	7,44 ^{3,6}	6,38	13,64 ^{1,2}	9,29 ¹⁻³	13,35 ^{1,2,4,5,7}	14,88 ^{1,2,4-7}	14,58 ^{1,2,4-7}	
$\pm m$	0,14	0,26	0,16	0,15	0,29	0,15	0,10	1,45	0,04	0,22	
Через 21 сут											
<i>M</i>	5,41	5,59 ^{3,4}	9,36 ^{1,2,5}	7,31	5,91	9,02 ^{1,2}	8,27 ^{1,2}	7,8	12,56 ¹⁻⁶	10,01 ^{1,2,4-7}	
$\pm m$	0,14	0,26	0,14	0,14	0,34	0,15	0,11	1,10	0,05	0,31	

Через месяц										
<i>M</i>	5,41	5,62	7,61	6,35	5,87	5,55	6,45	4,78	8,99 ¹⁻⁷	6,379 ⁹
$\pm m$	0,14	0,27	0,14	0,18	0,34	0,11	0,12	0,09	0,09	0,20
Через 3 мес										
<i>M</i>	5,41	5,61	6,35	6,11	5,86	5,53	5,51	4,76	7,47	6,02
$\pm m$	0,14	0,28	0,16	0,14	0,34	0,11	0,12	0,06	0,12	0,21
Через 6 мес										
<i>M</i>	5,41	5,59	5,57	5,27	5,33	5,44	5,49	4,77	6,06	5,11
$\pm m$	0,14	0,27	0,17	0,14	0,31	0,12	0,12	0,03	0,15	0,20
Через 12 мес										
<i>M</i>	5,41	5,44	5,67	5,27	5,48	5,44	4,56	4,65	5,28	5,22
$\pm m$	0,14	0,25	0,18	0,14	0,27	0,51	0,10	0,04	0,24	0,21

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

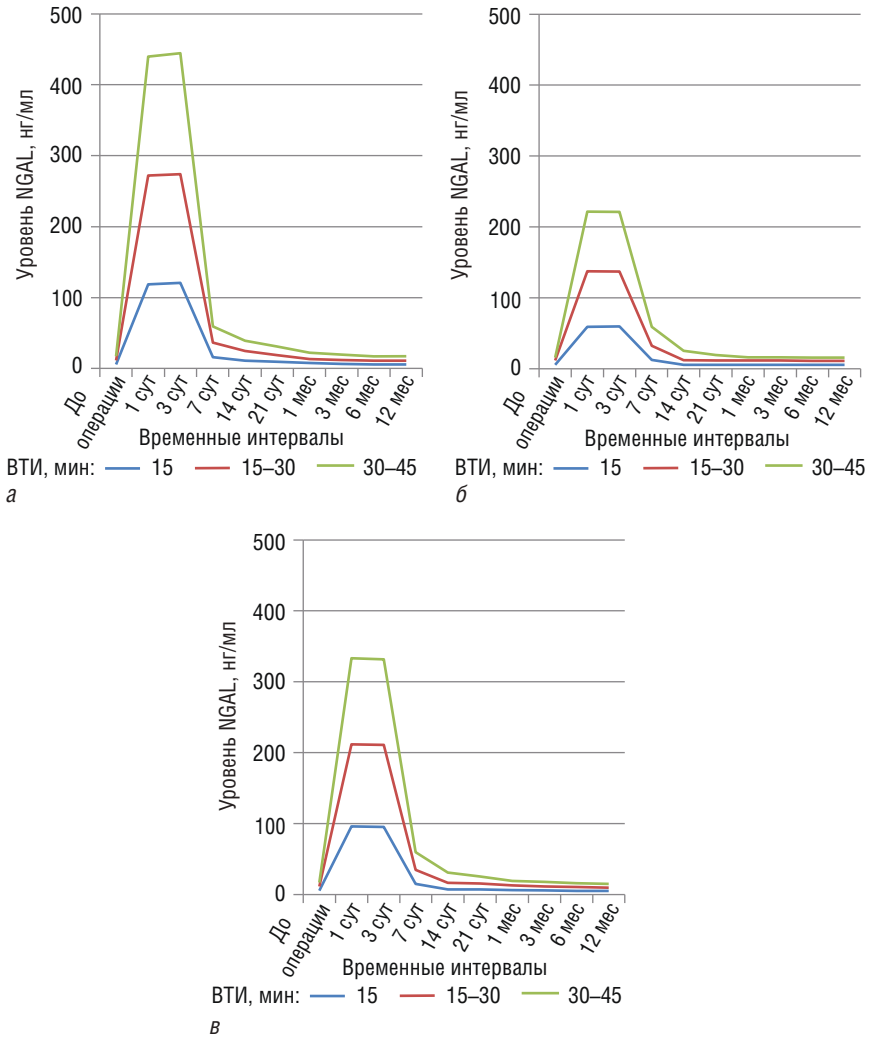


Рис. 60. Уровень желатиназо-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Таблица 29

Уровень цистатина С (мг/мл) в моче пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	До операции	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин										
		<15					15-30					30-45
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	ман-нитол
Используемый фармакологический препарат												
Через сутки												
<i>M</i>	0,075	0,36 ¹⁻⁴	0,52 ^{1-3,5}	0,48 ^{1,3-6}	0,45 ¹	0,68 ^{1,2}	0,56 ¹⁻³	0,60 ¹⁻⁷	0,86 ¹⁻⁸	0,73 ¹⁻⁹		
$\pm m$	0,001	0,07	0,01	0,002	0,01	0,01	0,001	0,11	0,08	0,01		
Через 3 сут												
<i>M</i>	0,075	0,36 ¹⁻⁴	0,52 ¹⁻⁵	0,47 ^{1,3-6}	0,44 ¹	0,69 ^{1,2}	0,57 ¹⁻³	0,62 ¹⁻⁷	0,88 ¹⁻⁸	0,74 ^{1,2,4-9}		
$\pm m$	0,001	0,06	0,01	0,002	0,09	0,01	0,001	0,10	0,09	0,01		
Через 7 сут												
<i>M</i>	0,075	0,058 ²⁻⁴	0,13 ^{1-3,5}	0,09 ¹⁻⁶	0,16 ¹	0,23 ^{1,2}	0,19 ¹	0,21 ^{1,2,5-7}	0,44 ¹⁻⁸	0,33 ¹⁻⁹		
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,02	0,03	0,01	0,001	0,04	0,05	0,002		
Через 14 сут												
<i>M</i>	0,075	0,05 ¹⁻⁴	0,07 ²⁻⁴	0,06 ²⁻⁴	0,11 ¹	0,16 ^{1,2}	0,13 ¹	0,18 ^{1,2,4-7}	0,29 ¹⁻⁸	0,24 ¹⁻⁹		
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,002	0,02	0,004	0,001	0,04	0,02	0,002		
Через 21 сут												
<i>M</i>	0,075	0,05	0,07	0,058	0,056	0,08	0,07	0,09 ²⁻⁷	0,15 ¹⁻⁸	0,11 ^{1-3,5-9}		
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,002	0,01	0,004	0,001	0,03	0,01	0,002		

Окончание табл. 29

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15			15-30			30-45			
	Используемый фармакологический препарат									
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс
Через месяц										
<i>M</i>	0,075	0,052	0,07	0,06	0,055	0,07	0,063	0,097 ¹⁻⁸	0,08	
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,002	0,01	0,004	0,01	0,01	0,002	0,002
Через 3 мес										
<i>M</i>	0,075	0,051	0,06	0,06	0,054	0,07	0,062	0,086 ³⁻⁸	0,06 ⁹	
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,002	0,01	0,004	0,01	0,01	0,002	0,002
Через 6 мес										
<i>M</i>	0,075	0,052	0,06	0,058	0,054	0,07	0,063	0,074	0,06	
$\pm m$	0,001	0,01	0,003	0,002	0,01	0,004	0,01	0,01	0,02	0,02
Через 12 мес										
<i>M</i>	0,075	0,054	0,07	0,06	0,058	0,54	0,065	0,067	0,06	
$\pm m$	0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8, 9, 10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

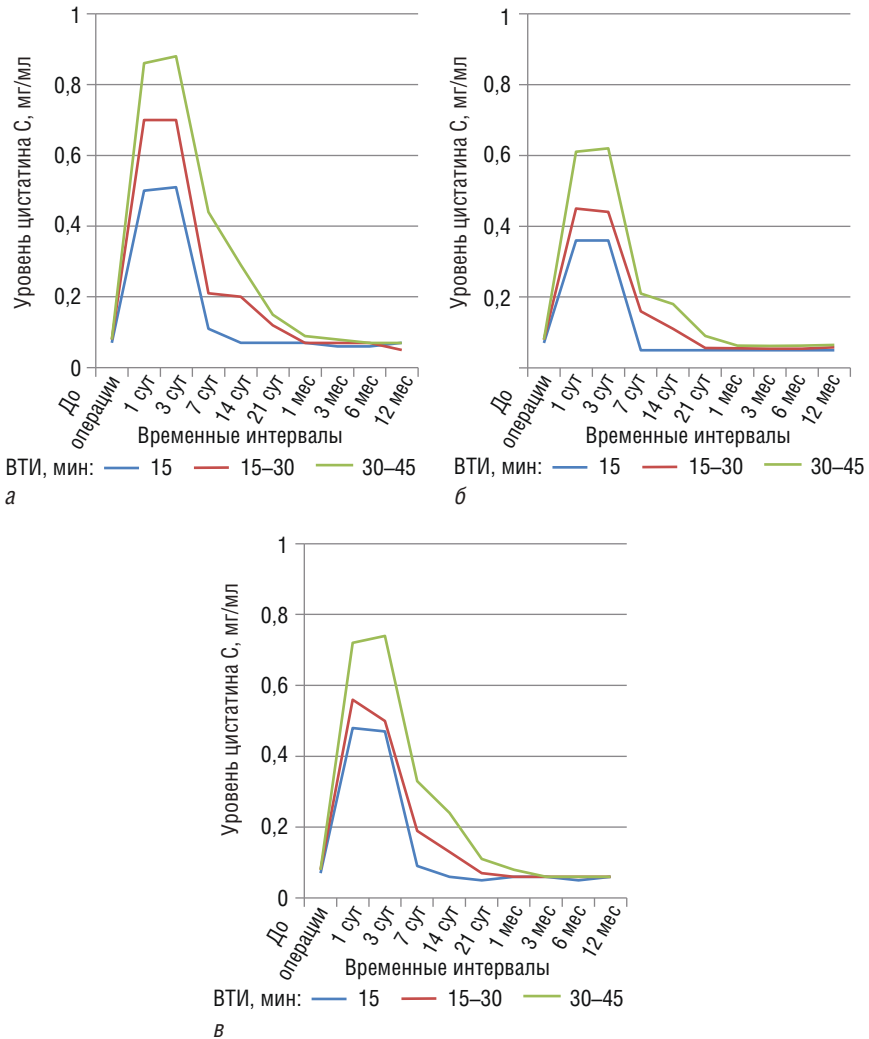


Рис. 61. Уровень цистатина С в моче до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

У больных, получавших Конфумин, в первые 3 сут после 15-, 15–30- и 30–45-минутной окклюзии почечной артерии концентрация КИМ-1 в моче составляла $1658,20 \pm 22,81$, $3668,20 \pm 26,24$ и $4638,40 \pm 22,35$ пг/мл соответственно, то есть была вдвое меньше, чем у пациентов, которые получали маннитол. У защищенных Конфумином пациентов первые признаки восстановления данного показателя появлялись на 7-е сутки; возврат к дооперационному уровню отмечался не ранее конца 3-й недели наблюдения; повторно этот показатель не повышался.

На фоне действия Лазикса в первые 72 ч после ЛРП уровень КИМ-1 в моче повышался в 6, 14 и 16 раз при ВТИ, равном 15, 15–30 и 30–45 мин, соответственно. Показатель начинал нормализовываться в конце 1-й недели наблюдения. Содержание КИМ-1 в моче достигало первоначальных значений на 14-й день мониторинга после 15-минутной ишемии, на 28-е сутки — после 15–30- и 30–45-минутного обескровливания.

Как следует из данных, представленных в табл. 31 и на рис. 63, на следующий день после ЛРП, ТИП и внутривенного введения рассматриваемых препаратов в моче пациентов зафиксировано резкое увеличение концентрации L-FABP.

При ВТИ менее 15, 15–30 или 30–45 мин на фоне действия маннитола значение данного показателя достоверно превышало дооперационный показатель в 41, 50 и 59 раз ($p < 0,05$); Конфумина — в 18, 26 и 29 раз ($p < 0,05$); Лазикса — в 30, 37 и 45 раз ($p < 0,05$). В дальнейшем во всех случаях уровень этого показателя быстро снижался. У пациентов, получавших маннитол, уровень L-FABP достигал нормальных значений в конце 2-й недели наблюдения после 15- и 15–30-минутной ТИП, в конце 3-й недели — после ТИП, длившейся 30–45 мин. В группах с применением Конфумина и Лазикса статистически значимые различия между предоперационным сывороточным уровнем L-FABP и уровнем после ЛРП отсутствовали на 7-й и 14-й день после 15-минутной ТИП; на 14-й и 21-й день после ТИП в течение 15–30 мин; на 21-е сутки после 30–45-минутного обескровливания.

