

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Андреев Сергей Сергеевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ  
ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ  
ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ПОЧКИ**

3.1.13. – Урология и андрология (медицинские науки)

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
профессор И.И. Титяев

Научный консультант:  
доктор медицинских наук  
С.А. Варламов

Барнаул – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	11
1.1 Рак почки: современное представление о проблеме .....	11
1.1.1 Выбор хирургического метода лечения ПКР .....	13
1.1.2 Резекция почки .....	14
1.2 Викарное увеличение единственной почки как признак ее функциональной перегрузки .....	16
1.2.1 Артериальная гипертензия – основной предиктор и следствие почечной патологии .....	18
1.2.2 Гипотензивная терапия как существенный фактор сохранения функции единственной почки .....	20
1.2.3 Факторы, приводящие к прогрессированию ХБП .....	22
1.2.4 Факторы, способствующие функциональной перегрузке единственной почки .....	23
1.3 Клиническая патология микроциркуляции и тканевого обмена при заболевании раком почки.....	25
1.4 Медико-социальный и прогностический аспекты в лечении гипертензивной нефропатии единственной почки .....	29
<b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
2.1 Методы исследования.....	42
2.1.1 Общеклинические методы исследования.....	42
2.1.2 Лабораторные методы исследования.....	42
2.1.3 Инструментальные методы исследования .....	43
2.2 Методы статистического анализа.....	50

<b>ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ИНТАКТНОЙ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ</b> .....	52
3.1 Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	52
3.2 Исследование артериального давления .....	59
3.3 Характеристика состояния почек .....	60
3.4 Исследование бульбарной конъюнктивы .....	69
<b>ГЛАВА 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ ПАРНОГО ОРГАНА ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ</b> .....	74
4.1 Динамика артериального давления на амбулаторном этапе у пациентов с единственной почкой.....	74
4.2 Динамика изменений размеров единственной почки на амбулаторном этапе.....	75
4.3 Динамика колебаний креатинина и СКФ у пациентов после РНЭ на амбулаторном этапе .....	77
4.4 Допплерография сосудов единственной почки у пациентов после РНЭ на амбулаторном этапе.....	79
4.5 Исследование бульбарной конъюнктивы на амбулаторном этапе .....	82
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	89
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	101
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	103
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	104
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	105
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Почечно-клеточный рак (ПКР) является распространенным онкоурологическим заболеванием, занимающим одно из ведущих мест по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований [1,3,41,53,130]. Ежегодно в мире регистрируют 403,3 тысяч новых случаев рака почки и 175000 смертей от данной патологии, что составляет 2,0% от всех умерших от онкологии [1,42,53]. В экономически развитых странах уровень заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР) остается выше, чем в развивающихся [41,53]. В России в 2005–2015 гг. рак почки по темпам прироста заболеваемости занял у мужчин 2-е место (38,8%) после рака предстательной железы (135,5%), у женщин – 3-е место (47,7%) после рака головного мозга (54,9%) и полости рта (49,2%) [1,50].

Хирургический метод лечения остается основным при диагностированном раке почки. Современная хирургия отдает предпочтение органосохраняющим операциям, в данном случае – резекция почки, их доля в мире достигла 80% [2, 3, 4, 7, 43, 44, 130].

Исход хирургического лечения рака почки зависит не только от канцерспецифичной выживаемости, но и степени утраты почечной функции, а также от наличия заболеваний сердечно-сосудистой системы. Доказано, что нефрэктомия повышает вероятность как развития, так и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), а также связанных с этим метаболических осложнений, так как сопровождается значительным уменьшением количества нефронов и гипоксическим их повреждением, снижением функции единственной почки [20, 27, 34, 36, 64, 65]. Логично предположить, что при резекции почки сохранение функционирующей ткани предотвращает или снижает риск развития этих осложнений.

Известно, что хроническая почечная патология часто сопровождается повышением артериального давления (АД). Системная гипертензия, в свою

очередь, является одним из основных факторов повреждения почки, длительное воздействие которой приводит к изменению ткани органа, его структурной и функциональной перестройке, а в конечном итоге – формированию нефросклероза [46, 47, 58, 77, 130]. Развитие компенсаторной гипертрофии почки является механизмом адаптации органа в ответ на усиление функциональной нагрузки, она обеспечивает высокую стабильность гомеостатических параметров на определенном промежутке времени [37, 130].

Кроме того, в клинической урологии описано множество случаев, свидетельствующих о прогрессировании ХБП при дисциркуляторных и метаболических нарушениях функции почек у пожилых людей, что также формирует фиброз почечной ткани [58,130]. Компенсаторная гипертрофия единственной почки, артериальная гипертензия, нарастание ХБП – все это требует активных медико-социальных мероприятий.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность лечения больных с единственной почкой, оставшейся после удаления пораженной раком контралатеральной, путем включения ренопротективной терапии в раннем послеоперационном периоде.

### **Задачи исследования:**

1. Определить степень и сроки увеличения единственной оставшейся после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки в сравнении с пациентами, у которых была выполнена резекция почки.

2. Изучить функциональные показатели единственной оставшейся после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки на основании определения креатинина и скорости клубочковой фильтрации, а также уровень повышения артериального давления.

3. Изучить состояние микроциркуляции единственной после нефрэктомии

по поводу злокачественной опухоли почки на основании определения индекса резистентности и данных бульбарной биомикроскопии.

4. Оценить эффективность назначения ренопротективной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с единственной почкой, оставшейся после удаления пораженной раком контралатеральной.

### **Научная новизна исследования**

Проведено исследование контингента пациентов, страдающих раком почки, при этом имеющих нормальные показатели артериального давления и не имеющих нарушений функции почек.

Получены новые данные взаимосвязи между выраженностью увеличения единственной (контралатеральной) почки при нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки и ее функциональной перегрузкой.

На основании биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у больных, перенесших нефрэктомию по поводу рака почки, обнаружены увеличение и извитость веноулярной и капиллярной сети, признаки замедления капиллярного кровотока, отчетливая агрегация эритроцитов, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции в единственной почке с формированием феномена "перезагрузки" органа, тканевой ишемии и, как минимум, циркуляторной гипоксии, следствием чего являлось развитие стойкой компенсаторной системной артериальной гипертензии.

Изменения в единственной оставшейся почке после нефрэктомии по поводу злокачественного образования связаны с увеличением объема органа, увеличением индекса резистентности в почечной артерии, в сегментарных и междолевых артериях, что свидетельствует о нарушении в микроциркуляторном русле и ведет к циркуляторной гипоксии и повышению АД.

Артериальное давление, таким образом, является не только маркером функциональной перегрузки единственной почки, но и удобным показателем амбулаторного контроля за качеством проводимой ренопротективной терапии.

Удобным показателем состояния микроциркуляции в единственной почке является микроскопия бульбарной конъюнктивы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлены новые данные о феномене «перестройки» единственной после радикальной нефрэктомии по поводу рака контралатеральной почки, «перезагрузка» ее микроциркуляции и транскапиллярного обмена, что является ведущими звеньями патологического процесса с повышением АД и увеличением органа, и требуют целенаправленной компенсации этих нарушений как метод патогенетической терапии.

Оценка данных бульбарной микроскопии позволяет судить о состоянии микроциркуляции единственной почки и её функциональном состоянии.

Включение в терапию у пациентов с единственной почкой гипотензивных препаратов с ренопротективным действием (ингибиторов АПФ) в раннем послеоперационном периоде способствует нормализации артериального давления, улучшению микроциркуляции и стабилизации функциональных показателей единственной почки.

### **Внедрение**

Результаты исследования используются в работе урологического и онкоурологического отделений Государственного бюджетного учреждения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1» и Государственного бюджетного учреждения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (г. Новосибирск). Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс в виде семинаров с клиническими ординаторами, обучающимися на базе кафедр урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (г. Барнаул).

### **Личный вклад автора**

Автором сформулирована концепция диссертации, разработан дизайн исследования, сформированы группы пациентов. Автором подготовлены статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. В работах, выполненных в соавторстве, лично проведены аналитическая работа и статистический анализ, научное обоснование и обобщение результатов работы. Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической реализации, обсуждения результатов в научных публикациях и докладах до внедрения в практику. Главы диссертационной работы написаны автором лично.

### **Положения, выносимые на защиту:**

В раннем послеоперационном периоде после нефрэктомии по поводу злокачественного новообразования у больных развивается увеличение единственной почки, снижение ее функции, повышение артериального давления, нарушение микроциркуляции.

Функциональное состояние единственной почки у пациентов после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки взаимосвязано с состоянием микроциркуляции.

Раннее начало ренопротективной терапии после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки позволяет достигнуть целевых значений артериального давления, улучшить микроциркуляцию и стабилизировать функциональные показатели единственной почки.

**Степень достоверности результатов исследования** подтверждается проведением данного исследования по соответствующим отечественным и зарубежным стандартам на современном сертифицированном оборудовании, применением адекватных критериев для статистической обработки результатов исследования, а также апробацией полученных результатов на всероссийских и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах.