Данные об изменениях СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕР1, представлены в табл. 32, по методу F.J. Ноек и соавт. (2003) — в табл. 33.

В соответствии с результатами расчета СКФ по формуле СКД-ЕР1 в первые 3 дня после ЛРП, 15–30-минутной ТИП и введения маннитола у 2/3 больных СКФ составляла до 30–59 мл/мин; у 28% пациентов — 60–89 мл/мин. Восстановление дооперационной величины СКФ зарегистрировано в конце 3-го месяца у 92% больных. У оставшихся пациентов (8%) скорость ультрафильтрации находилась в пределах 30–59 мл/мин спустя год после лечения.

Таблица 30

Уровень молекулы почечного повреждения-1 (КИМ-1, пг/мл) в моче пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15			15-30			30-45			Ман-нитол
	Конфумин	Лазикс	ман-нитол	Конфумин	Лазикс	ман-нитол	Конфумин	Лазикс	ман-нитол	
Фармакологический препарат										
Через сутки										
<i>M</i>	410,5	1638,2 ¹⁻⁴	3269,4 ¹⁻³	2528,2 ⁷⁻⁶	3668,4 ¹	7382,3 ^{1,2}	5629,1 ¹⁻³	4638,4 ¹⁻⁷	9904,1 ¹⁻⁸	6481,1 ¹⁻⁹
$\pm m$	11,23	22,81	22,81	25,47	26,24	25,69	24,48	22,35	23,41	68,22
Через 3 сут										
<i>M</i>	410,5	1635,6 ¹⁻⁴	3268,4 ¹⁻³	2521,5 ¹⁻⁴	3669,2 ¹	7381,5 ^{1,2}	5611,8 ¹⁻³	4637,5 ¹⁻⁷	9906,2 ¹⁻⁸	6500,4 ¹⁻⁹
$\pm m$	11,23	23,59	23,59	15,38	36,21	27,43	24,18	28,34	22,68	23,88
Через 7 сут										
<i>M</i>	410,5	527,3 ¹⁻⁴	613,1 ¹⁻⁴	583,5 ¹⁻⁶	657,6 ¹	922,6 ^{1,2}	812,4 ¹⁻³	862,3 ^{1-3,5-7}	1238,3 ¹⁻⁸	1059,9 ¹⁻⁹
$\pm m$	11,23	23,41	23,41	21,38	21,47	24,28	20,92	22,85	19,57	22,39
Через 14 сут										
<i>M</i>	410,5	426,2 ¹⁻⁴	459,8 ¹⁻⁴	443,59 ¹⁻⁴	538,4 ¹	692,3 ^{1,2}	635,6 ^{1,2}	687,8 ^{1,2,5-7}	928,5 ¹⁻⁸	823,1 ¹⁻⁹
$\pm m$	11,23	16,57	16,57	11,24	20,36	25,61	22,38	18,11	16,54	12,31
Через 21 сут										
<i>M</i>	410,5	411,8 ²⁻⁴	412,5 ²⁻⁴	410,88 ²⁻⁴	445,2 ¹	562,3 ^{1,2}	521,4 ^{1,2}	503,7 ^{1-3,5-7}	697,4 ¹⁻⁸	616,9 ¹⁻⁹
$\pm m$	11,23	11,36	11,36	10,54	22,54	21,84	21,31	21,53	13,42	12,14

Окончание табл. 30

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15		15-30			30-45				
	Фармакологический препарат									
До операции	Конфумин	Лазикс	маннитол	Конфу-мин	Лазикс	маннитол	Конфумин	Лазикс	маннитол	маннитол
Через месяц										
<i>M</i>	410,5	408,5	409,6	411,15	411,5	415,3	416,4	426,8 ^{1, 3-8}	513,5 ¹⁻⁸	484,9 ¹⁻⁸
$\pm m$	11,23	9,05	9,05	8,32	15,32	17,54	15,23	16,52	12,87	12,09
Через 3 мес										
<i>M</i>	410,5	409,4	408,2	411,5	410,6	410,6	415,5	421,6 ¹⁻⁷	426,1 ¹⁻⁸	426,1 ¹⁻⁸
$\pm m$	11,23	7,68	7,68	6,33	8,06	9,63	8,15	11,27	6,85	12,23
Через 6 мес										
<i>M</i>	410,5	409,6	408,4	411,5	410,3	410,4	410,7	413,5	411,5	411,21
$\pm m$	11,23	5,23	5,23	4,71	8,04	6,43	6,18	10,81	6,38	7,15
Через 12 мес										
<i>M</i>	410,5	408,7	408,37	411,21	410,7	410,8	410,55	411,6	410,72	410,43
$\pm m$	11,23	5,34	5,34	7,15	5,94	6,67	5,35	7,56	5,42	6,15

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

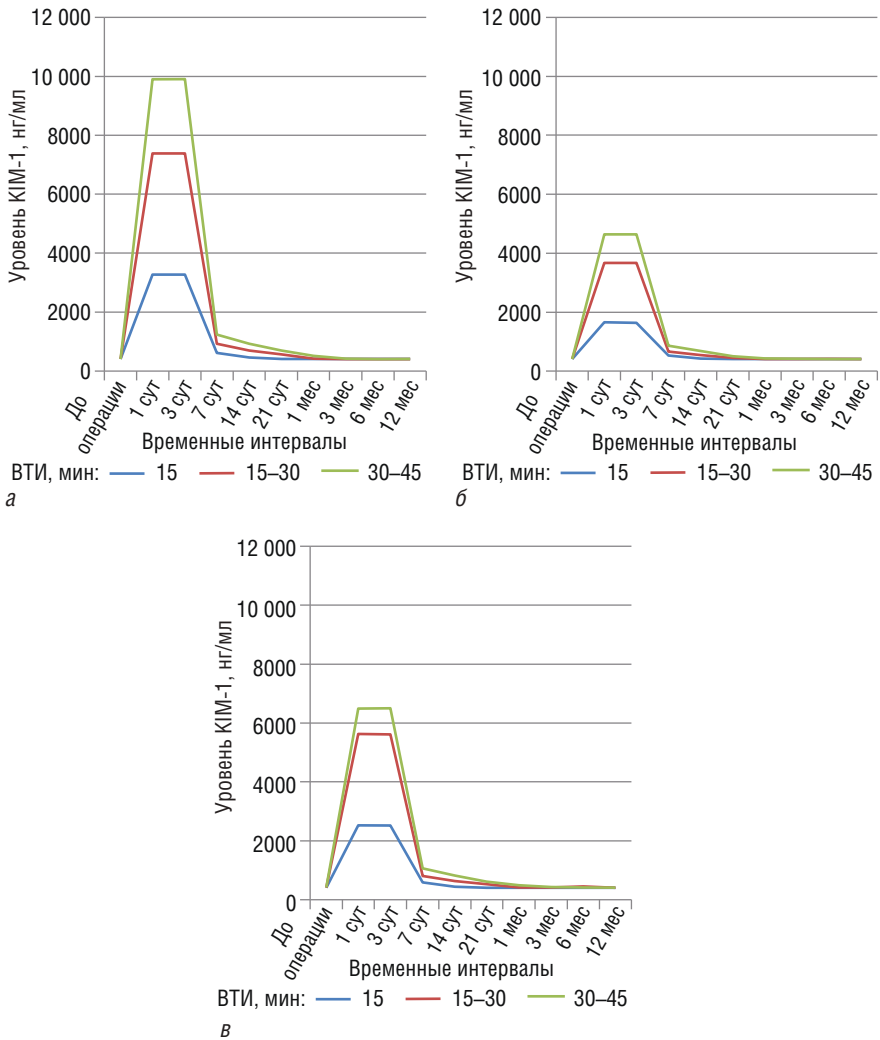


Рис. 62. Уровень молекулы почечного повреждения-1 (KIM-1) в моче до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

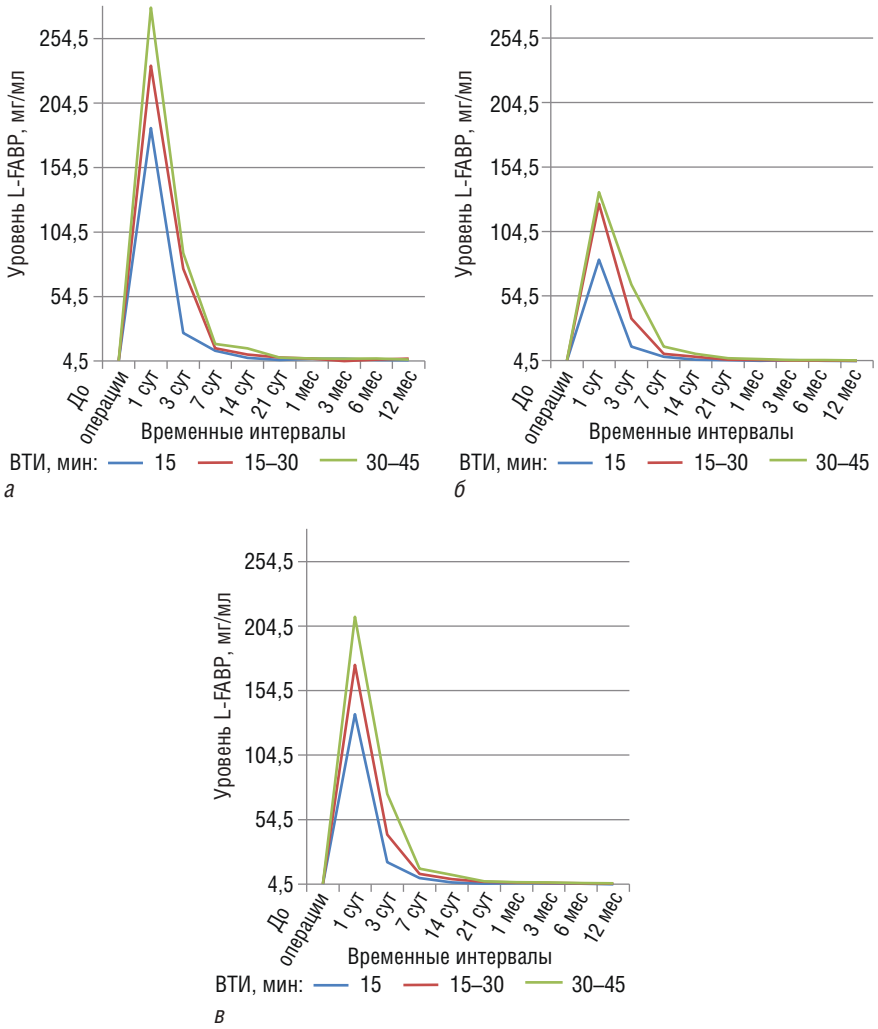


Рис. 63. Уровень печеночного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP), в сыворотке крови до операции и через 1, 3, 7, 14, 21 сут и 1, 3, 6, 12 мес после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии: *а* — применение маннитола в сочетании с гепарином натрия; *б* — применение Конфумина; *в* — применение Лазикса. ВТИ — время тепловой ишемии

Таблица 31

Уровень печеночного белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP, мг/мл), в моче пациентов после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин										
	<15					15-30					30-45
	Фармакологический препарат										
До операции	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфрумин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	
Через сутки											
M	82,70 ¹⁻⁴	185,24 ¹⁻³	136,26 ¹⁻⁶	126,08 ¹	233,50 ^{1,2}	174,46 ¹⁻³	135,06 ¹⁻⁶	278,65 ¹⁻⁸	211,79 ¹⁻⁹		
±m	11,12	12,25	12,33	10,25	11,21	11,31	12,38	14,38	13,24		
Через 3 сут											
M	15,26 ¹⁻²	26,32 ¹⁻⁴	21,47 ¹⁻⁶	36,91 ¹	76,04 ^{1,2}	42,77 ¹⁻³	63,45 ¹⁻⁸	88,24 ¹⁻⁸	74,49 ^{1,2,4-9}		
±m	0,95	1,38	1,29	3,51	2,35	1,31	2,58	12,57	12,11		
Через 7 сут											
M	7,47 ²⁻⁴	12,43 ^{1,2,5}	9,28 ^{1,3,4,6}	9,62 ¹	14,32 ^{1,2}	12,38 ^{1,2}	15,24 ^{1,2,4-7}	17,68 ¹⁻⁷	16,41 ^{1,2,4-7}		
±m	0,24	0,23	0,21	0,19	0,18	0,26	1,56	2,36	1,23		
Через 14 сут											
M	5,24 ²⁻⁴	6,86 ²⁻⁴	5,87 ²⁻⁴	7,39	9,58 ¹	8,25 ¹	9,62 ^{1,2,5-7}	14,36 ¹⁻⁸	11,63 ^{1,2,4-9}		
±m	0,07	0,09	0,08	0,13	0,15	0,14	0,56	2,14	2,11		
Через 21 сут											
M	4,63 ²⁻⁴	5,32 ^{2,3}	4,96 ^{2,3}	5,24	7,17	6,23 ²	6,28 ^{5,7}	7,08 ⁵⁻⁷	6,72 ^{5,7}		
±m	0,05	0,04	0,08	0,11	0,11	0,18	0,37	1,02	0,62		