### **Апробация результатов исследования**

Материалы диссертации доложены на Межрегиональной конференции «Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины» (Новосибирск, 2008), на X юбилейной научно-практической конференции урологов Сибири (Барнаул, 2011), 4-м Конгрессе урологов Сибири (Омск, 2015), 7-м Конгрессе урологов Сибири (Кемерово, 2018), на региональной конференции урологов Восточной Сибири с международным участием «Красноярск 2018», на VIII ежегодном конгрессе урологов Сибири с международным участием (Томск, 2019).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, 3 из которых представлены в изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий», а также представлены в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). Также опубликованы тезисы в сборниках «Актуальные вопросы урологии» (Новосибирск, 2004), «Актуальные вопросы медицины» (Новосибирск 2005, 2010), в Сборнике научных трудов VI конгресса урологов Сибири с международным участием (Барнаул, 2017).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа включает 5 глав, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, приложение. Материал диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 29 рисунков. Список литературы включает 157 источников, в т. ч. отечественных – 70, иностранных – 87.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Рак почки: современное представление о проблеме

Почечно-клеточный рак (ПКР) является важной медико-социальной проблемой современной онкоурологии, характеризуется значительным ростом заболеваемости и высокой смертностью [1, 3, 53, 66, 130]. В 2018 г. в опубликованных данных Международным агентством по изучению рака (МАИР) в мире зарегистрировано 403,3 тыс. (254,5 тыс. мужчин, 148,8 тыс. женщин) больных ПКР, из них 175,1 тыс. (113,8 тыс. мужчин и 61,3 тыс. женщин) умерли. Число зарегистрированных случаев ПКР составило 4,4 случая на 100 тыс. населения, в том числе среди мужчин - 6,0, среди женщин - 3,1; смертность - 1,8; 2,6; 1,1, соответственно. Ожидается рост заболеваемости на уровне 2–3 % на десятилетие [1, 41, 53]. В 2015 г. в Российской Федерации выявлено 20 365 первичных случаев ПКР, при этом показатели заболеваемости: интенсивный - 15,6, стандартизованный -  $9,8 \pm 0,1$ ; в расчете по полу: у мужчин 18,5 и  $13,3 \pm 0,1$ , у женщин 13,3 и  $7,3 \pm 0,1$ , соответственно [6, 41, 53].

Наблюдается достаточно низкая доля больных раком почки, выявленных активно: в целом по России 17,9%, Сибирский федеральный округ - 16,0% и Дальневосточный федеральный округ - 19,2% (Приморский край - 6,5%), что свидетельствует о низкой эффективности программ профилактики и диспансеризации [2, 53]. По статистике первое место среди злокачественных новообразований почек занимает почечно-клеточный рак (ПКР); первое же место он занимает по темпам прироста и десятое - по уровню заболеваемости среди всех злокачественных новообразований [1, 41, 42, 53].

В России ПКР встречается в 4,3% всех злокачественных новообразований у мужчин и в 2,9% у женщин и диагностируется в возрасте от 50 до 70 лет, медиана возраста больных на момент постановки диагноза составляет 61 год.

Распространенность определяется как 96,9 на 100 тыс. населения, при летальности 5% [1, 41, 50, 53]. В России ежегодно выявляется более 23000 новых случаев РП, среди которых на I и II стадии заболевания приходится 47,9 и 16,0 %, а на III и IV стадии – 15,5 и 19,1 %, соответственно [1, 61]. Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования почки в 2014 г., в среднем по РФ, составила 17,6% [53, 66].

Согласно классификации TNM UICC (2017г.) морфологически выделяют следующие типы почечно-клеточного рака: светлоклеточный (80–90%), папиллярный (10–15%), хромофобный (4–5%), рак собирательных трубочек (1%). Представленные гистологические типы ПКР имеют разное клиническое течение и характеризуются различным ответом на проводимую терапию [41, 53].

Ультразвуковая диагностика (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) являются важными методами в раннем выявлении опухолей почки. УЗИ с использованием современных технологий при опухолях паренхимы почек дает показатели чувствительности 100 % при специфичности 92 %. КТ выявляет новообразования почек в 90-97 % случаев, размеры, доступные для диагностики этим методом, ограничиваются 0,5-1,0 см. Суммарные показатели информативности магнитно-резонансной томографии (МРТ) при раке почки составляют: точность – 93,5 %, чувствительность – 90,6 %, специфичность – 94,7 % [7, 8, 43, 66, 102].

Стадия ПКР определяет показания к хирургическому лечению, при этом остается высоким уровень неопределенности и отсутствуют критерии объективизации при выборе объема хирургического лечения [4,8,39,59], отсутствуют или малочисленны исследования о качестве жизни и выживаемости больных при различных оперативных пособиях [5, 20, 41]. Остаются нерешенными вопросы объективизации подходов к различным видам оперативного вмешательства и роли шкалирования в оценке риска осложнений при выборе объема хирургического лечения, не определена целесообразность органосохраняющих операций с учетом коморбидности, и влияния на качество жизни и выживаемость [5, 78, 96, 123, 146].

### 1.1.1 Выбор хирургического метода лечения ПКР

Отличительной особенностью в развитии современной онкоурологии является органосохраняющее направление, которое стало возможным благодаря улучшению диагностической базы, раннему выявлению злокачественной опухоли и, как следствие, наиболее своевременному реагированию [3, 5, 7, 37, 102].

При этом, при лечении ПКР нефрэктомия остается методом выбора и достигает 20% (и даже более) в общей структуре оперативной тактики в онкоурологии [3, 4, 8, 55, 123, 146]. Учитывая высокую хирургическую активность, следует полагать, что число больных с единственной почкой будет неуклонно увеличиваться. Между тем, многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что оставшаяся условно «здоровая» почка в значительной мере подвержена различным заболеваниям, которые нередко приводят к хронической почечной недостаточности [20, 27, 34, 36, 65, 87, 146].

Концепция радикальной нефрэктомии впервые была предложена Gregoire (1905). В нашей стране первое удаление почки по поводу новообразования выполнил С.П. Федоров (1923). С.S. Robson и коллеги в конце 60-х годов сделали вывод, что у больных ПКР, которым была выполнена радикальная нефрэктомия, отмечается наибольшая продолжительность жизни [123]. И сегодня радикальная нефрэктомия остается стандартом хирургического лечения больных с почечно-клеточным раком. Принципы ее выполнения остались неизменны со времен С.S. Robson и традиционно включают в себя раннюю перевязку почечной артерии с последующей перевязкой почечной вены, удаление почки вместе с фасцией Герота, адреналэктомию, расширенную лимфаденэктомию. В последнее время, появляется все больше данных о том, что некоторые из этих положений должны быть пересмотрены [4, 24, 37, 40, 44, 78, 130, 138].

Недостаток заявленных принципов выбора хирургической тактики при ПКР определяется тем, что основными методами диагностики на момент их написания являлись физикальное обследование и экскреторная урография, что исключает возможность выявления заболевания на ранней стадии. С появлением современных ультразвуковых, магнитнорезонансных и других высокотехнологичных методов, диагностические возможности расширились, ПКР определяется на начальных стадиях, что, естественно, не может не сказываться и на методах его хирургического лечения [3, 7, 8, 37, 43, 66, 102]. При выборе метода хирургического лечения необходимо исходить из предполагаемого объема операции, что определяет и доступ, как минимально травматичный и обеспечивающий максимальную доступность объекта операции [8, 44, 49, 59, 78, 130, 138].

### **1.1.2 Резекция почки**

Современные диагностические возможности в совокупности с улучшением хирургических технологий повышают интерес урологов к органосохраняющим операциям при ПКР [7, 8, 43, 66, 78, 130, 138]. Как правило, резекция почки проводится в условиях тотальной ишемии с пережатием сосудов органа. Время ишемии имеет важное значение в развитии острого повреждения почек (ОПП), с возможным переходом болезни в хроническую форму [36, 38, 41, 44, 53, 63, 64, 65, 130, 138]. Понятие ОПП было определено концептуально - в ответ на снижение скорости фильтрации, происходящее в течение нескольких часов или дней [12, 34, 63].

Впервые резекция почки была выполнена Creny (1887). Считалось, что основными показаниями для сохранения части органа при почечноклеточном раке являлось двустороннее поражение почек или поражение единственной функционирующей почки. В последующем показания были расширены. В

настоящее время показания для органосохраняющих операций по поводу рака почки можно разделить на три группы [8, 26, 38, 49, 59, 78]:

- абсолютные, куда входит: поражение единственной почки, билатеральная почечноклеточная карцинома, выраженная почечная недостаточность;
- относительные, включающие поражение контралатеральной почки хроническим процессом (гломерулонефрит, нефросклероз);
- рекомендуемые: опухоль размерами до 4 см при нормальной контралатеральной почке.

Рядом исследований показано, что выполнение органосохраняющей операции при нормальной контралатеральной почке возможно, если диаметр опухоли менее 4 см [4, 8, 44, 49, 68]. D' Armiento продемонстрировал высокий уровень 5-летней выживаемости после резекции почки: при максимальном размере опухоли до 4 см он составил 90,4%. Подобные результаты приводят J. Oesting, P. Richie: 5-летний период выживаемости составил от 87% до 90%, R.G. Uzzo, A.C. Novick – от 84 до 88% [138]. Некоторые авторы указывают, что при выборе резекции почки в качестве метода лечения ПКР, помимо диаметра опухоли, имеет значение степень дифференцировки [72, 153]. Важным показателем эффективности применения резекции почки по поводу ПКР является частота возникновения рецидивов после ее выполнения: по данным разных авторов, в 5,6 – 18% случаев [78, 138]. Большинство исследователей считают, что при выполнении резекции почки по поводу рака необходимо отступать от края опухоли не менее, чем на 5 мм. При этом оптимальным является расстояние, равное 1 см. Соблюдение этого принципа позволяет достичь достаточно низкого уровня возникновения рецидивов заболевания (около 5,6%), который существенно не уменьшается при увеличении зоны резекции более 1 см. Считается, что при одностороннем опухолевом поражении почек наилучший результат отмечен при стадии T1N0M0 и диаметре опухоли до 4 см. Резекция должна выполняться в пределах здоровых тканей, отступив от края опухоли не менее 1 см [4, 38, 44, 78, 130, 138].

Таким образом, применение органосохраняющих операций у больных по поводу ПКР является современным направлением в развитии оперативной онкоурологии [4, 38, 44, 49, 68, 78, 130, 138]. При наличии абсолютных показаний (поражение единственной почки, двусторонний опухолевый процесс, выраженное нарушение функции почек) этот метод является абсолютно обоснованным. При нормальной функции контралатеральной почки выбор в пользу резекции почки при ПКР требует тщательного отбора пациентов и точного выполнения принципов органосохраняющих операций [4, 23, 24, 38, 39, 40, 61, 78, 130, 138].

## **1.2 Викарное увеличение единственной почки как признак ее функциональной перегрузки**

Компенсаторное увеличение почки – в качестве естественной адаптации органа в ответ на усиление нагрузки после нефрэктомии контралатеральной по поводу злокачественного новообразования – является вполне допустимым. Оно может обеспечить высокую стабильность гомеостатических параметров на протяжении длительного времени [20, 37, 63].

Заместительное увеличение оставшейся почки сопровождается увеличением объема почечного кровотока в силу того, что гипертрофический процесс зависит от степени кровоснабжения единственной почки [10, 50]. Важно правильно оценить параметры гемодинамической адаптации органа, а также ее нарушение при заболеваниях оставшейся почки.

Доказано методом доплеровской сонографии, что после нефрэктомии при опухоли Вильмса у детей увеличиваются максимальная скорость кровотока (на  $25,0 \pm 6,2\%$ ), индекс резистентности (ИР) (на  $18,0 \pm 3,4\%$ ) и объем кровотока ( $87,0 \pm 12,3\%$ ) для основной почечной артерии единственной почки, в то время как индекс резистентности снижен на уровне междолевых и дуговых артерий за счет повышение диастолической скорости кровотока [50, 135].

Значимое повышение величины ИР для главной почечной артерии происходило, очевидно, из-за перераспределения суммарной почечной фракции сердечного выброса в пользу оставшейся почки. При этом расчетные значения показателя ИР изменялись за счет увеличения пиковой систолической скорости кровотока. Однако при обследовании нефрэктомированных взрослых, увеличение ИР для главных почечных артерий, по мнению авторов, не только отражает уменьшение почечного кровотока с возрастом, но и является косвенным признаком повреждения почки вследствие воздействия гиперфльтрации [10].

Оценка адаптационных механизмов структурно-функционального состояния единственной (после удаления пораженного органа) контралатеральной почки вызывает значительный интерес. Изучение компенсаторных механизмов оставшейся почки и организма в целом после удаления почки, а также, сопоставление с таковыми при выполнении органосохраняющих операций является актуальной задачей современной патофизиологии и онкоурологии [23, 41]. Логично предположить, что при резекции почки сохранение функционирующей ткани снижает риск развития ХБП. Важной особенностью при выборе методики оперативного лечения рака почки является пожилой возраст пациентов и связанная с этим коморбидность [23, 24, 42], так как старческий возраст прямо пропорционален выраженности дисциркуляторных и метаболических нарушений при нефропатиях [58].

В настоящее время причиной смерти больных, страдающих ПКР, чаще является ХБП и сердечно-сосудистые заболевания, а нарушения в системе гемостаза ускоряют их прогрессирование [6, 20, 27, 36, 58, 64, 65, 77, 146]. Актуальным представляется описание возможных механизмов, способствующих развитию ХБП. Как известно, почечная патология часто манифестирует в виде синдрома артериальной гипертензии [34, 46, 47, 77], при этом патогенез синдрома связывают с пораженной почкой. Очевидно, что и повышение АД после удаления почки происходит за счет адаптационного усиления функции органа – в ответ на перегрузку его работы [20, 63, 65, 146].

### **1.2.1 Артериальная гипертензия – основной предиктор и следствие почечной патологии**

Значимым фактором повреждения самой почки является артериальная гипертензия, длительное воздействие которой приводит к ремоделированию ткани органа, ведущему к структурной и функциональной перестройке, формированию нефросклероза, а именно, прегломерулярного артериолосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [46, 47, 58, 77, 130]. В свою очередь, удаление почки является достоверным фактором развития ХБП, которая повышает вероятность метаболических осложнений, острых и хронических сосудистых заболеваний и, как следствие, летального исхода [20, 27, 24, 34, 36, 65, 87, 146]. АГ является важнейшим модифицированным фактором риска среди сосудистых заболеваний и остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [19, 20, 39, 65, 67]. Патогенез почечной артериальной гипертензии сложен. Наиболее важными в ее развитии традиционно признаны следующие факторы (механизмы) [3, 27, 46, 47, 77]:

- задержка натрия и воды, последующее увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, накопление натрия в сосудистой стенке с её последующим отёком, уменьшением просвета и повышением чувствительности к прессорным агентам, что создает основу для увеличения общего периферического сосудистого сопротивления;

- активация прессорных систем организма: ренин-ангиотензиновой и тесно связанной с ней альдостероновой, системой катехоламинов, вазопрессином;

- недостаточность почечных депрессорных систем - простагландинов, кининов.

Исследователи последних лет получили убедительные доказательства того, что у больных, страдающих различными заболеваниями почек, скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности зависит от выраженности артериальной гипертензии [20, 37, 41]. Принятые ранее представления об “оптимальном” для таких больных уровне артериального

давления, показатели которого не приводят к снижению клубочковой фильтрации (т. е. допускалось наличие умеренной артериальной гипертензии), должны быть скорректированы с целью замедления прогрессирования снижения функции почек [58]. Снижение артериального давления до значений, существенно меньших верхней границы нормы (по определению ВОЗ) представляется клинически и прогностически значимым у больных с различными заболеваниями почек. Рекомендации международных экспертных групп [26, 41, 67, 69, 71], основанные на анализе результатов последних проспективных исследований, сводятся к тому, что для предупреждения прогрессирования хронических заболеваний почек необходимо снижать артериальное давление у таких пациентов до уровня не выше 130/85 мм рт. ст. Более того, у больных с хронической почечной недостаточностью и протеинурией, превышающей 1 г/сут., оптимальное артериальное давление не должно превышать 125/75 мм рт. ст. Разумная осторожность должна соблюдаться в следовании этим рекомендациям у пожилых больных с длительно существующей АГ и выраженным атеросклеротическим поражением сосудов [34, 130]. При этом следует максимально индивидуализировать антигипертензивную терапию для предупреждения возможной гипоперфузии жизненно важных органов и связанных с этим нежелательных эффектов [74, 80, 140].

Роль почек в патогенезе развития артериальной гипертензии продолжает оставаться предметом дискуссий [34, 46, 47, 57, 58]. Действительно, почки являются одной из главных мишеней гипертензивного процесса. Нарушение их деятельности, наблюдающееся при эссенциальной гипертензии, часто представляется следствием заболевания, чем его причиной. Кроме того, считается, что такие нарушения могут способствовать прогрессированию болезни. Поэтому, изменениям в почках уделяется лишь ограниченное внимание, а в основополагающих исследованиях они иногда и совсем не усматриваются.

### **1.2.2 Гипотензивная терапия как существенный фактор сохранения функции единственной почки**

Между тем, почечная гипертензия часто протекает тяжело и плохо поддается лечению, что вынуждает предпринимать комплексную гипотензивную терапию. Существенные различия в выживаемости больных с артериальной гипертензией могут быть объяснены степенью оптимизации подбора гипотензивной терапии. Ренопротективная стратегия гипотензивной терапии направлена на ингибцию протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция с прогрессирующим тубулоинтерстициальным фиброзом. Одновременно она замедляет ремоделирование эндотелия почечных сосудов (фокальный гломерулосклероз), а также тормозит концентрическую гипертрофию миокарда левого желудочка. С патогенетической точки зрения наиболее обосновано использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые помимо снижения артериального давления, уменьшают внутриклубочковое давление и, таким образом, устраняют оба фактора, способствующие прогрессированию патологии почек [15, 16, 18, 52-55, 64, 66, 68, 118].

Вероятно, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в сочетании с ограничением соли в диете, использованием диуретиков с медленно действующими антагонистами кальция в ближайшие годы будут составлять основу фармакологической коррекции артериального давления при паренхиматозных заболеваниях почек. Монотерапия с использованием антагонистов кальция, также оказывающая нефропротективное действие, не утратила своего значения в лечении почечной гипертензии. Целесообразность же применения групп гипотензивных препаратов определяется тем, что тяжелая нефрогенная гипертензия, обычно, не поддается монотерапии, что вынуждает назначать их комбинации [3, 15, 16, 27, 52-55, 67, 69, 71].

Говоря об оптимизации гипотензивной терапии и прогрессировании почечной патологии, необходимо также учитывать индивидуальный функциональный резерв автономной регуляции сосудистого тонуса всего организма и компенсаторную способность самих почек.

Высокое сродство к тканевому ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ) отмечено у периндоприла и, в отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ (таких как лизиноприл), периндоприл существенно увеличивает местную продукцию брадикинина тканями. Периндоприл характеризуется самой высокой среди ИАПФ селективностью связывания с брадикинином и существенно снижает апоптоз эндотелиальных клеток. Брадикинин увеличивает экспрессию NO-синтетазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, усиливает фибринолиз (за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена) и уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам ангиотензина II, реализуемым через AT-1 рецепторы [90, 94, 103, 116, 118, 136, 144, 149-152, 154-157]. Периндоприл обладает наиболее продолжительным антигипертензивным действием, которое обеспечивает 24-часовой контроль за уровнем АД и профилактику сердечно-сосудистых событий в наиболее уязвимый утренний период суток.