Окончание табл. 31

Статистический показатель	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин									
	<15			15-30			30-45			
	Фармакологический препарат									
	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфумин	Лазикс	ман-нитол	
		Через месяц								
<i>M</i>	4,65	4,27 ³	6,2 ^{1,2,5}	5,40 ²	4,93	6,25 ²	5,82 ²	5,63 ²	6,47 ^{2,5}	6,12 ^{2,5}
$\pm m$	0,13	0,04	0,08	0,14	0,12	0,14	0,16	0,37	0,62	0,22
	Через 3 мес									
<i>M</i>	4,65	4,68	6,19 ^{2,3,5}	5,14	4,52	4,35	5,43	4,98 ⁶	6,21 ^{2,3,5,8}	5,82 ^{2,3}
$\pm m$	0,13	0,06	0,21	0,06	0,12	0,09	0,02	0,28	0,34	0,31
	Через 6 мес									
<i>M</i>	4,65	4,35 ³	5,24 ²	4,87 ³	4,38	5,67 ²	5,12	4,96	6,58 ^{2,3,8}	5,73 ²
$\pm m$	0,13	0,02	0,11	0,10	0,11	0,12	0,11	0,14	0,17	0,12
	Через 12 мес									
<i>M</i>	4,65	4,15 ³	5,12 ²	4,36 ³	4,27	6,34 ²	4,84 ³	4,62 ³	5,49 ²	5,14 ²
$\pm m$	0,13	0,05	0,09	0,06	0,07	0,08	0,06	0,13	0,16	0,04

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия от результата измерений до операции; ²⁻⁴ — статистически значимые отличия от показателей пациентов, перенесших 15-30-минутную ишемию и получавших Конфумин, маннитол и Лазикс соответственно; ⁵⁻⁷ — статистически значимые отличия от данных, полученных после 15-минутной ишемии на фоне действия Конфумина, маннитола и Лазикса; ^{8,9,10} — статистически значимые отличия от данных после 30-45-минутной ишемии на фоне действия Конфумина и маннитола; *M* — средняя арифметическая величина показателя; *m* — ошибка средней арифметической величины.

В первые 3 нед после введения маннитола и 15-минутной ТИП, во-первых, случаи со снижением СКФ (30–59 мл/мин) наблюдались в 3 раза реже, чем среди больных с 15–30-минутным обескровливанием; во-вторых, у 7–21% пациентов значение показателя оставалось выше 90 мл/мин; в-третьих, к концу первого послеоперационного месяца у отдельных больных СКФ нормализовывалась и в дальнейшем не изменялась.

При оценке СКФ по формуле СКД-ЕРІ во всех диапазонах (30–59, 60–89, более 90 мл/мин) значения СКФ были более высокие, чем полученные при расчетах по методу F.J. Ноек и соавт. (2003).

Через 24 и 72 ч после 30–45-минутной ТИП и инфузий маннитола СКФ уменьшалась у 75% пациентов до уровня 30–59 мл/мин, у 19% — до 15–29 мл/мин (при расчете показателя по уровню сывороточного креатинина такие нарушения встречались реже). По завершении 3-го месяца СКФ достигала нормальных значений у 80% больных. У оставшихся 20% пациентов СКФ не превышала 30–59 мл/мин даже в конце 12-го месяца наблюдения. При определении СКФ по уровню эндогенного креатинина в сыворотке крови положительная динамика отсутствовала у 20% больных.

В четвертой, пятой и шестой рабочих группах ЛРП и ТИП проводили на фоне действия Конфумина.

Согласно результатам оценки послеоперационной динамики СКФ по методу СКД-ЕРІ в первые 3 сут после вмешательства в группах с использованием Конфумина частота случаев с умеренным снижением показателя СКФ повышалась в 1,7; 2,7 и 3,6 раза при ВТИ менее 15, 15–30 и более 30 мин соответственно. Затем с 4-х суток включительно наблюдалась тенденция к восстановлению скорости фильтрации у всех обследованных. Число пациентов с оптимальным, средним или умеренным уменьшением СКФ становилось таким же, как до хирургического вмешательства, в конце 1-й недели при ВТИ не более 15 мин, на 14-е сутки — после 15–30-минутного обескровливания; на 21-й день — при ВТИ 30–45 мин.

Согласно результатам измерения СКФ по методу F.J. Ноек и соавт. (2003) (см. табл. 33) у пациентов, получавших Конфумин, после 15- и 15–30-минутной ТИП число случаев со скоростью фильтрации, равной 30–59, 60–89, 90 мл/мин и более, изменялось незначительно. При окклюзии почечной артерии более 30 мин применение Конфумина способствовало сохранению функциональной активности клубочков: скорость фильтрации уменьшилась до значений 30–59 мл/мин только у 2% пациентов, до значений 15–29 мл/мин — у 4,5%. В конце 1-го месяца у всех пациентов СКФ восстанавливалась до предоперационной величины и после не изменялась.

Таблица 32

Скорость клубочковой фильтрации у больных после тепловой ишемии и лапароскопической резекции почки (по формуле СКД-ЕР1)

Скорость клубочковой фильтрации	До операции	Продолжительность тепловой ишемии, мин									
		<15		15-30				30-45			
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16	
>90	31,82	19,34	9,52	16,00	17,31	9,09	14,28	14,64	-	6,25	
60-89	59,09	64,79	66,67	64,00	58,65	54,55	56,10	52,93	31,82	43,75	
30-59	9,09	15,87	23,81	20,00	24,24	36,36	29,65	32,43	63,64	50,00	
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	4,55	-	
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Через сутки											
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16	
>90	31,82	19,52	9,52	16,00	17,31	4,55	10,20	14,83	-	6,26	
60-89	59,09	65,06	66,67	64,00	58,65	59,06	57,14	52,51	36,36	43,75	
30-59	9,09	15,42	23,81	20,00	24,24	36,36	32,66	32,66	59,09	50,00	
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	4,55	-	
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Через 3 сут											

Окончание табл. 31

Скорость клубочковой фильтрации	До операции	Продолжительность тепловой ишемии, мин											
		<15					15-30					30-45	
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол
Фармакологический препарат													
Через месяц													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	23	15	16				
>90	31,82	31,67	19,05	24,00	32,54	22,73	31,35	4,55	12,50				
60-89	59,09	60,99	76,19	68,00	58,24	68,18	59,62	86,36	75,00				
30-59	9,09	7,34	4,76	8,00	9,22	9,09	9,22	9,09	12,50				
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Через 3 мес													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	23	15	16				
>90	31,82	32,43	19,05	24,00	32,56	22,73	31,98	13,64	18,75				
60-89	59,09	60,31	76,19	68,00	58,29	68,18	58,88	77,27	75,00				
30-59	9,09	7,26	4,76	8,00	9,15	9,09	9,14	9,09	6,25				
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Через 6 мес													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	23	15	16				
>90	31,82	32,89	19,05	24,00	32,88	22,73	32,16	13,64	18,75				

В седьмой, восьмой и девятой рабочих группах во время операции применяли Лазикс. Согласно данным табл. 32 до вмешательства СКФ при определении по методу СКД-ЕРІ составляла 90 мл/мин и больше у 32% пациентов, была умеренно снижена до 60–9 мл/мин у 59%, не превышала 30–59 мл/мин у 9%.

На 1-е и 3-и сутки после вмешательства с 15- и 15–30-минутным обескровливанием почки в седьмой и восьмой группах доля пациентов с СКФ, равной 30–59 мл/мин, увеличивалась до 20 и 31% за счет уменьшения больных с оптимальной или умеренно пониженной скоростью фильтрации. В конце 1-й недели наблюдения число больных со средним снижением СКФ в этих группах сокращалось до 16 и 18%, спустя еще 14 дней — до 10 и 12%. Одновременно увеличивалось количество пациентов с оптимальным и незначительно сниженным минутным объемом ультрафильтрации. По завершении 3-го, 6-го и 12-го месяца наблюдения встречаемость СКФ, равной 90 мл/мин и более, составляла 29%, 60–89 мл/мин — 63 и 72%, 30–59 мл/мин — 8 и 4%.

В девятой группе после 30–45-минутной ТИП в первые 72 ч у половины пациентов наблюдалось снижение СКФ средней степени тяжести, а число пациентов с оптимальным значением показателя сокращалось в 5 раз (СКФ рассчитывали по методу СКД-ЕРІ). Восстановление фильтрационной способности почечных клубочков было более длительным: через год после хирургического лечения СКФ составляла 30–59 мл/мин у 6% пациентов и 60–89 и 90 мл/мин у 75 и 19%.

Результаты определения СКФ по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003) свидетельствуют, что после ЛРП и тепловой ишемии у всех пациентов седьмой, восьмой и девятой рабочих групп в первые 72 ч частота случаев со среднетяжелым снижением показателя возрастала в 1,6; 3 и 3,5 раза. Одновременно уменьшалось число больных с оптимальной или умеренно сниженной СКФ. На 7-е сутки и при последующих расчетах минутного объема ультрафильтрации число пациентов с СКФ, равной 30–59 мл/мин, постепенно сокращалось, а с более высоким уровнем показателя увеличивалось. В конце 1-го месяца после 15–30- и 30–45-минутной ишемии почки доля пациентов со среднетяжелым снижением СКФ составляла 18 и 31%, что в 1,2 и 2,2 раза превышало таковую до начала лечебных мероприятий. Кроме того, на данном этапе наблюдения численность пациентов с оптимальным уровнем СКФ оставалась меньше исходной в 1,5 и 3,3 раза. Скорость фильтрации после операции достигала предоперационных значений не ранее чем через 2–3 нед при продолжительности ТИП не более 15 мин, через месяц после ЛРП с 15–30-минутным обескровливанием, через 3–6 мес в случаях 30–45-минутного пережатия почечной артерии.

Продолжение табл. 33

СКФ	До операции	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
		<15					15-30					30-45	
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Лазикс	ман-нитол	
Фармакологический препарат													
Через 7 сут													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16			
>90	20,84	21,12	8,22	16,00	18,12	–	10,20	7,25	–	6,25			
60-89	64,52	64,53	68,63	64,00	64,21	31,52	46,94	73,06	9,35	37,50			
30-59	14,64	14,35	23,15	20,00	17,64	68,86	42,86	16,43	75,44	50,00			
15-29	–	–	–	–	–	–	–	3,26	15,21	6,25			
<15	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–			
Через 14 сут													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16			
>90	20,84	25,43	12,78	20,00	19,63	2,24	12,24	9,26	–	6,25			
60-89	64,52	62,21	68,57	64,00	64,53	52,35	57,15	74,04	14,61	43,75			
30-59	14,64	12,36	18,65	16,00	15,84	45,41	30,61	14,34	74,03	43,75			
15-29	–	–	–	–	–	–	–	2,36	11,36	6,25			
<15	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–			
Через 21 сут													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16			
>90	20,84	27,36	21,36	24,00	21,12	6,28	12,24	10,38	–	6,25			

60-89	64,52	62,42	67,28	64,00	63,56	62,37	63,27	74,22	19,48	43,75
30-59	14,64	10,22	11,36	12,00	15,32	31,35	24,49	13,63	72,88	43,75
15-29	-	-	-	-	-	-	-	1,06	7,64	6,25
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Через месяц										
n	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16
>90	20,84	31,24	29,12	32,00	22,47	8,36	14,29	10,86	2,35	6,25
60-89	64,52	59,21	64,34	60,00	64,25	72,36	67,34	75,26	48,94	62,50
30-59	14,64	9,55	6,54	8,00	13,28	19,28	18,37	13,88	47,35	31,25
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	1,36	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Через 3 мес										
n	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16
>90	20,84	31,92	35,24	32,00	22,84	21,32	22,45	12,04	14,25	12,50
60-89	64,52	58,88	59,34	60,00	64,43	67,06	65,31	73,80	66,39	68,75
30-59	14,64	9,14	5,42	8,00	12,68	11,62	12,24	14,16	19,36	18,75
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Через 6 мес										
n	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16
>90	20,84	31,98	35,24	32,00	22,84	25,34	24,49	12,04	14,12	12,50
60-89	64,52	58,88	59,34	60,00	64,43	56,85	65,31	73,80	70,60	68,75

Окончание табл. 33

СКФ	До операции	Продолжительность тепловой ишемии почки, мин											
		<15					15-30					30-45	
		Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол	Конфу-мин	Лазикс	ман-нитол
30-59	14,64	9,14	5,42	8,00	12,68	10,21	10,20	14,16	15,28	18,75			
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Через 12 мес													
<i>n</i>	362	48	36	42	62	60	60	23	15	16			
>90	20,84	31,98	35,24	32,00	22,84	25,34	24,49	12,04	14,12	32,00			
60-89	64,52	58,88	59,34	60,00	64,43	56,85	65,31	73,80	70,60	60,00			
30-59	14,64	9,14	5,42	8,00	12,68	10,21	10,20	14,16	15,28	8,00			
15-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Резюме

После лапароскопической резекции пораженного участка ренальной паренхимы, выполнявшейся в условиях ТИП, у прооперированных пациентов, так же как и в условиях эксперимента, регистрируются динамические изменения сывороточных и/или мочевых концентраций ряда биохимических маркеров ОПП и СКФ.

В основе послеоперационной динамики сывороточных и мочевых концентраций биомаркеров ОПП и СКФ в группах с различной продолжительностью ТИП и различным медикаментозным сопровождением лежит одна и та же схема: после пикообразных отклонений показателей от их фоновых значений, отмеченных в первые 24–72 ч (исключением является отсроченная реакция креатинина в сыворотке крови), биохимические признаки ОПП регрессируют — стремительно в начале процесса и медленно, растянуто в завершающем периоде. При этом степень возникших нарушений напрямую зависит от продолжительности тепловой ишемии и адекватности фармакологической защиты.

У пациентов, защищенных Конфумином, по сравнению с пациентами, получавшими маннитол и Лазикс, существенно менее выражено снижалась СКФ и накапливались в крови и моче такие биомаркеры ОПП, как NGAL, цистатин С, KIM-1, L-FABP. При этом измененные после вмешательства показатели восстанавливались быстрее, без повторных сдвигов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алексеева Н.Н., Четкин А.В., Старицына Н.Н. Актуальность использования препарата Конфумина в инфузионной терапии гиповолемии у детей // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию института, «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины»*. Киров, 2015. С. 29–31.

Афанасьев В.В., Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Механизм действия реамберина (Na, N-метилглюкаммония натрия сукцината) // *Успехи современного естествознания*. 2005. № 7. С. 24.

Ахмадова Е.А. Применение гипоксена в комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2012. 27 с.

Белоярцева М.Ф. Оценка влияния флавоноидов диквертина и танакана на структурно-функциональные свойства мембран эритроцитов у больных сахарным диабетом 2-го типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2003. 44 с.

Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., Спасский А.А., Боровков Н.Н., Ковалева Г.В. Цитопротективная терапия при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017. Т. 10, № 1. С. 38–41.

Бузлама А.В. Сравнительная оценка фармакологической активности фенолсодержащих препаратов — олипифата, динофена и *Cyperus Esculentus L.* : автореф. ... дис. канд. мед. наук. Курск, 2005. 42 с.

Бурлакова Е.Б., Мисин В.М., Храпова Н.Г. Антиоксиданты. Термины и определения. Москва : Изд-во РУДН, 2010. 63 с.

Власов А.П., Шибитов В.А., Власова Т.И., Рахметуллова Г.Р., Гашимова С.К., Васильев В.В. Патогенетические основы повышения детоксикационной способности организма // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. № 4 (20). С. 3–11.

Воронина Т.А. Мексидол — отечественный препарат нового поколения, основные эффекты, механизм действия, применение // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003. № 5. С. 34–38.

Герасимова М.Л. Изучение биологических свойств нового препарата антигипоксического действия «Конфумин» в эксперименте : автореф. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург, 2007. 45 с.

Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Демченко Е.Ю. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4–5. С. 905–912.

Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Глушенко С.В. Аргументы и факты в нефрологии. Диабетическая нефропатия: фокус на нефропротекцию // Украинский медицинский журнал. 2014. № 3 (101).

Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патологический аспекты. Москва, 2001. 343 с.

Колесников А.В. Синтетический прямой антиоксидант ионол как перспективное антикатарактальное средство // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. 2012. № 3. С. 158–165.

Котляров А.А., Чибисов С.М., Мосина Л.М. Метаболическая терапия эзоксипином и предукталом у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 10. С. 1–8.

Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. «Мексидол» в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт // Практическая медицина. 2007. № 6 (38).

Кукес В.Г., Горбач Т.В., Ромащенко О.В., Румбешт В.В. Энергосберегающая активность антиоксиданта этоксидола при моделированной ишемии миокарда // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2014. № 1. С. 16–20.

Куртов А.И., Виноградов В.М., Фролов С.Ф. Применение гутимины для профилактики последствий ишемии при травме почки // VI Пленум Всесоюзного общества урологов: тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 1983. С. 41.

Лещанкина Н.Ю. Фосфолипидная дестабилизация цитомембран в прогрессировании кардиальных расстройств при эндотоксикозе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2010. 43 с.

Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 4 (2). С. 57–59.

Мухачева С.Ю. Оценка эффективности применения антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии больных сепсисом : дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 167 с.

Недосугова Л.В. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и возможности его медикаментозной коррекции : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2006. 356 с.

Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации по медицинским аспектам применения нового средства инфузионной терапии — 1,5% раствора реамберина. Санкт-Петербург, 2002. 24 с.

Оковитый С.В., Шуленин С.Н., Смирнов А.В. Клиническая фармакология антигипоксантов и антиоксидантов. Санкт-Петербург : ФАРМиндекс, 2005. 72 с.

Переверзев А.С., Шукин Д.В., Щербак А.Ю. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2009. № 2. С. 22–30.

Перепонов Ю.П. Возможности применения коэнзима Q10 (Кудесан) в комплексной терапии ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Русский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 244–247.

Петров А.Ю., Заплутанов В.А., Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Фармакологическая активность меглюмина натрия сукцината при моделировании повреждения печени различными иницирующими агентами // Фундаментальные исследования. 2011. Т. 2, № 10. С. 345–350.

Попов С.В., Сивак К.В., Гусейнов Р.Г., Борисенко М.Б., Скрябин О.Н., Яблонский П.К. и др. Ренопротекторная активность фумаратсодержащего инфузионного раствора при ишемии-реперфузии почки (экспериментальное исследование) // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 3. С. 14–18.

Савватеева Л.В., Гороховец Н.В., Черников В.А. Получение рекомбинантного hsP70a1В человека // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2007. № 3. С. 38–42.

Селиванов Е.А. Возможность использования Конфумина в качестве средства низкообъемной волюмокоррекции: тезисы юбилейной конференции

«Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии» // Трансфузиология. 2007. Т. 8, № 1–2. С. 76.

Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи // Медицина экстремальных ситуаций. 2012. № 1 (39). С. 85–94.

Скрябин О.Н., Филиппова О.И., Чернова Е.В. Кровосберегающие технологии в хирургии. Санкт-Петербург : Коста, 2019. С. 67–96.

Слепнева Л.В., Селиванов Е.А., Алексеева Н.Н. Препарат «Конфумин» как эффективное средство борьбы с гипоксией различной этиологии // Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 75-летию Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. Санкт-Петербург. 13–15 июня 2007 г. Санкт-Петербург, 2007. С. 76.

Смирнов А.В., Криворучко Б.И., Зарубина И.В. Антиоксидантная активность антигипоксантов, производных тиомочевины, тиадиазола и пиперазина в модельных системах *in vitro* // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2001. № 1. С. 51–55.

Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 33–36.

Федорова А.В. Влияние «Нефрофита» на активность ферментов эндогенной антиоксидантной защиты при ишемии/реперфузии почки // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 6.

Ханевич М.Д., Гипарович М.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Селиванов Е.А. Опыт применения Конфумина для лечения гиповолемии у взрослых пациентов с онкопатологией // Клиническая медицина. 2012. Т. 13. С. 987–1001.

Штрыголь С.Ю., Товчига О.В., Койро О.О., Щекина Е.Г., Штрыголь В.С., Бондарев Е.В. и др. Новые перспективы нефропротекции // Буковинский медицинский вестник. 2012. Т. 16, № 3 (63). С. 35–37.

Шугалей В.С., Ананян А.А. Регуляция аргинином активности цитохрома P450 и перекисного окисления липидов в печени и семенниках крыс при гипоксии // Вопросы медицинской химии. 1991. № 4. С. 51–54.

Bednarsz B., Jaha-Chamiec T., Maciejewski P., Szpajer M., Janik K., Gniot J. et al. Efficacy and safety of oral l-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled aramI pilot trial // Kardiol. Pol. 2005. Vol. 62, N 5. P. 421–428.

Beeh K.M., Beier J., Haas I.C., Kornmann O., Micke P., Buhl R. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19, N 5. P. 1119–1123.

Behr J., Degenkolb B., Krombach F. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: Effects of N-acetylcysteine // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. P. 906–911.

Behr J., Demedts M., Buhl R., Costabel U., Dekhuijzen R., Jansen H.M. et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis — extended analysis of the IFIGENIA trial // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10, N 1. P. 101.

Beyer R.E. An analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant // *Biochem. Cell Boil.* 1992. Vol. 70, N 6. P. 390–403.

Brick R., Krzossok S., Markowitz F., Schnülle P., van der Woude F.J., Braun C. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 598–603.

Cau J., Favreau F., Tillement J.P., Lerman L.L., Hauet Th., Goujon J.M. et al. Trimetazidine reduces early and long-term effects of experimental renal warm ischemia: A dose effect study // *J. Vasc. Surg.* 2008. Vol. 47, N 4. P. 852–860.

Couillard A.F., Maltais F., Saey D., Debigaré R., Michaud A., Koechlin Ch. et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. P. 1664–1669.

De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer // *Am. J. Med.* 1991. Vol. 91, N 3. P. 122S–130S.

De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M., Albini A., D'Agostini F., Bennicelli C. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background // *J. Cell Biochem.* 1995. Vol. 22. P. 33–41.

Dekhuijzen P.N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: Their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23, N 4. P. 629–636.

Emerling B.M., Platanius L.C., Black E., Nebreda A.R., Davis R.J., Chandel N.S. Mitochondrial reactive oxygen species activation of p38 mitogen-activated protein kinase is required for hypoxia signaling // *Mol. Cell Biol.* 2005. Vol. 25. P. 4853–4862.

Faure J.P., Jayle Ch., Dutheil D., Eugene M., Zhang K., Goujon J.M. et al. Evidence for protective roles of polyethylene glycol plus high sodium solution and trimetazidine against consequences of renal medulla ischemia during cold preservation and reperfusion in a pig kidney model // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 1742–1751.

Halliwell B., Gutteridge M.C. *Free radicals in biology and medicine.* 4th ed. Oxford : Clarendon, 2007.

Hauet T.H., Goujon J.M., Vandewalle A., Baumert H., Lacoste L., Tillement J.P. et al. Trimetazidine reduces renal dysfunction by limiting the cold

ischemia/reperfusion injury in autotransplantation pig kidneys // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11, N 1. P. 138–148.

Hochstein P., Atallah A.S. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer // *Mutat. Res.* 1988. Vol. 202, N 2. P. 363–375.

Joo W.P., Cheil M., Sunmi Y., Kim S.Y., Bae Y.Ch., Chun M.-H. et al. Differential expression of heat shock protein mRNAs under in vivo glutathione depletion in the mouse retina // *Neuroscience Letters.* 2007. Vol. 413, N 3. P. 260–264.

Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S.J., Carlos R.C. Meta-analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148, N 4. P. 284–294.

Koechlin C., Couillard A., Simar D., Cristol P.J., Bellet H., Hayot M. et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169, N 9. P. 1022–1027.

Maeda H., Akaike T. Oxygen-free radicals as pathogenic molecules in viral diseases // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1991. Vol. 198, N 2. P. 721–727.

Marzilli M., Klein W.W. Efficacy and tolerability of trimetazidine instable angina: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials // *Coron. Artery Dis.* 2003. Vol. 14, N 2. P. 171–179.

Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R., Sostaric S., Leppik J.A., McKenna M.J. N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans // *J. Appl. Physiol.* 2003. Vol. 94. P. 1572–1582.

Medved I., Brown M.J., Bjorksten A.R., McKenna M.J. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time to fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96, N 1. P. 211–217.

Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R., Murphy K.T., Petersen A.C., Sostaric S. et al. N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 97, N 4. P. 1477–1485.

Mortensen S.A., Leth A., Agner E., Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors // *Mol. Aspects Med.* 1997. Vol. 18. P. 137–144.

Neeti Sh. Free radicals, antioxidants and disease // *Biol. Med.* 2014. Vol. 6, N 3. P. 1–6.

Sulikowski T., Domanski L., Ciechanowski K., Alder G., Pawlik A., Safranow K. et al. Effect of trimetazidine on xanthine oxidoreductase expression in rat kidney with ischemia — reperfusion injury // *Arch. Med. Res.* 2008. Vol. 39, N 4. P. 459–462.

Teipel M., van der Giet M., Chwarzfeld C., Laufer U., Liermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343, N 3. P. 180–184.