Наиболее частым исходом продолжительного воздействия гипертонии на почки является нефросклероз [46, 47, 58, 77, 130].

В ряде катамнестических исследований с использованием мультивариантных методов анализа, артериальная гипертензия не обладала значимым и независимым влиянием на прогноз, что, тем не менее, не противоречит концепции, определяющей важность длительного негативного воздействия АГ на тонкие морфологические структуры ткани клубочков, интерстиция, канальцев, сосудов. Следствием этого процесса являлось: повышение уровня креатинина крови, протеинурия и, как следствие, развитие ХБП [1, 2, 25, 87, 146].

### 1.2.3 Факторы, приводящие к прогрессированию ХБП

Различные заболевания почек в их хронической форме завершаются однотипным гистологическими изменениями, а именно - гломерулосклерозом. Важную роль играет разрастания мезангия, что приводит к окклюзии клубочковых капилляров и их облитерации. В настоящее время гломерулярная гипертензия, как ранний гистологический признак гломерулосклероза, считается следствием нарушений гемодинамических и биохимических процессов [58, 146]. Важным открытием в прогрессировании хронической почечной недостаточности явилась предложенная В.М. Brenner (1982) “теория гиперфльтрации”. Он оценивает явление гиперфльтрации остаточных нефронов больной почки как возможную причину развития хронической почечной недостаточности. Исследователи полагают, что уменьшение числа функционирующих нефронов приводит к нарастанию внутриклубочкового давления в сохраняющихся нефронах с последующим увеличением скорости клубочковой фильтрации. Возникающая нагрузка на функционирующие нефроны создает порочный круг и оказывается причиной ускоренного развития хронической почечной недостаточности [1, 2, 36, 64, 65].

На основании этой гипотезы были определены факторы, вызывающие гиперфльтрацию. Одним из самых существенных факторов, ускоряющих развития хронической почечной недостаточности, является повышение артериального давления крови, особенно в гломерулярных капиллярах, где развивается микрогемодинамические нарушения, ведущие, в свою очередь, к гиперфльтрации [27, 64].

ХБП – это персистирующее поражение органа вследствие в том числе и анатомических факторов (единственная почка), когда замещаются нормальные структуры фиброзом, приводящим к дисфункции органа. Прогрессирование заместительного фиброза и степень его выраженности определяет степень нарушения функции почек. Понятие ХБП является наднормальным, однако

не отменяет этиологического подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек [98, 114]. Значимость механизмов ХБП возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и это определяет прогноз дисфункции почек [73, 107, 149, 157].

Клинический и научно-практический опыт убедительно показывают, насколько важно в практическом отношении иметь достоверные сведения о функциональной способности каждой почки. Стремление обогатить клиническую медицину этими сведениями послужило основой для разработки методов определения отдельной функции почек. Результаты исследования отдельной гемодинамики при хроническом пиелонефрите показывают значительное её нарушение в поражённой почке [57]. При исследовании аналогичных показателей у больных с азотемией и без неё удалось обнаружить существенное снижение почечного кровотока и внутрисосудистого объёма крови у больных с азотемией также и в контралатеральной почке, причём в ряде случаев у больных с односторонним хроническим пиелонефритом было отмечено менее выраженное снижение почечного кровотока на стороне поражения, по сравнению с кровотоком контралатеральной почки [60].

#### **1.2.4 Факторы, способствующие функциональной перегрузке единственной почки**

Компенсаторная гипертрофия, развивающаяся в контралатеральной (условно «здоровой») почке, может обеспечивать высокую стабильность функциональных параметров на протяжении длительного времени за счёт компенсаторных процессов. Однако, её структура на фоне функциональной перегрузки претерпевает изменения, характерные для гипертензивной нефропатии, сопровождающиеся постепенным и неуклонным снижением функции почек, вплоть до развития хронической почечной недостаточности [1, 2, 33, 36, 87, 146]. Результаты гистологических исследований показывают также,

что в подобных случаях фокальный склероз гломерул отмечается как в пораженной, так и гипертрофированной условно «здоровой» противоположной почке [57, 58].

Объяснение этого феномена дано в экспериментальных работах, посвященных исследованию анатомического и функционального состояния нефрона в почке, оставшейся после нефрэктомии (т. е. когда «больная» почка отсутствует, а точнее, удалена). Через несколько недель после нефрэктомии по поводу злокачественного новообразования почки скорость клубочковой фильтрации в оставшейся почке возрастает примерно на 40%, составляя около 70% от дооперационного уровня ультрафильтрации в обеих почках. Пропорционально увеличивается масса почки, что свидетельствует о нормальной функциональной способности паренхимы в расчете на единицу ее объема [57, 58, 146].

С использованием метода микродиссекции было показано, что увеличение скорости клубочковой фильтрации в каждом нефроне обусловлено повышением скорости плазмотока и величины гидростатического давления в капиллярах клубочка. Повышение интенсивности фильтрационного процесса сопровождается усилением отложения гиалиновых депозитов в мезангии клубочков, вызывая, в конечном счете, их склерозирование [58, 96, 130].

При заболевании почек развитие артериальной гипертензии редко можно объяснить одним единственным механизмом (либо фактором). Как правило, имеет место сочетанное воздействие всех факторов на фоне одного ведущего.

В последние годы большое внимание урологов привлекают неиммунные факторы, способствующие прогрессированию нефропатий, которые условно можно разделить на 5 больших групп:

- изменение показателей гемодинамики;
- изменение микрогемоциркулярного русла;
- метаболические расстройства;
- инфекции мочевыводящих путей;
- нефротоксическое воздействие лекарственных веществ.

Возникновение артериальной гипертензии на любом этапе почечного заболевания резко ухудшает прогноз болезни, ускоряя прогрессирование хронической почечной недостаточности [1, 2, 25, 64, 87]. Изучение доказательной базы данной проблемы позволяет оптимизировать способы лечебного воздействия по отношению к контингенту больных со сложной почечной патологией [39, 41, 42, 67].

На основании вышеизложенного, можно предположить двоякую роль артериальной гипертензии в прогнозе хронической почечной недостаточности: с одной стороны, артериальная гипертензия является маркером гистопатологических изменений, а с другой стороны, оказывает самостоятельное повреждающее действие на нефрон.

В поддержании артериальной гипертензии при односторонней урологической патологии контралатеральной почке отводится значительная роль. Однако эти сведения касаются изучения функционального состояния магистральных почечных сосудов и морфологических изменений в почке. И только небольшое количество работ посвящено изучению микроциркуляции почки (как патологически измененной, так и контралатеральной, считающейся условно «здоровой»).

### **1.3 Клиническая патология микроциркуляции и тканевого обмена при заболевании раком почки**

Опухоль почки оказывает существенное токсическое воздействие на все функции организма, включая показатели тканевого метаболизма и гемореологии, такие как вязкость крови, плазмы, гематокрит, агрегация и деформируемость эритроцитов. Так, вязкость цельной крови у больных раком почки на 13 % ниже, чем у здоровых лиц, тогда как вязкость плазмы – на 46,5 % выше, чем в норме. Показатель гематокрита у этих пациентов на 8,5 % ниже, по сравнению с нормой, а степень агрегации эритроцитов у больных выше нормальных значений более,

чем в 2 раза. Все это говорит о компенсаторном повышении вязкости плазмы в условиях снижения гематокрита и ухудшении микрореологических свойств эритроцитов крови, что свидетельствует о далеко зашедшем опухолевом процессе [5, 41, 53].

Проявлением опухоли почки может быть полицитемия или вторичный эритроцитоз. Этот процесс объясняют повышенной продукцией эритропоэтина тканью опухоли почки. Наиболее частым из общих признаков опухоли почки является повышение СОЭ, которое может быть первым и единственным проявлением заболевания.

В результате проведения патоморфологических исследований при заболевании раком почки было выявлено и описано существенное нарушение не только структуры, но и функции микрогемодинамического русла в обеих почках.

Кровообращение играет огромную роль в обеспечении надёжной работы организма в различных, постоянно меняющихся условиях. Пристальное внимание большинства исследователей привлекло изучение тканевого микрорайона, где непосредственно осуществляется обмен веществ между клеточными структурами тканей, интерстициальным пространством, сосудами микроциркуляторного русла, прелимфатической жидкостью, лимфой и кровью [60].

Кровеносное русло состоит из трех отделов, выполняющих самостоятельные функции [17]. Первый из них - артериальный отдел - обеспечивает доставку к органам и тканям пластических и энергетических субстратов; второй (венозный) – регулирует отток крови от органов, обеспечивая венозный возврат крови к лёгким, сердцу, способствуя поддержанию нормальной функциональной активности всего организма. Третьим отделом являются сосуды местного (регионарного, органного) кровотока - артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены. Третий отдел, непосредственно обеспечивающий питание тканей, определяется как микроциркуляторный. Речь идет о микроциркуляции, то есть о движении крови по капиллярам и прилегающим к ним артериолам и венам. Через их стенки питательные

вещества и кислород попадают в каждую клетку тканей и органов, отработанные продукты вместе с углекислым газом возвращаются в кровь и выводятся из организма. Система микроциркуляции включает сосуды диаметром от 2 до 200 мк и детально изучается в различных направлениях клинической и теоретической медицины. В широком смысле, под микрогемодициркуляцией понимают закономерности циркуляции крови, лимфы и других биологических жидкостей в различных условиях жизнедеятельности организма [17, 18, 51].

Одной из характерных особенностей системы микрососудов является очень высокая чувствительность капилляров к изменению условий функционирования [17, 51]. Капиллярная сеть раньше других дренажных структур организма реагирует на изменения условий существования [9]. Сосудистые реакции в норме по времени синхронны с восстановлением функциональных показателей регенерирующего органа. При напряжении функциональных систем организма в ответ на воздействие неблагоприятных внутренних либо внешних факторов включаются компенсаторные системы адаптации (срочной либо долговременной) тканей и, в первую очередь, сосудов микроциркуляторного русла [9,51].

Все звенья микроциркуляции взаимосвязаны и взаимозаменяемы [51]. Нарушение работы одного звена ведет к перестройке всей системы [54]. Из этого следует, что при любом патологическом процессе изменения происходят в первую очередь в микроциркуляторном русле и могут являться не только следствием патологического процесса, но и его первопричиной (при участии ряда неблагоприятных для микро- и гемодициркуляции факторов), замыкая на себе основное звено патогенеза [9, 51], нарушение транскапиллярного обмена, таким образом, является одним из важных патогенетических звеньев большинства патологических процессов.

При прогрессировании атеросклероза и артериальной гипертензии неизбежны дистрофические, некротические и атрофические изменения в тканях, которые заканчиваются её склерозированием. Представляется вполне резонным предположение о том, что первичные нарушения транскапиллярного обмена могут быть одним из патологических звеньев артериальной гипертензии.

Особый интерес представляет изучение транскапиллярного обмена у больных с различными ренопатиями, осложненными артериальной гипертензией. Это обусловлено рядом факторов: во-первых, тем, что при почечных заболеваниях страдает вся сердечно-сосудистая система, в том числе, и самые мелкие сосуды системы микроциркуляции; во-вторых, для гипертензивных ренопатий характерны различного рода дистрофические, некротические и склеротические изменения в почечной ткани вследствие нарушения их кровообращения; в-третьих, меняется активность целого ряда ферментов и биологически активных веществ крови и тканей, в том числе, участвующих в транскапиллярном обмене [17, 18].

Таким образом, основу нормальной жизнедеятельности отдельных органов и систем составляет функционирование их клеточных элементов, трофика которых находится в прямой зависимости от состояния микроциркуляции в каком-либо органе, и отражает изменения кровотока в капиллярах всего организма.

Единственным адекватным методом изучения состояния микроциркуляции в различных условиях функционирования является прямое наблюдение капиллярной сети [17]. Разработка и внедрение в клиническую практику метода биомикроскопии позволило наблюдать кровоток в терминальном отделе сосудистого русла бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях с целью контроля качества проводимой терапии [45, 56, 70].

Значение нарушений транскапиллярного обмена в процессах онкогенеза остается, по существу, малоисследованным. А, между тем, целенаправленное воздействие на специфические расстройства микроциркуляторного русла (с позиции доказательной медицины) обуславливают эффективность патогенетической таргетной терапии при любых онкологических заболеваниях (в т.ч. при раке почки) [51]. Таким образом, изучение данного вопроса представляет существенный практический и академический интерес.

#### **1.4 Медико-социальный и прогностический аспекты в лечении гипертензивной нефропатии единственной почки**

Важным аспектом улучшения здоровья населения является медико-социальная реабилитация лиц с единственной почкой [36, 40-42]. Еще в резолюциях пленумов Всероссийского общества урологов 1970 и 1976 г.г. указывалось, что единственную почку нельзя считать полноценной, полностью компенсирующей функцию двух органов, так как резервные возможности ее весьма ограничены; оставшаяся почка выполняет удвоенную функциональную нагрузку; при этом, она может быть интактной или «скомпрометированной» каким-либо патологическим процессом [41, 48].

Обращает на себя внимание тот факт, что в среднем через 7-8 лет в 84% случаев в единственной почке обнаруживается тот или иной патологический процесс. Самым частым является пиелонефрит, который перед нефрэктомией у большинства больных не диагностируется самыми современными методами исследования [27, 41]. Параллельно с высокой заболеваемостью оставшейся почки отмечается и снижение ее функциональной способности [60, 87, 146]. Строгой зависимости между частотой изменений в единственной почке и сроком, прошедшем после нефрэктомии, выявить не удастся [138]. Многие авторы склонны усматривать отрицательное влияние больной почки на контралатеральную до производства нефрэктомии, а также в той функциональной нагрузке, которую претерпевает оставшаяся почка [36, 40-42, 60, 146].

В большинстве работ, посвященных судьбе лиц с единственной почкой, рассматриваются вопросы адаптационных возможностей, возникающих в почке после нефрэктомии, механизмы компенсаторной гипертрофии, а также отдельные стороны патогенеза ее заболеваний [1, 27, 36, 37, 40, 41, 60, 96, 130, 146].

ХБП – общепризнанный существенный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, что отражено в международных рекомендациях [98, 114, 147]. Следует открывать дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики, что повлияет на состояние сердечно-сосудистой системы [8].

Лечение пациентов с ХБП должно одновременно влиять на замедление прогрессирования дисфункции почек – ренопротекция, коррекцию ее осложнений и предупреждение развития и прогрессирования сердечо – сосудистой патологии (кардиопротекция), с целью улучшения исходов болезни [78, 85, 94, 118, 133, 144, 148, 150, 154].

Но на этапе развития ХБП лица с единственной почкой быстро теряют трудоспособность, инвалидизируются, что приводит к потере трудовых ресурсов [6, 52, 78, 138]. А высокие стадии ХБП требуют, кроме того, и дорогостоящей заместительной терапии [6, 36, 40, 41, 48, 52, 138]. Это предопределяет медико-социальное значение проблемы и диктует необходимость поиска путей ее решения. Наиболее перспективным направлением в этом смысле автору представляется развитие органосохраняющей тактики при выборе способа хирургического лечения рака почки.

## Резюме

Рак почки является одним из распространенных заболеваний, в России он встречается в 4,3% всех злокачественных новообразований у мужчин и в 2,9% у женщин и диагностируется в возрасте 50-70 лет.

Современная аппаратная диагностика позволила проводить массовый скрининг населения, что, в свою очередь, повысило выявляемость на ранней стадии заболеваний и дало возможность использовать операции по сохранению функционирующей ткани оперируемого органа. Выполняемая по строгим показаниям нефрэктомия, как результат лечения опухоли почки, остается основным методом. При этом нефрэктомия ведет не только к удалению опухоли,

но и гибели целого органа, что существенно уменьшает количество функционирующих нефронов и/или вызывает гипоксическое повреждение сохранившихся в контралатеральной почке. Понимание адаптационных механизмов оставшейся единственной почки и организма в целом является актуальной задачей современной медицины.

Существенным является выявление ХБП как естественного состояния единственной почки. С клинической точки зрения диагноз ХБП следует устанавливать при выявлении в процессе клинического обследования любых маркеров указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех или более месяцев. К настоящему времени ХБП общепризнана важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [90, 106, 122, 147].

Известно, что почечная патология сопровождается синдромом повышенного артериального давления. А системная гипертензия является важным фактором повреждения почки, длительное воздействие которой приводит к изменению и формированию нефросклероза.

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменении сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, двунаправленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого состояния, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих кардиоренальный континуум, с другой - открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и ХБП. Все это требует активных медицинских мероприятий в лечебных и профилактических целях, с включением препаратов ренопротективного и кардиопротективного действия с улучшением микроциркуляции органов и тканей [107, 116, 131, 133].

Актуальным представляется понимание механизмов, способствующих прогрессированию ХБП. Оценка адаптационных механизмов структурно-

функционального состояния единственной (после нефрэктомии по поводу рака) контралатеральной почки после выполнения нефрэктомии по поводу ПКР вызывает значительный интерес из-за сложности однозначной трактовки.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа представляет собой открытое проспективное одноцентровое нерандомизированное двухэтапное сравнительное исследование.

Базой исследования являлось Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1» на 1485 коек, в составе которой имеются урологическое (40 коек) и онкоурологическое отделения (40 коек), где за период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. было прооперировано 724 больных с диагностированным раком почки.

Объектом исследования являлись пациенты с диагностированным раком почки, у которых наблюдались нормальные цифры артериального давления.

Предмет исследования заключался в оценке влияния назначения ренопротективной терапии в раннем послеоперационном периоде у пациентов после радикальной нефрэктомии.

Критериями включения в исследование являлись:

- установленный диагноз рак почки (клинико-инструментально),
- нормальное артериальное давление в дооперационном периоде,
- отсутствие нарушений функции почек в дооперационном периоде,
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями, на основании которых пациенты не включались в исследование являлись:

- наличие артериальной гипертензии в анамнезе,
- наличие на ЭКГ изменений, свойственных гипертонической болезни,
- наличие явлений сердечной недостаточности,
- воспалительные и сосудистые заболевания органа зрения, отказ от проведения исследования.

Проведение настоящего исследования включало два этапа.

Первый этап, основной целью которого явилось изучение анатомических и функциональных сдвигов, а также особенностей микроциркуляции единственной оставшейся после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки в сравнении с пациентами, у которых была выполнена резекция почки, включал анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных 724 пациентов, поступивших в отделения «Городской клинической больницы № 1» за период 2015-2020гг. В зависимости от объема оперативного лечения пациенты рандомизированы на две группы: пациенты, получившие органосохраняющее лечение (n=543; 75,0%) и больные, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (n=181; 25,0%) (Рисунок 1).