Wells A.U., Hirani N. Interstitial lung disease guideline // *Thorax.* 2008. Vol. 63. P. v1–v58.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тепловая ишемия почки является вынужденным техническим этапом лапароскопической резекции почки и используется в целях ограничения потерь крови, повышения эффективности гемостаза, оптимизации визуального контроля интраоперационных манипуляций, выполняемых при иссечении пораженного патологическим процессом участка почки и ушивании ренальной паренхимы. Последствия тепловой ишемии почки разнонаправленны: с одной стороны, тепловую ишемию следует расценивать как одно из необходимых условий успешности лапароскопической резекции почки, а с другой — обескровливание ренальной паренхимы и последующая реперфузия были и остаются потенциальными активаторами гипоксических и гипероксических механизмов ОПП, реализующихся на сосудистом, обструктивном и реперфузионном этапах патогенеза ТИП.

Сосудистыми звеньями патогенетической цепи становятся резкое уменьшение гидродинамического давления, объемной и линейной скорости кровотока в сосудистой системе почки, дисфункция эндотелия и ангиоспазм приносящих артериол почечных клубочков, нарушения внутривисочечной гемодинамики с усугублением ишемии коркового слоя, развитием гиперемии и отека медуллярной зоны. В силу снижения гидростатического давления в капиллярах клубочка и роста гидростатического давления в капсуле Боумена—Шумлянскогo происходит торможение клубочковой фильтрации с уменьшением объема образованного ультрафильтрата.

В основе обтурационного патогенеза тепловой ишемии почки лежат закупорка и сдавление проксимальных канальцев нефрона, во-первых, за счет накопления в просвете проксимальных канальцев фрагментов эпителиоцитов, погибших в условиях тепловой ишемии вследствие гипоксии, энергетического дефицита, активации интрацеллюлярных протеолитических систем и снижения электрической прочности мембран; во-вторых, в результате формирования аморфных скоплений белка Тамма—Хорсфалла. Отмеченные нарушения приводят к поступательному росту гидростатического давления в просвете канальцев и капсуле Боумена—Шумлянскогo, снижению фильтрационного давления, СКФ и объема ультрафильтрата.

При восстановлении кровотока в сосудистом русле почки развивается постишемическая артериальная гиперемия, в интерстициальном пространстве — гипероксия с интенсивным образованием активных

форм кислорода, пероксидацией мембранных белков и фосфолипидов, разобщением окислительного фосфорилирования в митохондриях. Таким образом, в условиях реперфузии формируется дефицит АТФ с дальнейшими нарушениями водно-электролитного состава эпителиоцитов проксимальных канальцев и протеолизом внутриклеточных структур.

Важнейшей причиной, определяющей степень тяжести последствий ТИП, является ее продолжительность. Дополнительными возможными факторами, усугубляющими нарушение почечной функции в условиях тепловой ишемии, некоторые исследователи считают хирургические манипуляции, предшествующие наложению зажима на *a. renalis*, получение доступа к почке, выделение ее из паранефральной клетчатки, скелетирование почечной ножки. Продолжительность ТИП оценивают через следующие временные промежутки: 1) до 10 мин; 2) от 10 до 30 мин; 3) более 30 мин. По мнению многих исследователей, в первом случае функциональные расстройства почки не возникают; во втором — наблюдаются обратимые нарушения структуры и функции. Если кровь к почке не поступает более получаса, то высока вероятность летального повреждения эффекторных нефроцитов. Таким образом, ишемическое воздействие «безопасно», если оно длится не более 20–25 мин.

Существуют и иные точки зрения. Ряд авторов придерживаются более жесткой позиции в отношении допустимой продолжительности тепловой ишемии. Они считают, что каждая минута остановки кровоснабжения оперируемой почки влияет на отдаленные морфо-функциональные результаты вмешательства.

Среди исследований, посвященных методам защиты и стимуляции ренальной ткани во время лапароскопической резекции почки, выделяют два направления. Первое связано с техническими особенностями хирургического вмешательства, усовершенствованием уже существующих и разработкой новых методик, позволяющих сократить время интраоперационного обескровливания. Цель второго направления заключается в поиске способов фармакологической профилактики и коррекции вероятных и/или состоявшихся ишемически-реперфузионных нарушений структуры и функции ренальной паренхимы.

Важнейшими составляющими патогенеза ишемически-реперфузионных расстройств являются гипоксические и свободнорадикальные повреждения эндотелиоцитов клубочковых капилляров и клеток эпителия проксимальных канальцев нефрона. В связи с этим антигипоксическая и антиоксидантная нефропротекция представляется патогенетически оправданной, целесообразной и необходимой при органосохраняющей хирургии рака почки. В настоящее время не опубликованы результаты крупных завершённых

исследований, посвященных вопросам антиоксидантной и антигипоксической защиты почечной ткани, а доступные сведения фрагментарны, противоречивы и малочисленны. Между тем достижения трансфузиологии в области антиоксидантной и антигипоксической органопротекции активно используют в кардиологии, неврологии, офтальмологии, гинекологии. Фармакотерапия и фармакопрофилактика гипоксии и дефицита АТФ (применение янтарной и фумаровой кислот и их производных) основаны на том, что в клетках, лишенных кислорода, активность FAD-опосредованного сукцинатаксидазного звена цитратного цикла подавляется значительно позже, чем активность его NAD-зависимых звеньев. Следовательно, даже при кислородной депривации существует возможность интенсифицировать образование макроэргов. Условием для этого является наличие в митохондриях необходимых субстратов, которыми могут быть экзогенные сукцинаты (в составе, например, Мексидола, цитофлавина или Реамберина). Кроме того, пополнение пула митохондриальных сукцинатов может быть обеспечено введением извне сукцинатобразующих соединений, к которым относятся натрия оксипутират, Полиоксифумарин и фумарат натрия (водный 15% раствор фумарата натрия был представлен в 2002 г. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии федерального медико-биологического агентства» в качестве инфузионного раствора антигипоксического действия с оригинальным названием Конфумин).

В целях изучения состояния ультраструктуры ренальной паренхимы в условиях ТИП длительностью 30, 60 или 90 мин, влияния на ткань почки хирургических манипуляций, предшествующих тепловой ишемии (получение доступа к почке, ее выделение из паранефральной клетчатки, скелетирование почечной ножки), определения биохимических признаков ОПП, опосредованного тепловой ишемией, а также возможностей фумарат-опосредованной фармакологической защиты структуры и функций почки в условиях тепловой ишемии проведено экспериментальное исследование на 396 конвенциональных кроликах-самцах породы Шиншилла массой тела $2,6 \pm 0,3$ кг.

Разработан способ моделирования интраоперационной тепловой ишемии ренальной ткани, который заключался в наложении микрососудистого зажима на почечную артерию после срединной лапаротомии и скелетирования почечной ножки. Сосуд пережимали на 30, 60 или 90 мин у отдельно взятых особей, после чего кровоток по почечной артерии восстанавливали. У всех животных изучали ультраструктурные особенности почечной ткани методом трансмиссионной электронной микроскопии биоптатов почечной паренхимы, полученных во время экспериментальной операции. Определяли уровни (или активность)

в сыворотке крови липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL); цистатина С; белка, связывающего жирные кислоты (L-FABP); молекул почечного повреждения-1 (KIM-1), продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП ПОЛ), ЛДГ, креатинина и мочевины до начала эксперимента через 2, 12, 24 и 72 ч после экспериментального вмешательства, в конце 1, 2, 3 и 4-й недели послеоперационного периода.

Перед началом опытов всех животных разделили на одиннадцать групп по 36 особей в каждой: здоровых (интактных) особей включили в контрольную, первую группу, ложнооперированных кроликов (выводили из опыта сразу после получения доступа к почке) — во вторую группу. Кроликам из третьей, четвертой и пятой групп создавали экспериментальную модель тепловой ишемии ренальной ткани со временем тепловой ишемии, равным 30, 60 или 90 мин соответственно.

Группы с шестой по одиннадцатую различались между собой продолжительностью ишемии и медикаментозным сопровождением, нефропротекторная активность которого послужила предметом изучения. В шестой и седьмой группах моделировали 30- или 60-минутную ТИП соответственно, в качестве нефропротекторного средства применяли Конфумин, вводимый внутривенно за 24 и 2 ч до начала операции в дозе 1,50 мл/кг. У животных восьмой и девятой групп 30- или 60-минутную ТИП создавали через 10 мин после внутривенного введения Лазикса в дозе 3,00 мг/кг, у животных из десятой и одиннадцатой групп — через 10 мин после внутривенного введения маннитола в дозе 1,00 г/кг.

В результате исследования было установлено, что выполнение только срединной лапаротомии с целью получения доступа к почке не приводит к острому ишемическому повреждению почки. Самостоятельная причина ишемического повреждения заключается в тепловой ишемии ренальной паренхимы, обусловленной интраоперационным пережатием почечной артерии.

Важнейшими ультраструктурными признаками острого ишемического повреждения почки при 30-минутной тепловой ишемии являются набухание и отек щеточной каймы стенок проксимальных канальцев, увеличение количества лизосом и вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных канальцев, нарушение проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скоплений хлопьевидного рыхлого материала средней электронной плотности. Эти патологические изменения обнаруживают у животных, перенесших получасовую ТИП без лекарственной нефропротекции. В группах, в которых применяли Конфумин, Лазикс или маннитол, ультраструктурные

нарушения были выражены в меньшей степени. Лучшую по сравнению с Лазиксом и маннитолом нефропротекторную активность проявлял Конфумин.

Увеличение продолжительности ТИП до 60 мин приводило к увеличению масштабов альтерации нефрона. К отмеченным выше морфологическим нарушениям присоединялись деструкция цитоскелета и повреждения митохондрий в клетках эпителия проксимальных канальцев, апоптотическая гибель некоторых из них. Прогрессировали нарушения проходимости канальцевого аппарата с поражением не только дистальных, но и проксимальных его отделов. После 60-минутной тепловой ишемии ренальной паренхимы без фармакокоррекции ультраструктурные признаки гипоксической альтерации почечной ткани были выражены максимально. Благодаря применению Лазикса или маннитола удалось несколько ограничить степень расстройств. Конфумина позволял сократить такие нарушения до единичных случаев.

После 90-минутной ТИП структурная дезорганизация нефрона усиливалась, появлялись признаки массовой летальной альтерации эпителиальных клеток. Согласно результатам экспериментального исследования главной мишенью повреждающего воздействия ишемии, гипоксии и реперфузии являлись клетки эпителиального слоя проксимальных канальцев нефрона, которые отличаются наименьшей резистентностью. Степень тяжести структурных изменений эпителия проксимальных канальцев, а также прогноз восстановления нарушенных функций зависят от продолжительности ишемии.

У всех кроликов сразу после некорригированной 30- или 60-минутной ТИП в десятки раз (пикообразно) возрастали уровни s-NGAL (в 10,5 и 3 раза) u-NGAL (в 50 и 68 раз), s-цистатина С (на 64 и 85%), u-цистатина С (в 8 и 11,5 раза), s-L-FABP (в 56 и 74,5 раза), s-KIM-1 (в 49 и 65 раз), u-KIM-1 (в 24 и 27 раз).

Максимально высокие концентрации всех перечисленных показателей наблюдались в течение первых 24–72 ч после постановки опыта. Затем значения показателей постепенно снижались. Признаки восстановления появлялись в конце первой послеоперационной недели — значения показателей уменьшались, хотя и оставались выше фоновых. Через месяц после 30- или 60-минутной ТИП отмечались повышенные сывороточные и мочевые концентрации NGAL и KIM-1, а также сывороточные концентрации цистатина С и L-FABP.

Уровни ТБК-РП ПОЛ и ЛДГ в течение 72 ч после ТИП максимально повышались на 3-й день. Содержание креатинина и мочевины в первые 72 ч не изменялось.

У животных, перенесших тепловую ишемию почки на фоне действия Конфумина, наблюдалась тенденция к изменению уровней биомаркеров, как и в группах без медикаментозной поддержки. Однако выявлены и существенные отличия: у кроликов, защищенных введением Конфумина, повышение уровня s- и u-NGAL, s- и u-цистатина C, s- и u-KIM-1, s-L-FABP в первые 72 ч было значительно менее выражено и в дальнейшем (в течение послеоперационного месяца) концентрации всех изучаемых показателей были в 2–3 раза ниже, чем в группах без медикаментозного сопровождения.

Кроме того, после применения Конфумина рассматриваемые показатели нормализовывались значительно раньше, чем в группах с некорректированным тепловым обескровливанием или на фоне введения Лазикса или маннитола.

На фоне действия Лазикса и маннитола динамика биомаркеров повторяла таковую в группах сравнения и так же, как и в них, выраженность изменений зависела от времени тепловой ишемии почки. Однако значения показателей всегда на всех этапах были ниже, чем после некорректированной ишемической травмы, и выше, чем в группах, где применяли Конфумин.

Таким образом, в нашей работе были получены положительные результаты применения Конфумина для предупреждения связанных с тепловой ишемией повреждений сберегаемой во время резекции почки функционирующей ренальной ткани. Это подтвердило обоснованность и актуальность дальнейшего изучения нефропротекторных возможностей Конфумина.

Логичным продолжением работы стало изучение в клинических условиях эффективности Конфумина как средства фармакологической защиты ренальной паренхимы при органосохраняющем лечении рака почки с использованием тепловой ишемии.