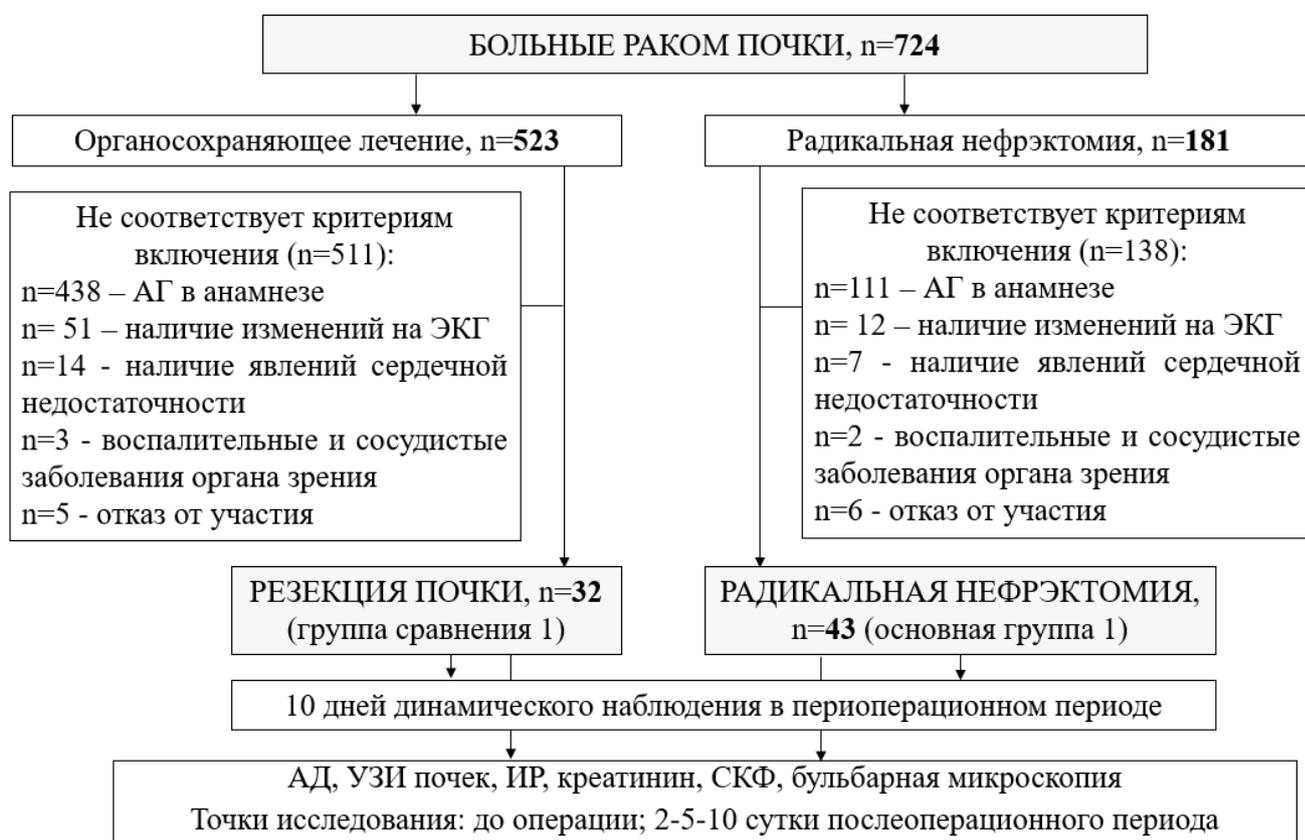


Рисунок 1 – Дизайн I этапа исследования

Принимая во внимание заданные критерии включения / исключения, 511 пациентов, получившие органосохраняющее лечение, выведены из группы для проведения дальнейшего анализа по причинам: 438 человек имели АГ в анамнезе; у 51 пациента обнаружены изменения на ЭКГ, характерные для

гипертонической болезни (отклонение электрической оси сердца влево, признаки увеличения левого желудочка); у 14 – отмечались признаки сердечной недостаточности (одышка, отечность нижних конечностей); у 3 больных имелись воспалительные и сосудистые заболевания органа зрения и 5 человек отказались от участия в исследовании.

В группе пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия, критериям не включения соответствовало 138 пациентов: 111 человек имело АГ в анамнезе; у 12 пациентов выявлены изменения на ЭКГ, характерные для гипертонической болезни; у 7 пациентов отмечались признаки сердечной недостаточности; у 2 больных были воспалительные и сосудистые заболевания органа зрения; 6 человек отказались от участия в исследовании.

В результате, для проведения сравнительного анализа первого этапа исследования в работу включены 75 больных:

- основная группа (1) составили больные, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (РНЭ) (n=43);
- группу сравнения (1) - пациенты, которым выполнялась резекция опухоли в пределах здоровой ткани (n=32).

На I этапе проводимого исследования в течение 10 дней динамического наблюдения в периоперационном периоде пациентам измеряли артериальное давление, выполняли ультразвуковое исследование почек, определяли индекс резистентности, креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, проводили бульбарную биомикроскопию.

Основная цель второго этапа исследования, дизайн представлен на рисунке 2, заключалась в клинической апробации назначения ренопротективной терапии в послеоперационном периоде у пациентов с единственной почкой, оставшейся после удаления пораженной раком контралатеральной. Цель этапа определила группу включения – пациенты с радикальной нефрэктомией (основная группа I этапа). Учитывая, что 1 больной отказался от дальнейшего участия и 4 пациента не имели повышение артериального давления в послеоперационном периоде, критериям включения на II этапе соответствовало 38 пациентов.

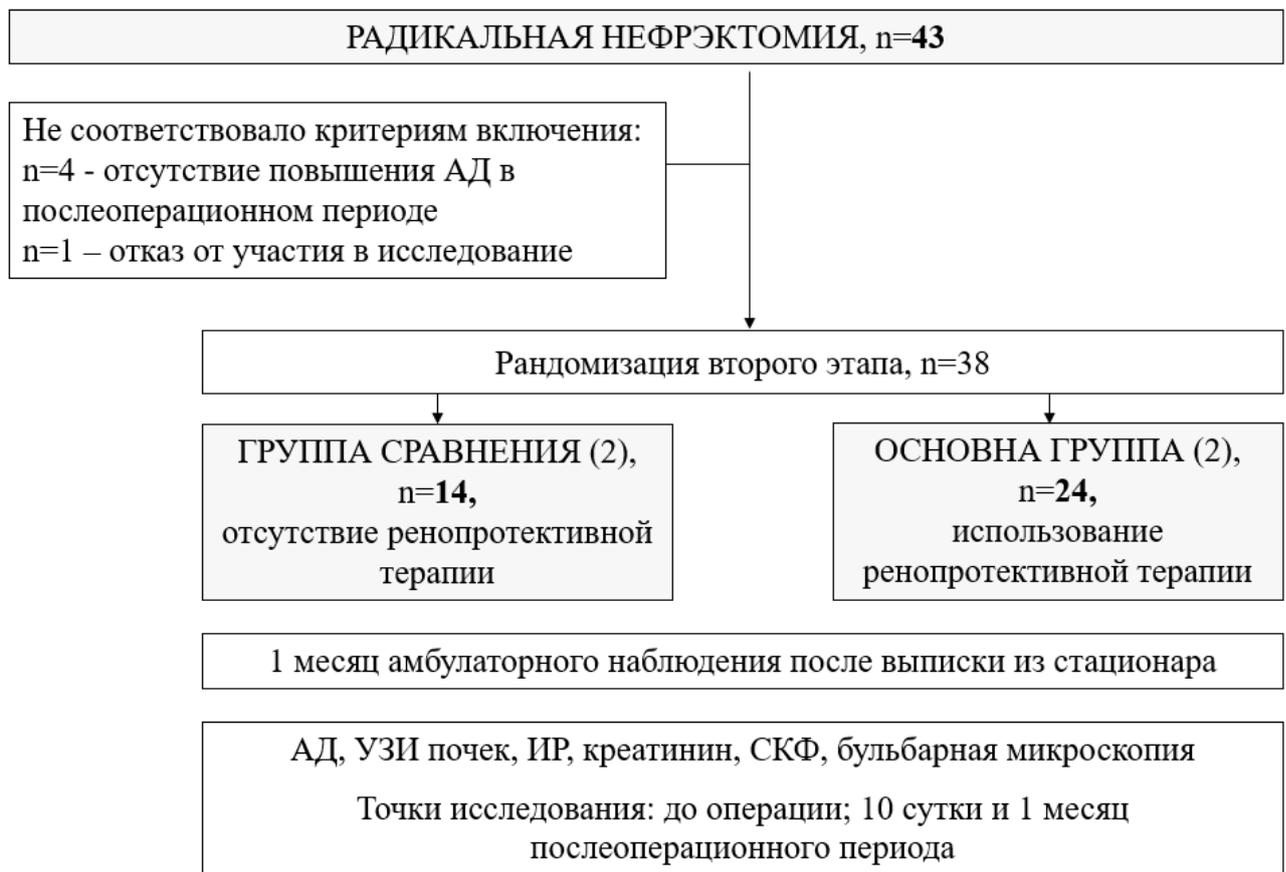


Рисунок 2 – Дизайн II этапа исследования

В зависимости от получения или неполучения ренопротективной терапии пациенты II этапа рандомизированы на 2 группы:

- группа сравнения (2) (n=14), сформирована на этапе оперативного лечения и наблюдения в период с января 2015г. по май 2016г. Пациенты наблюдались амбулаторно в течение 1 месяца и не получали ренопротективной терапии. У всех пациентов было отмечено повышение артериального давления в раннем послеоперационном периоде и сохранялось в течение 1 месяца после выписки из стационара;

- в основную группу (2) вошли больные (n=24), оперированные с июня 2016г. по декабрь 2020 г., у которых было отмечено повышение артериального давления в раннем послеоперационном периоде и которым было назначено ренопротективное лечение.