В ходе исследования, проведенного в 2013–2018 гг., выполнен сравнительный анализ динамики уровней биохимических маркеров ОПП, а также скорости клубочковой фильтрации у пациентов, перенесших ТИП во время хирургического лечения рака почки методом лапароскопической резекции.

Участниками исследования добровольно согласились стать 362 пациента в возрасте от 35 до 75 лет. При разделении больных на группы учитывали продолжительность ТИП (≤ 15 , 16–30 или 31–45 мин) и медикаментозное сопровождение операции. Изучены три варианта фармакологической защиты: 1) внутривенное капельное введение 200,0 (400,0) мл водного 15% раствора маннитола и 5000 МЕ гепарина за 10 мин до пережатия почечной артерии; 2) внутривенное капельное

введение 100,0 мл Конфумина (водный 15% раствор Конфумина) со скоростью 60 капель в минуту 3 раза в день операции и 2 раза в день в течение 3 сут после нее; 3) внутривенное введение Лазикса в разовой дозе 3,00 мг/кг за 7–10 мин до наложения микрососудистого зажима на почечную артерию.

У всех пациентов в сыворотке крови и/или моче определяли концентрации NGAL, цистатина С, KIM-1, L-FABP, креатинина и мочевины. Кроме того, рассчитывали СКФ [по формуле СКD-EPI (2009 г., модификация 2011 г.) и по методу F.J. Ноек и соавт. (2003)]. Оценку показателей проводили на 1, 3 и 7-е сутки после вмешательства, через 2, 3 и 4 нед после операции, в конце 3, 6 и 12-го месяца периода наблюдения (год).

У пациентов, перенесших тепловую ишемию и лапароскопическую резекцию почки на фоне действия маннитола и гепарина натрия ($n=105$), концентрация в сыворотке крови и/или моче NGAL, цистатина С, KIM-1, L-FABP в первые 3 сут увеличивалась в 5–100 раз по сравнению с фоновыми значениями. Эти показатели восстанавливались в среднем через 2–4 нед после вмешательства. Уровень креатинина в крови не изменялся в первые 72 ч, затем повышался в 1,5–1,6 раза у мужчин и 1,6–2,0 раза у женщин. Скорость клубочковой фильтрации уменьшалась у всех больных. Наиболее низкие значения скорости фильтрации зарегистрированы в первые 72 ч. Степень выраженности отмеченных нарушений напрямую зависела от времени тепловой ишемии: максимальная — при ишемии, длившейся 30–45 мин, минимальная — при ишемии, продолжавшейся не более 15 мин.

У больных, получавших Конфумин, послеоперационная динамика уровня биомаркеров ОПП и СКФ была однотипной: после характерных пикообразных «скачков» показателей в первые 24–72 ч биохимические сдвиги регрессировали: стремительно — вначале и замедленно, растянуто — в завершающем периоде. Отмечены существенные различия результатов постадийных измерений в группах с применением Конфумина и маннитола. У пациентов, «защищенных» Конфумином, значительно менее выражено снижалась СКФ, а в крови и моче накапливались такие маркеры, как NGAL, цистатин С, L-FABP, KIM-1. Измененные после вмешательства показатели восстанавливались быстрее и без повторных сдвигов.

После оперативного вмешательства с лазикс-опосредованным медикаментозным сопровождением в первые 72 ч сывороточные или мочевые уровни NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1 возрастали в 1,5–30 раз. Наблюдалось умеренное или средней степени выраженности

снижение СКФ. Показатели в среднем восстанавливались в течение 2–3 нед.

Результаты исследования динамики биохимических маркеров ОПП и СКФ после тепловой ишемии, выполненной во время хирургического лечения рака почки методом лапароскопической резекции, свидетельствуют, во-первых, о высокой вероятности развития во время операции ОПП с нарушениями структуры и функций эффекторных нефроцитов, угнетением фильтрации и реабсорбции, экскреторной функции почки после ишемически-реперфузионной травмы; во-вторых, о высокой нефропротекторной активности Конфумина в ситуациях интраоперационной ТИП во время лапароскопической резекции. Маннитол и Лазикс при ТИП во время лапароскопической резекции в целом снижают выраженность биохимических проявлений острого ишемического повреждения ренальной ткани, но по степени эффективности заметно уступают Конфумину, так как применение последнего патогенетически обусловлено.

Конфумин позволяет максимально эффективно защитить и стимулировать почечную ткань во время кислородной депривации ишемизированного органа, что обуславливает целесообразность использования данного препарата в качестве антигипоксического нефропротекторного средства при выполнении лапароскопической резекции почки с 15–45-минутной тепловой ишемией оперируемого органа в целях предупреждения структурно-функциональных нарушений остающейся ренальной ткани.

Подводя итог результатов представленного клинико-экспериментального исследования, можно сделать следующие выводы.

- При экспериментальном моделировании ТИП хирургические манипуляции, выполняемые при получении доступа к почке, не вызывают острого повреждения ренальной ткани. Это подтверждают отсутствие макро- и микроморфологических изменений ренальной ткани, а также оптимальные после вмешательства физиологические концентрации в крови и/или моче NGAL, цистатина С, KIM-1, L-FABP, ТБК-РК ПОЛ и ЛДГ (лабораторных индикаторов состояния биологических мембран), креатинина, мочевины (критериев фильтрационной способности почек).
- Тепловая ишемия почки у подопытных животных служит непосредственной причиной ультраструктурных изменений ренальной ткани, электронно-микроскопическими признаками которых являются повышение числа лизосом, вакуолизация и набухание в цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев, утрата межклеточных плотных контактов (то есть нарушение целостности

эпителиального слоя проксимальных канальцев), появление многочисленных зон обнажения базальной мембраны, отек щеточной каймы, деполимеризация и фрагментация актомиозинового аппарата микроворсин, появление хлопьевидного материала в просветах почечных канальцев, а также агрегация и агглютинация форменных элементов крови в ренальных микрососудах. Главная мишень повреждающего воздействия ишемии и реперфузии на паренхиму почки — клетки эпителиального слоя проксимальных канальцев нефрона. Степень тяжести нарушений повышается по мере увеличения времени ТИП.

- Биохимическими признаками ОПП, вызванного экспериментальной 30–60-минутной ТИП, являются гиперконцентрации в сыворотке крови и моче NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1, ТБК-РП ПОЛ, креатинина и мочевины, а также увеличение активности ЛДГ. Характерно стремительное, пикообразное повышение сывороточных и мочевых уровней NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1 в первые 2 ч после воздействия и сохранение их не менее 72 ч. Реакция креатинина и мочевины на острую ишемическую травму проявляется позднее (не ранее чем на 3-и сутки после постановки опыта). Выраженность отмеченных изменений напрямую зависит от времени ТИП.
- При экспериментальном моделировании 30- или 60-минутной ТИП использование маннитола, Лазикса и Конфумина позволяет уменьшить выраженность ишемического повреждения ренальной паренхимы. Нефропротекторная активность Конфумина значительно превосходит таковую Лазикса и маннитола, благодаря чему существует возможность максимально эффективно защитить и стимулировать почечную ткань во время кислородной депривации ишемизированного органа.

При выполнении лапароскопической резекции почки, вынужденным этапом которой является ТИП, Конфумин, вводимый внутривенно в дозе 100,0 мл со скоростью 60 капель в минуту трехкратно в день операции и 2 раза в день в течение 3 сут после нее, способен высокоэффективно ограничивать масштабы гипоксически-реперфузионного повреждения почечной паренхимы, а также надежно защищать, адаптировать и стимулировать функционально активные структурные составляющие нефрона в условиях ишемической альтерации. Маннитол в аналогичных ситуациях проявляет меньшую нефропротекторную активность. Лазикс как средство медикаментозной поддержки в условиях ТИП более успешен по сравнению с маннитолом, но по степени эффективности заметно уступает Конфумину.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2676696

**СПОСОБ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ
ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ
РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ**

Патентообладатели: *Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения Клиническая больница Святителя Луки (RU)*

Авторы: *Попов Сергей Валерьевич (RU), Гусейнов Руслан Гусейнович (RU), Скрибин Олег Николаевич (RU), Сивак Константин Владимирович (RU), Орлов Игорь Николаевич (RU), Емельяненко Алексей Валерьевич (RU)*

Заявка № 2018104644

Приоритет изобретения 06 февраля 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 10 января 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 06 февраля 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.И. Иванов



СПОСОБ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПОЧКИ

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкоурологии и общей урологии и может использоваться в качестве метода медикаментозного предупреждения и коррекции структурно-функциональных нарушений почечной паренхимы, обусловленных тепловой ишемией и последующей реперфузией во время ЛРП.

Тепловая ишемия почки является вынужденной частью лапароскопической резекции почечной паренхимы и необходима для уменьшения интраоперационной кровопотери, обеспечения эффективного гемостаза, оптимизации визуального контроля манипуляций, выполняемых в процессе вмешательства. Однако следствием обескровливания почки, а также последующей реперфузии становится гипоксически-реоксигенационная травма нефроцитов-эффекторов с торможением их функциональной активности и высокой вероятностью структурных нарушений, что может привести к активации сосудистого, обструктивного и реперфузионного механизмов дезорганизации экскреторной функции почки во время и после хирургического вмешательства.

Существуют методики фармакологической профилактики и коррекции недостаточности экскреторной функции почки при ее тепловой ишемии и лапароскопической резекции, предусматривающие использование препаратов с диуретическим типом действия, таких как 15% раствор маннитола или Лазикс.

Раствор маннитола вводят внутривенно в дозе 200,00 или 400,00 мл за 10 мин до пережатия почечной артерии, его инфузии дополняют вливанием 5000 МЕ гепарина натрия. Применение маннитола основано на его способности повышать диурез за счет торможения реабсорбции воды и натрия, не влияя при этом на процессы клубочковой фильтрации и экскрецию калия. Использование гепарина натрия обусловлено его прямой антикоагуляционной активностью, а также свойствами уменьшать агрегацию тромбоцитов, снижать тонус гладкой мускулатуры сосудистых стенок и повышать их проницаемость, стимулировать коллатеральный кровоток.

Лазикс вводили внутривенно в дозе 20 мг за 7–10 мин до наложения микрососудистого зажима на почечную артерию. Диурез на фоне действия Лазикса увеличивается в результате угнетения обратного всасывания натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах, восходящей части петли Генле.

Таким образом, применение маннитола в сочетании с гепарином натрия или Лазикс при ЛРП, выполняемой в условиях тепловой ишемии, направлено на стимуляцию диуретической функции почек у перенесших хирургическое вмешательство пациентов.

Данные способы характеризуются схожими ожидаемыми результатами и техническими особенностями и поэтому использованы в качестве прототипов.

Недостатком данных способов является отсутствие возможностей для медикаментозной профилактики и коррекции гипоксически-реоксигенационных расстройств структуры и функций клеток ренальной ткани в силу особенностей фармакодинамики препаратов. Так, например, маннитол и Лазикс не влияют на выраженность продукции АТФ в митохондриях эффекторных нефроцитов, внутри- и внеклеточный водно-электролитный баланс, активность фосфолипазы А₂ и других гидролитических ферментов, барьерные свойства биологических мембран и др. Таким образом, маннитол или Лазикс не способствует сохранению структурной и функциональной полноценности паренхимы почки в условиях тепловой ишемии и последующей реперфузии, выполняемых в рамках ЛРП. В связи с вышеизложенным цель предлагаемого изобретения состояла в разработке способа фармакологической нефропротекции, позволяющего сохранить функциональную и структурную полноценность ренальной ткани при ЛРП в условиях тепловой ишемии и последующей реперфузии.

Способ предполагает использование 15% водного раствора натрия фумаровокислого (торговое наименование — Конфумин). Конфумин вводят внутривенно со скоростью 60 капель в минуту в разовой дозе 100,0 мл 3 раза в день операции, 2 раза в день в течение 3 сут после нее.

Пример 1. Пациент И., 69 лет, находился на обследовании и лечении в урологическом отделении стационара.

Клинический диагноз. Основное заболевание: карцинома правой почки T1bN0Mx. Сопутствующий: ишемическая болезнь сердца; абдоминальный компартмент-синдром; гипертоническая болезнь III степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора в режиме VVI в декабре 2016 г. Желудочковая экстрасистолия. Цереброваскулярная болезнь. Дисфункция эндотелия II степени. Желчнокаменная болезнь. Калькулезный холецистит вне обострения.

Пациент поступил в плановом порядке.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЭ
Единицы измерения	10 ⁹	10 ¹²	г/л	%	пг	10 ⁹	мм/ч
Результаты	9	4	141	43	30	242	–

Примечание: МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	pH	г/л	г/л	ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	5,5	1015	–	–	–	–	3+	–	–	–	–

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-KIM-1	u-KIM-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	15,18	5,59	1,02	0,08	4,62	15,33	408,62	108,92	5,79	62	58

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Лечение: режим, диета, цефтриаксон в дозе 2,0 г интраоперационно, симптоматическая, спазмолитическая терапия, антикоагулянты, перевязки. Произведена операция: лапароскопическая резекция опухоли правой почки. Стентирован правый мочеточник. В течение 24 ч перед вмешательством троекратно проведены внутривенные (60 капель в минуту) инфузии Конфумина по 100,0 мл. Под эндотрахеальным наркозом в мочевого пузырь установлен уретральный катетер Фолея № 18 по Ch, в околопуточной области справа, по латеральному краю прямых мышц живота применен мини-лапаротомный доступ, установлен троакар для лапароскопа по Хассону. Проведена инсуффляция CO₂. Выполнена ревизия органов брюшной полости — без патологических особенностей. Под визуальным контролем по правому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Мобилизована восходящая ободочная кишка. Вскрыта фасция Герота в области ворот левой почки. С техническим трудом мобилизованы две почечные артерии и одна почечная вена. На почечные артерии наложены сосудистые клипсы типа «Бульдог». Выделена задняя латеральная поверхность правой почки. В области нижнего полюса определялось новообразование размером до 6 см. Выполнена резекция почки с новообразованием в пределах здоровой ткани. Вскрыта полостная система, последняя ушита непрерывно с нитью вилок. На образовавшийся дефект паренхимы почки наложены гемостатические швы монофиламентной нитью 2-0 с клипсами на концах hem-o-lok. Время ишемии — 25 мин. Сосудистые клипсы сняты. Кровотечение отсутствовало. Резецированный фрагмент почки с новообразованием, а также окружающая паранефральная клетчатка помещены в пластиковый контейнер и удалены через мини-лапаротомный доступ. Выполнены контрольная лапароскопия, гемостаз — сухо. Проведена десуффляция. Через троакарный доступ установлен один ПХВ-дренаж в малый таз. Выполнен послойный шов ран. Йод. Асептическая повязка. В течение 72 ч после вмешательства проводили внутривенные инфузии Конфумина со скоростью 60 капель в минуту 2 раза в день.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. Лихорадка отсутствовала. Уретральный катетер и дренаж из области малого таза удалены на 2-е сутки после операции, самостоятельное мочеиспускание восстановлено. Рана без воспалительных изменений, зажила первичным натяжением.

Данные лабораторного исследования при выписке следующие.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЗ
Единицы измерения	10 ⁹	10 ¹²	г/л	%	пг	10 ⁹	мм/ч
Результаты	7,6	4	143	43	30	246	18

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	рН	г/л	г/л	Ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	5,5	1016	-	-	-	-	3+	-	-	-	-

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-KIM-1	u-KIM-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	62,31	7,38	1,09	0,09	8,32	35,33	528,62	98,92	5,46	60	58

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, уролога поликлиники по месту жительства.

Пример 2. Пациент М., 49 лет, находился на обследовании и лечении в урологическом отделении стационара. Пациент поступил в плановом порядке.

Клинический диагноз. Основное заболевание: карцинома левой почки T1aNXMX. Сопутствующий: гипертоническая болезнь II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; недостаточность кровообращения II стадии; хронический бронхит вне обострения; язвенная болезнь желудка вне обострения; цереброваскулярная болезнь; дисфункция эндотелия III степени.

Произведена операция: лапароскопическая резекция опухоли правой почки. Правый мочеточник стентирован. В течение 24 ч перед вмешательством 3 раза выполнены внутривенные (60 капель в минуту) инфузии Конфумина по 100,0 мл. Под эндотрахеальным наркозом в околопупочной области слева по латеральному краю прямых мышц живота выполнена мини-лапаротомия по Хассону, установлен эндопорт. Поведены инсуффляция CO₂, ревизия органов брюшной полости — спаечный процесс.

Под визуальным контролем по левому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Нисходящая ободочная кишка иммобилизована. Вскрыта фасция Герота в области ворот левой почки. Мобилизованы почечная вена и почечная артерия. На почечную артерию наложена сосудистая клипса типа «Бульдог». Выделена передняя поверхность левой почки, в области среднего сегмента определялось новообразование размером до 4,3 см. С отступом от опухоли на 1 см выполнена резекция почки с кистой. Полостную систему почки не вскрывали. На образовавшийся дефект паренхимы наложены гемостатические швы с использованием нити v-lock, клипс hem-o-lok. Время ишемии — 25 мин. Сосудистая клипса снята. Кровотечения нет. Резецированный фрагмент почки с новообразованием, а также окружающая паранефральная клетчатка помещены в пластиковый контейнер и удалены через мини-лапаротомный доступ. Выполнены контрольная лапароскопия, гемостаз — сухо. Проведена десуффляция. Через троакарный доступ установлен один ПХВ-дренаж в область резекции левой почки и малый таз. Выполнен послойный шов ран. Йод. Асептическая повязка. В мочевого пузырь установлен уретральный катетер Фолея № 18 Sh. В течение 72 ч после вмешательства проводили внутривенные инфузии Конфумина со скоростью 60 капель в минуту 2 раза в день.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, без особенностей.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЗ
Единицы измерения	10 ⁹	10 ¹²	г/л	%	пг	10 ⁹	мм/ч
Результаты	7,6	4,84	146	43	30	264	23

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	pH	г/л	г/л	ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	5,5	1017	—	—	—	—	3+	—	—	—	—

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-KIM-1	u-KIM-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	14,19	5,63	1,01	0,09	4,63	15,24	410,25	107,91	5,66	56	56

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Данные лабораторного исследования при выписке следующие.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЭ
Единицы измерения	10 ⁹	10 ¹²	г/л	%	пг	10 ⁹	мм/ч
Результаты	5,4	4,52	144	43	30	241	16

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	pH	г/л	г/л	ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	5,5	1013	—	—	—	—	1+	—	—	—	—

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-КИМ-1	u-КИМ-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	61,41	7,26	1,07	0,07	8,36	35,48	552,44	99,74	5,52	62	58

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, уролога поликлиники по месту жительства.

Пример 3. Пациентка Ж., 55 лет, находилась на обследовании и лечении в урологическом отделении стационара.

Клинический диагноз. Основное заболевание: карцинома левой почки T1bN0M0. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь I степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность 1-го функционального класса; нарушение гликемии натощак.

Пациентка поступила в плановом порядке.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЭ
Единицы измерения	10^9	10^{12}	г/л	%	пг	10^9	мм/ч
Результаты	9,3	4,54	122	43	26	257	25

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	pH	г/л	г/л	ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	6,0	1016	-	-	-	-	1+	-	-	-	-

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-KIM-1	u-KIM-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	16,25	6,14	0,98	0,07	4,26	16,43	415,14	82,71	5,66	62	60

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта–Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Произведена операция: лапароскопическая резекция опухоли левой почки. В течение 24 ч перед вмешательством троекратно произведены внутривенные (60 капель в минуту) инфузии Конфумина по 100,0 мл.

В мочевого пузырь установлен уретральный катетер Фолея № 18. Под эндотрахеальным наркозом в окологрудиной области слева, по латеральному краю прямых мышц живота применен мини-лапаротомный доступ, установлен троакар для лапароскопа по Хассону. Проведены инсуффляция CO₂, ревизия органов брюшной полости — без патологических особенностей. Под визуальным контролем по левому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Мобилизована восходящая ободочная кишка. Вскрыта фасция Герота в области ворот левой почки. С техническим трудом мобилизованы почечная вена и почечная артерия. Выделены верхняя треть левого мочеточника, заднемедиальная поверхность левой почки. В области средней трети почки определялось новообразование размером до 2,5 см. На почечные артерии наложены сосудистые клипсы типа «Бульдог». Выполнена резекция почки с новообразованием в пределах здоровой ткани. На образовавшийся дефект паренхимы почки наложены гемостатические швы v-lok с клипсами hem-o-lok на концах. Сосудистые клипсы сняты. Кровотечения нет. Резецированный фрагмент почки с новообразованием, а также окружающая паранефральная

клетчатка помещены в перчаточный контейнер и удалены через мини-лапаротомный доступ. Проведены контрольная лапароскопия, гемостаз — сухо. Выполнена десуффляция. Через троакарный доступ установлен один ПХВ-дренаж в область резекции. Выполнен послойный шов ран. Йод. Асептическая повязка. В течение 72 ч после вмешательства проведены внутривенные инфузии Конфумина со скоростью 60 капель в минуту 2 раза в день.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. Лихорадка отсутствовала. Уретральный катетер и дренаж удалены на 2-е сутки после операции, самостоятельное мочеиспускание восстановлено. По данным контрольного УЗИ почек в отделении ЧЛС не расширены, уродинамика не нарушена.

Данные лабораторного исследования при выписке следующие.

Клинический анализ крови

Показатель	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Гематокрит	МСН	Тромбоциты	СОЗ
Единицы измерения	10 ⁹	10 ¹²	г/л	%	пг	10 ⁹	мм/ч
Результаты	6,4	4,49	124	43	26	254	16

Общий анализ мочи

Показатель	Кислотность	Плотность	Белок	Глюкоза	Эпителиоциты	Лейкоциты	Эритроциты	Цилиндры	Соли	Слизь	Бактерии
Единицы измерения	pH	г/л	г/л	ммоль/л	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	В поле зрения	ЕД	ЕД
Результаты	5.5	1013	—	—	—	—	1+	—	—	—	—

Биохимический анализ крови

Показатель	s-NGAL	u-NGAL	s-Цистатин С	u-Цистатин С	L-FABP	s-KIM-1	u-KIM-1	Креатинин	Мочевина	СКФ ¹	СКФ ²
Единицы измерения	нг/мл	нг/мл	мг/мл	мг/мл	нг/мл	пг/мл	пг/мл	мкмоль/л	ммоль/л	мл/мин	мл/мин
Результаты	57,32	7,06	1,04	0,08	7,75	34,52	512,25	81,34	5,36	60	58

Примечание: СКФ¹ — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта; СКФ² — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле F.J. Ноек и соавт. (2003). Расшифровку остальных показателей см. в списке сокращений.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога, уролога поликлиники по месту жительства.

При лапароскопической резекции пораженного фрагмента почки тепловая ишемия и последующая реперфузия служат самостоятельными причинами острого гипоксически-реоксигенационного повреждения почечной паренхимы, приводящего к деструкции эпителиоцитов проксимальных канальцев, торможению процессов фильтрации и реабсорбции и угнетению экскреторной функции почки в целом, о чем свидетельствуют повышенные уровни NGAL, цистатина С, L-FABP, KIM-1, креатинина и мочевины в сыворотке крови и/или моче, торможение СКФ. Применение Конфумина позволяет эффективно стабилизировать биологические мембраны нефроцитов и ограничить их повреждение, защитить и стимулировать функциональную активность нефрона. В аналогичных ситуациях маннитол и Лазикс проявляют значительно меньшую нефропротекторную активность.

МПК G01N 33/53**Способ лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике**

Изобретение относится к области медицины, а именно к методам лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике в ситуациях, связанных с необходимостью применения во время лапароскопического иссечения пораженного фрагмента ренальной ткани теплового обескровливания и последующего восстановления кровотока в системе почечной артерии.

В клинической практике структурно-функциональное состояние сохраненной в процессе лапароскопической резекции ренальной паренхимы оценивают по уровню в сыворотке крови креатинина и мочевины. Однако данные тесты не обладают достаточной чувствительностью и несостоятельны для оценки острых нарушений (Murray P. et al., 2008)¹. Например, диагностически значимые изменения уровня креатинина могут регистрироваться через 2–3 сут от момента активации патогенетической цепочки, что снижает эффективность раннего выявления острых повреждений почек (Nickolas T. et al., 2008)².

Между тем NGAL (<http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/NGAL2011.pdf>) синтезируют альтерированные клетки всех органов и тканей, в том числе ренальной. Именно поэтому при диагностике ОПП целесообразно различать NGAL в крови и NGAL, образованный в альтерированной паренхиме почек и определяемый в моче. Белок выполняет ряд важных биологических функций, в том числе участвует в обеспечении количественного и качественного постоянства клеточного состава внутренней среды за счет, во-первых, регуляции процессов пролиферации и апоптоза, во-вторых, реализации свойственной NGAL антиоксидантной активности, связанной со способностью к нейтрализации катионов железа и ограничению вступления их в альтернативные реакции, сопровождающиеся образованием гидроксильного радикала OH⁻. NGAL, поступивший в первичную мочу из

¹ Murray P.T., Devarajan P., Levey A.S., Eckardt K.U., Bonventre J.V., Lombardi R. et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. N 3. P. 864–868.

² Nickolas T., Barasch J., Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2008. Vol. 17, N 2. P. 127–132.

крови в процессе клубочковой фильтрации, почти полностью всасывается в проксимальных канальцах, эпителиоциты которых в норме разрушают данное соединение. В связи с этим появление NGAL в дефинитивной моче может быть обусловлено как поражением проксимальных канальцев с угнетением их реабсорбционной функции, так и интенсивным биосинтезом NGAL в самой почке в ответ на ее повреждение. Следовательно, определение концентрации NGAL в моче является чувствительным и надежным методом идентификации и прогнозирования течения преренальной и ренальной острой почечной недостаточности, в том числе ее субклинического варианта, усугубления степени тяжести хронической болезни почек и хронической почечной недостаточности после ЛРП в условиях тепловой ишемии и последующей реперфузии.