Динамическое наблюдение пациентов II этапа включало обязательный контроль артериального давления, проведение ультразвукового исследования почек и бульбарной биомикроскопии, определение индекса резистентности, креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации, проводили на 10 сутки и через 1 месяц после операции.

Алгоритм ренопротективной (антигипертензивной) терапии пациентов основной группы (2) II этапа исследования:

- ежедневный контроль показателей АД;
- при показателях АД, превышающих 140/90 – осмотр терапевта;
- в соответствии со стратегией лекарственной терапии артериальной гипертензии, начинали терапию препаратом из группы ингибиторов АПФ - периндоприлом (престариум А – фирма-производитель Les Laboratoires Servier) - в титруемой дозе, начиная с 2мг до достижения целевых значений АД.

Выбор периндоприла обусловлен наиболее высоким средством препарата к тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, наиболее продолжительным антигипертензивным действием среди других ингибиторов АПФ, эффективной протекцией эндотелия сосудов и высокими ренопротективными свойствами.

Данные, полученные в ходе исследования, заносились в разработанную нами карту пациента (Приложение 1). Персональные данные в карте пациента обезличены, а учётной единицей определен номер медицинской карты стационарного больного. В карту пациента вносились демографические и антропометрические характеристики: возраст пациента, пол, рост, вес. Клинические данные включали: клинический диагноз, объём операции, оперативный доступ, проводимые антибиотикотерапия и профилактика тромбообразования, оценки по шкалам ECOG и Renal, данные компьютерной томографии, гистологическое заключение, оценочные данные проведённой бульбарной биомикроскопии. Также в карту вносились данные динамики АД, среднединамического АД, креатинина крови, СКФ, объёма почки (по результатам

УЗИ), а также динамика индекса резистентности на уровне почечной, сегментарных и междолевых артерий по данным доплерографии.

Стадирование рака почки осуществили в соответствии с классификацией TNM (7-й пересмотр, 2010г., 8-й пересмотр, 2017г.).

Оперативные вмешательства больным были предприняты с учетом стадии онкологического заболевания, распространенности опухоли, сопутствующей патологии и возраста. В предоперационном периоде всем больным проводили антибиотикопрофилактику однократным внутривенным введением в разовой дозе за 30 минут до разреза препаратами ампициллин/сульбактам 1,5 г или цефтриаксон 2,0 г.

В обеих группах исследования проводили комплексную профилактику тромбоэмболических осложнений, включающую как консервативные методы (эластическая компрессия вен нижних конечностей, ранняя активизация больных в послеоперационном периоде), так и фармакологические – подкожное введение надропарина кальция (фирма-производитель “Sanofi – Synthelabo”) 2850 ME анти-Ха/0,3 мл 1 раз в сутки (за 12ч до операции и в течение всего послеоперационного периода), так как исследуемые пациенты имеют высокую степень риска послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений (таблица 1).

Полученный операционный материал подвергли патоморфологическому исследованию. Степень дифференцировки установили по 3-ступенчатой системе: высокодифференцированные, умереннодифференцированные и низкодифференцированные опухоли, гистологический тип опухоли определен согласно системе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Таблица 1 – Степень риска послеоперационных венозных тромбозных осложнений (С. Samama, M. Samama, 1999, в модификации)

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	Операцией	состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин (например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, трансуретральная аденомэктомия и др.)	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIА, IIВ)	II. Большие вмешательства (например, холецистэктомия, резекция желудка, ампутация матки, чрезпузырная аденомэктомия и др.)	В. Возраст старше 40 лет Варикозное расширение вен Прием эстрогенов Недостаточность кровообращения Постельный режим более 4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (6 нед.)
Высокий (IIIА, IIIВ, IIIС)	III. Расширенные вмешательства (например, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, ампутация бедра и др.)	С. Онкологические заболевания, ТГВ и ТЭЛА в анамнезе. Паралич нижних конечностей. Тромбофилии

Выраженность клинической симптоматики перед оперативным лечением оценили по системе ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), характеризующей качество жизни (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала тяжести состояния ECOG (M.M. Oken, R.H. Creech, D.C. Tormey et al., 1982)

Балл	Описание
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

Послеоперационное течение оценивали по классификации Clavien-Dindo (Таблица 3). У пациентов обеих групп сравнения не было зафиксировано ни одного осложнения послеоперационного периода. Длительность нахождения в отделении реанимации после операции составила не более суток для обеих групп. Энтеральное питание и активизацию больных начинали на следующие сутки после операции.

Таблица 3 – Классификация хирургических осложнений (Р.А. Clavien, D. Dindo, 2004 г. в модификации)

Степени	Определение
Степень I	Любое отклонение от нормального течения послеоперационного течения без необходимости фармакологических, хирургических, эндоскопических или интервенционных радиологических вмешательств. Допустимые препараты включают следующие: противорвотные, антипиретики, анальгетики, диуретики и электролиты. Кроме того, эта степень включает раневую инфекцию, «купированную у постели больного».
Степень II	Требуется применение препаратов, помимо перечисленных для степени I. В эту группу включены гемотрансфузии и полное парентеральное питание
Степень III	Необходимы хирургические, эндоскопические или интервенционные радиологические вмешательства
Степень III-a	Вмешательство без общей анестезии
Степень III-b	Вмешательство под общей анестезией
Степень IV	Угрожающие жизни осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС: кровоизлияние в головной мозг, ишемический инсульт, субарахноидальное; кровотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки), которые требуют интенсивного лечения в реанимационной палате
Степень IV-a	Нарушение функции одного органа (включая необходимость диализа)
Степень IV-b	Полиорганная недостаточность
Степень V	Смерть пациента
Индекс «d»	Если пациент страдает от осложнения на момент выписки, к соответствующей степени осложнения добавляется индекс «d» (disability – нарушение функции). Он показывает необходимость наблюдения для полной оценки осложнения

Для динамического наблюдения было определено 5 точек:

- сутки до операции,
- 2-е сутки после операции,
- 5-е сутки после операции,
- 10-е сутки после операции – для I этапа;
- 1 месяц после выписки – для II этапа.

## **2.1 Методы исследования**

### **2.1.1 Общеклинические методы исследования**

Обследование больных обеих групп включало:

- оценку жалоб, тщательный сбор анамнеза заболевания и истории жизни, анализ сопутствующих заболеваний;
- физикальное обследование больных — проведение общего осмотра

согласно принципам классической пропедевтики. Особое внимание уделялось пальпации живота с определением области болезненности/дискомфорта, пальпация пораженной опухолью почки.

### **2.1.2 Лабораторные методы исследования**

#### **Оценка почечной функции**

У всех больных определяли креатинин сыворотки крови и производили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>):

Для мужчин:  $СКФ \text{ (мл/мин/1,73м}^2) = 141 \times \min(\text{креатинин сыворотки/0,9), 1) - 0,411} \times \max(\text{креатинин сыворотки /0,9), 1) - 1,209} \times 0,993 \times \text{возраст};$

Для женщин:  $СКФ \text{ (мл/мин/1,73м}^2) = 144 \times \min(\text{креатинин сыворотки /0,7), 1) - 0,329} \times \max(\text{креатинин сыворотки /0,7), 1) - 1,209} \times 0,993 \times \text{возраст.}$

### 2.1.3 Инструментальные методы исследования

#### **Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почек) с внутривенным болюсным контрастированием**

Всем больным на амбулаторном этапе (при плановой госпитализации) и/или при поступлении в стационар выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием с целью определения локализации, размеров, количество опухолей почки, их синтопии с внутривенными структурами и окружающими органами, состояния зон регионарного метастазирования, исключения метастатического поражения органов брюшной полости (Рисунок 3).

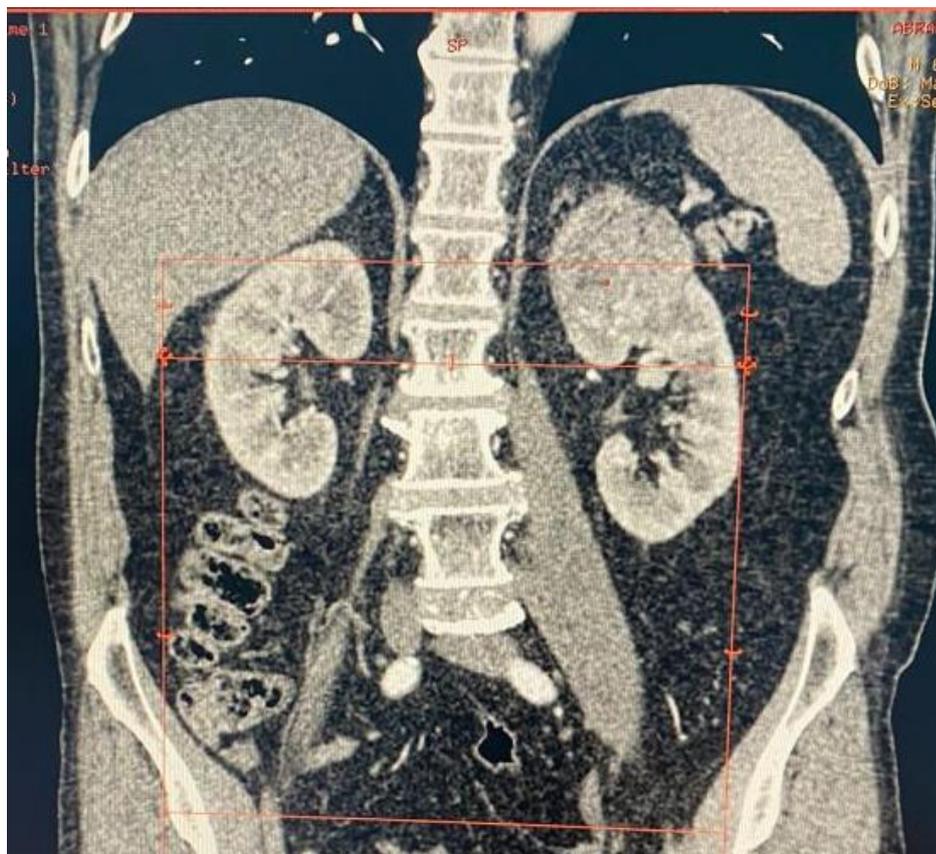


Рисунок 3 – МСКТ-картина опухоли верхнего полюса левой почки

По данным компьютерной томографии для предоперационной оценки сложности выполнения резекции все новообразования были стратифицированы по балльной нефрометрической шкале RENAL (Таблица 4).