В основе изобретения лежит способ лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике, который обеспечивает применение одного из существующих методов иммуноферментного анализа для ранней диагностики конкретного осложнения в конкретной ситуации.

Способ лабораторной диагностики острой гипоксически-реоксигенационной альтерации функционирующих нефроцитов в онкоурологической и общемуурологической практике предусматривает использование суточной мочи, собранной в широкогорлый сосуд с крышкой в течение 24 ч пациентами, находящимся на обычном питьевом режиме. Уровень NGAL определяют с помощью сэндвич-метода иммуноферментного анализа и готовых наборов реагентов Cusabio Biotech. При этом в процессе анализа в лунки с иммуносорбентом 96-луночного микропланшета поэтапно вносят по 100 мкл исследуемой жидкости, антител к NGAL, конъюгата с ферментной меткой, субстратно-хромогенного реактива, стоп-реагента. Каждый из этапов завершают инкубированием при температуре 37 °С, в первый раз в течение 90 мин, в дальнейшем — 60 мин, а также отмыванием промывочным буфером. Затем проводят спектрофотометрию при длине волны 450 нм.

Пример 1. Пациент Л., 57 лет, находился на лечении в урологическом отделении стационара.

Клинический диагноз. Основное заболевание: карцинома правой почки T1N0M0. Осложнения: хронический пиелонефрит в фазе ремиссии. Сопутствующие: ишемическая болезнь сердца; абдоминальный компартмент-синдром; гипертоническая болезнь II степени, риск

сердечно-сосудистых осложнений 4; фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, вне пароксизм; желудочковая экстрасистолия; сахарный диабет 2-го типа; аутоиммунный тиреодит, эутиреоз; образование правого надпочечника, гормонально неактивное; хронический бронхит вне обострения; хронический геморрой вне обострения.

Результаты дооперационного инструментального обследования

Выполнена КТ мочевого выделительной системы с контрастированием. КТ-картина образования правой почки, дистрофических изменений поджелудочной железы, образования правого надпочечника — наиболее вероятно аденома. Атеросклероз.

Проведено УЗИ почек и мочевыводящих путей. Правая почка: паренхима не истончена, чашечки не расширены; ЧЛС не расширена; конкрементов не выявлено; в среднем сегменте определяется неоднородное гиперэхогенное гиповаскулярное образование размером 26×28 мм; в проекции надпочечника округлое гипоэхогенное образование размером 17×19 мм. Левая почка: паренхима не истончена; ЧЛС не расширена; конкрементов не выявлено. Заключение: образование правой почки; признаки аденомы правого надпочечника.

По данным урофлоуметрии: максимальная скорость — 30 мл/с, средняя скорость — 17 мл/с. Простатический специфический антиген — 0,1 нг/мл.

Проведено хирургическое вмешательство: лапароскопическая резекция опухоли правой почки.

Протокол операции. Под эндотрахеальным наркозом в окологрудиной области справа по латеральному краю прямых мышц живота применен мини-лапаротомный доступ, установлен троакар для лапароскопа по Хассону. Проведены инсуффляция CO₂, ревизия органов брюшной полости — без патологических особенностей. Под визуальным контролем по правому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Мобилизована восходящая ободочная кишка. Вскрыта фасция Герота в области ворот левой почки. С техническим трудом мобилизованы две почечные артерии и две почечные вены. На почечные артерии наложены сосудистые клипсы типа «Бульдог». Выделена переднелатеральная поверхность правой почки, в области верхнего полюса определялось новообразование размером до 3,5 см. Выполнена резекция почки с новообразованием в пределах здоровой ткани. Полостная система вскрыта и ушита непрерывно нитью v-lok. На образовавшийся дефект паренхимы наложены гемостатические швы монофиламентной нитью 2-0 с клипсами hem-o-lok на концах.

Сосудистые клипсы сняты. Продолжительность тепловой ишемии — 38 мин. Кровотечения нет. Резецированный фрагмент почки помещен в пластиковый контейнер и удален через лапаротомный доступ. Выполнены контралатеральная лапароскопия, гемостаз — сухо. Проведена десуффляция. Через троакарный доступ установлен один ПХВ-дренаж в малый таз. Выполнен постоянный шов ран. Йод. Асептическая повязка. В мочевого пузырь установлен катетер уретральный Фолея № 18 по Sh.

Послеоперационное обследование

Проведено УЗИ почек и мочевыводящих путей. Правая почка: паренхима не истончена, чашечки не расширены; ЧЛС не расширена; конкрементов не выявлено; в проекции надпочечника обнаружено округлое гипоэхогенное образование размером 17×19 мм. Левая почка: паренхима не истончена; ЧЛС не расширена; конкрементов не выявлено. Заключение: признаки аденомы правого надпочечника, в остальном без патологии; свободной жидкости в малом тазу, брюшной полости не выявлено.

Уровень NGAL в моче (нг/мл) после хирургического вмешательства, выполненного на фоне 38-минутной тепловой ишемии и реперфузии

Календарь мониторинга									
до операции	сутки после вмешательства						месяцы		
	1-е	3-и	7-е	14-е	21-е	28-е	3-й	6-й	12-й
5,73	168,32	170,71	22,64	14,82	12,53	8,92	7,43	6,08	6,33

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдением уролога, онколога поликлиники по месту жительства с рекомендациями.

Пример 2. Пациент П., 72 года. Находился на обследовании и лечении в урологическом отделении стационара. Госпитализирован в плановом порядке с диагнозом «образование единственной левой почки».

Клинический диагноз. Основное заболевание: рак единственной левой почки T1N0M0. Сопутствующее заболевание: хронический пиелонефрит единственной левой почки; хронический цистит вне обострения; кисты левой почки; доброкачественная гиперплазия предстательной железы; гипертоническая болезнь II степени; ишемическая болезнь сердца; абдоминальный компартмент-синдром; подагра, подагрический артрит вне обострения; псориаз.

Результаты дооперационного инструментального обследования

Проведено УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты: ультразвуковые признаки неоплазии единственной левой почки с признаками инфильтрации в синус; аденома предстательной железы — объем простаты 86,8 см³.

Выполнена МРТ органов брюшной полости, почек с внутривенным контрастированием: признаки хронического панкреатита; многокамерная киста селезенки; небольшая киста S2 печени; объемное образование нижней трети левой почки; простые кисты левой почки; добавочная почечная артерия.

По данным нефросцинтиграфии: удовлетворительная фильтрационно-эвакуаторная функция клубочкового аппарата единственной оставшейся почки; скинтиграфические признаки дискинезии верхних мочевыводящих путей слева.

Проведено хирургическое вмешательство: лапароскопическая резекция единственной левой почки.

Протокол операции. Под эндотрахеальным наркозом в окологрудиной области слева, по латеральному краю прямых мышц живота применена мини-лапаротомия по Хассону, установлен эндопорт. Выполнены инсуффляция CO₂, ревизия органов брюшной полости — без патологических особенностей. Под визуальным контролем по левому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Мобилизована нисходящая ободочная кишка. Вскрыта фасция Герота в области нижнего полюса левой почки. Отмечалась выраженная инфильтрация паранефральной клетчатки. В брюшную полость заведен эндоскопический УЗ-датчик, определены границы образования. Выделена передняя поверхность левой почки, в области нижнего полюса определялось новообразование размером до 3,5 см. Мобилизованы нижнеполярные почечная артерия и почечная вена, наложена сосудистая клипса «Бульдог». Выполнена резекция почки с новообразованием, вскрыта полостная система, последняя ушита узловыми швами v-lock. На дефект паренхимы почки наложены гемостатические швы монофиламентной нитью 2-0. Сосудистая клипса «Бульдог» снята. Продолжительность тепловой ишемии — 22 мин. Полостная система вскрыта и ушита непрерывно нитью v-lock. Кровотечения нет. На дефект нижнего полюса наложена гемостатическая губка. Резецированный фрагмент почки с новообразованием помещен в пластиковый контейнер и удален через мини-лапаротомный доступ. Проведены контроллаторная лапароскопия, контрольный гемостаз — сухо. Выполнена десуффляция. В малый таз через троакарный доступ установлен ПВХ-дренаж. Выполнен постоянный шов ран. Йод. Асептическая повязка. В мочевой пузырь установлен катетер уретральный Фолея № 18 по Sh.

Гистологическое заключение: в материале хорошо, адекватно удаленная опухоль левой почки, представленная структурами четко инкапсулированной тубулярно-папиллярной аденомы, с расстройствами кровообращения и микрофокусами почечно-клеточного гипернефроидного рака, без врастания опухолевых структур в капсулу образования.

Уровень NGAL в моче (нг/мл) после хирургического вмешательства, выполненного на фоне 22-минутной тепловой ишемии и реперфузии

Календарь мониторингования									
до операции	сутки после вмешательства						месяцы		
	1-е	3-и	7-е	14-е	21-е	28-е	3-й	6-й	12-й
5,86	115,61	115,77	19,74	9,29	8,27	6,45	5,51	5,49	4,56

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение уролога, онколога поликлиники по месту жительства с рекомендациями.

Пример 3. Пациентка П., 60 лет, находилась на обследовании и лечении в урологическом отделении стационара.

Клинический диагноз. Основное заболевание: карцинома левой почки T1bN0M0. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; ишемическая болезнь сердца; абдоминальный компартмент-синдром; сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный; желчнокаменная болезнь; хронический холецистит вне обострения; стеатогепатит; узлы щитовидной железы, эутиреоз.

Поступила в плановом порядке.

Проведено хирургическое вмешательство: лапароскопическая резекция опухоли левой почки.

Протокол операции. В мочевого пузырь установлен уретральный катетер Фолея № 18. Под эндотрахеальным наркозом в окологупочной области слева, по латеральному краю прямых мышц живота использован мини-лапаротомный доступ, установлен троакар для лапароскопа по Хассону. Проведены инсуффляция CO₂, ревизия органов брюшной полости — без патологических особенностей. Под визуальным контролем по левому фланку живота дополнительно установлено два рабочих троакарных порта. Мобилизована восходящая ободочная кишка. Вскрыта фасция Герота в области ворот левой почки. С техническим трудом мобилизованы почечная вена и почечная артерия. Выделены верхняя

треть левого мочеточника, заднемедиальная поверхность левой почки. В области ворот почки по задней губе определялось новообразование размером до 2,5 см. На почечную артерию наложена сосудистая клипса типа «Бульдог». Выполнена резекция почки с новообразованием в пределах здоровой ткани. На образовавшийся дефект паренхимы почки наложены гемостатические швы v-лок с клипсами hem-o-lok на концах. Сосудистая клипса с артерии снята. Продолжительность тепловой ишемии — 10 мин. Кровотечения нет. Резецированный фрагмент почки с новообразованием, а также окружающая паранефральная клетчатка помещены в перчаточный контейнер и удалены через мини-лапаротомный доступ. Выполнены контрольная лапароскопия, гемостаз — сухо. Проведена десуффляция. Через троакарный доступ установлен один ПХВ-дренаж в область резекции. Выполнен послойный шов ран. Йод. Асептическая повязка.

Гистологическое заключение: папиллярный ПКР с очаговой инвазией в капсулу почки, но без ее прорастания.

Уровень NGAL в моче (нг/мл) после хирургического вмешательства, выполненного на фоне 10-минутной тепловой ишемии и реперфузии

Календарь мониторингования									
до операции	сутки после вмешательства						месяцы		
	1-е	3-и	7-е	14-е	21-е	28-е	3-й	6-й	12-й
5,59	59,22	59,75	12,69	5,62	5,59	5,62	5,61	5,59	5,44

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение уролога, онколога поликлиники по месту жительства с рекомендациями.

Увеличение содержания в моче NGAL после ЛРП, выполняемой с тепловой ишемией и реперфузией органа, является биохимическим признаком острого повреждения эффекторных нефроцитов и нарушений реабсорбции, обусловленных гипоксически-реоксигенационной травмой. Степень повышения уровня u-NGAL напрямую зависит от продолжительности теплового обескровливания. Содержание NGAL — высокоспецифичный и чувствительный маркер, который позволяет осуществить раннюю идентификацию поражения, оценить тяжесть процесса и адекватность лечебных мероприятий.

Научно-практическое издание

Попов Сергей Валерьевич
Гусейнов Руслан Гусейнович
Скрябин Олег Николаевич
Сивак Константин Владимирович

ТЕПЛОВАЯ ИШЕМИЯ ПОЧКИ

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *Т.Б. Макарова*
Выпускающий редактор *А.Ю. Барышева*
Редактор *Т.А. Дич*
Корректор *В.М. Гончар*
Компьютерная верстка *И.Н. Варламова*
Дизайн обложки *Д.Т. Халмурзина*
Технолог

Подписано в печать 15.01.2021. Формат 60×90¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Объем 17,00 усл. печ. л. Тираж #00 экз. Заказ № 3514.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>.

ISBN 978-5-9704-6024-5



9 785970 460245 >