Таблица 4 – Нефрометрическая балльная система R.E.N.A.L. (A. Kutikov и R. Uzzo, 2009)

Критерии	Баллы		
	1	2	3
(R) (максимальный диаметр опухоли)	$\leq 4$	$>4$ , но $<7$	$\geq 7$
(E) (экзофитный или эндофитный рост опухоли)	$\geq 50\%$ экзофитный рост	$<50\%$ экзофитный рост	Полностью эндофитный
(N) (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее синусу, мм)	$\geq 7$	$>4$ , но $<7$	$\leq 4$
(A) (передняя/задняя локализация) **	Нет баллов. Обозначаются «а», «р», «х»		
(L) (расположение опухоли по отношению к полюсной линии)	Образование целиком ниже линии нижнего полюса или выше линии верхнего полюса	Образование пересекает линию полюса	$> 50\%$ опухоли пересекает полярную линию или опухоль находится полностью между полярными линиями

### Измерение периферического артериального давления

Артериальное давление измеряли методом Короткова, руководствуясь клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества 2010г., Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2013 г. (Таблица 5).

Таблица 5 – Правила измерения АД (ESH/ESC, 2013)

Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 минут до начала измерения АД
Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1–2 минуты, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт. ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными показателями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП, в этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у пациентов с ФП
Следует использовать стандартную манжету (12–13 см шириной и 35 см длиной) для большинства пациентов, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров в зависимости от окружности плеча (большая (>32 см) и меньшая)
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД
При использовании аускультативного метода следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения САД и ДАД соответственно
При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения
Необходимо измерять АД на 1-й и 3-й минуте после перехода в вертикальное положение из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии. Во время последующих посещений врача может быть целесообразным измерение АД в положениях лежа и стоя пожилым больным, пациентам с диабетом и пациентам, имеющим другие причины для развития ортостатической гипотензии
Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма

Прибор для измерения артериального давления – LD – 71, 33650-12  
(проверка 2 раза в год в полном объеме в соответствии с P132 3565.2.001-2018 с

применением эталонов 3.1.ZZM.0430.201 при следующих значениях влияющих факторов: T=+22 С, P=100,5 кПа, H=40%).

Степень повышения АД оценивали по общепринятой классификации, рекомендованной Российским кардиологическим обществом (таблица 6).

Таблица 6 – Классификация уровней АД (мм рт. ст.) (РКО, 2010)

Категория	Систолическое АД		Диастолическое АД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 – 129	и/или	80 – 84
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ 1 степени*	140 – 159	и/или	90 – 99
АГ 2 степени*	160 – 179	и/или	100 – 109
АГ 3 степени*	≥ 180	и/или	≥ 110
ИСАГ*	≥ 140	и	< 90

\*Примечание: АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия

Более постоянной (стабильной) величиной является среднее динамическое давление, отражающее величину давления непрерывного потока крови на артериальную стенку независимо от фаз сердечного цикла (при отсутствии пульсовых колебаний), т.е. энергию непрерывного потока крови, направленного из артериальной в венозную систему большого круга кровообращения. Среднее динамическое давление рассчитывали по формуле Хикэма:

$$P_c = P_g + 1/3 P_n; \text{ где:}$$

$P_c$  – среднее динамическое давление;

$P_g$  – минимальное или диастолическое давление;

$P_n$  – пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим давлением).

## Ультразвуковое исследование почек и дуплексное сканирование почечных сосудов

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппаратах Ангиодин СОНО/П-Ультра (2012г. выпуска) и «SonoScape S20» (2017г. выпуска) с использованием конвексного мультимодального датчика.

В период наблюдения целенаправленно проводили контроль ультразвукового исследования размеров почек (рисунок 4). Для определения размеров контралатеральной почки при ультразвуковом исследовании использовалась расчетная формула:  $V = a \times b \times c \times 0,53$ , где  $a$  - длина,  $b$  - ширина,  $c$  - толщина почки,  $0,53$  - коэффициент погрешности.

Методом доплерографии изучали в динамике систему микроциркуляции почек. Определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости кровотока в почечной артерии, сегментарных и междольковых артериях, с последующим расчетом индекса резистентности (отношение разности максимальной систолической скорости кровотока и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости), который отражает состояние микроциркуляторного русла (тонуса, состояния стенки артериол и капилляров).



Рисунок 4 – Злокачественное новообразование правой почки по данным ультразвукового исследования

## Бульбарная биомикроскопия

Исследование терминального кровотока сосудистого русла (капиллярной сети) проводили методом прямой неинвазивной неконтактной биомикроскопии микрососудов конъюнктивы глаза на специальной переносной установке, состоящей из опорной части, микроскопа МБС-2 и осветительного устройства (электронно-импульсная лампа). Применяли объектив 7х и окуляр 10х, что дает увеличение в 65 раз, при большем увеличении фокусировка на объект затруднительна (Рисунок 5).

Выбор данного метода обусловлен простотой методики и возможностью быстрого проведения осмотра пациентов как в рамках скринингового обследования, так и непосредственно у постели больного. К числу преимуществ конъюнктивальной биомикроскопии также относим:

- доступность объекта,
- поверхностное расположение сосудов и их ориентация относительно изучаемой поверхности, что позволяет детально оценить, как состояние артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, так и кровотоков в отдельных микрососудах,
- отсутствие значительных особенностей анатомического характера, "беспорядочная" архитектура сосудов конъюнктивы, представляющая собой морфологический субстрат кровотока, не связанного со специфическими органами функциями,
- хорошая контрастируемость эритроцитарного потока на белом фоне склеры.

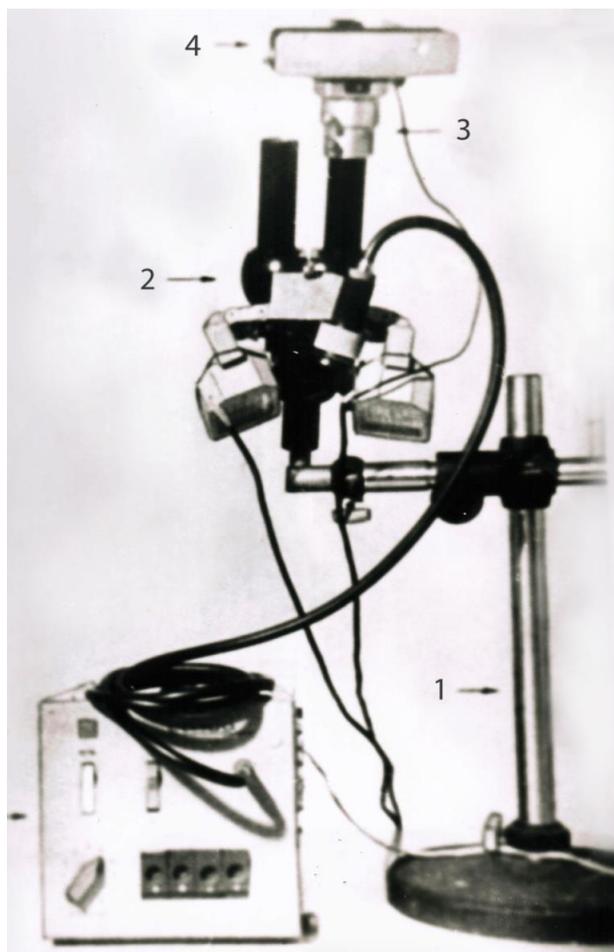


Рисунок 5 – Специальная переносная установка для фотобиомикроскопии бульбарной конъюнктивы, состоящая из опорной части, микроскопа МБС-2 и осветительного устройства (электронно-импульсная лампа). Применялся объектив 7х и окуляр 10х, что дает увеличение в 60 раз

Для оценки состояния микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы использовали полуколичественный метод. При этом методу признаку присваивается значение в виде баллов: 0- отсутствие, 1-малая выраженность, 2 - большая выраженность.

Для объективности выводов при исследовании конъюнктивальных сосудов исключили локальные воспалительные и другие патологические состояния органа зрения, влияющие на регионарную микроциркуляцию.

С 2018г. для исследования бульбарной конъюнктивы использовали щелевую лампу Швабе SH.05G11-SL-P-00 (Рисунок 6). Прибор оснащен бинокулярным

стереомикроскопом с устройством для дискретной смены увеличений, что позволило фокусировать оптику на конъюнктиву с увеличением в 45 раз, этого было достаточно чтобы увидеть все интересующие нас параметры.

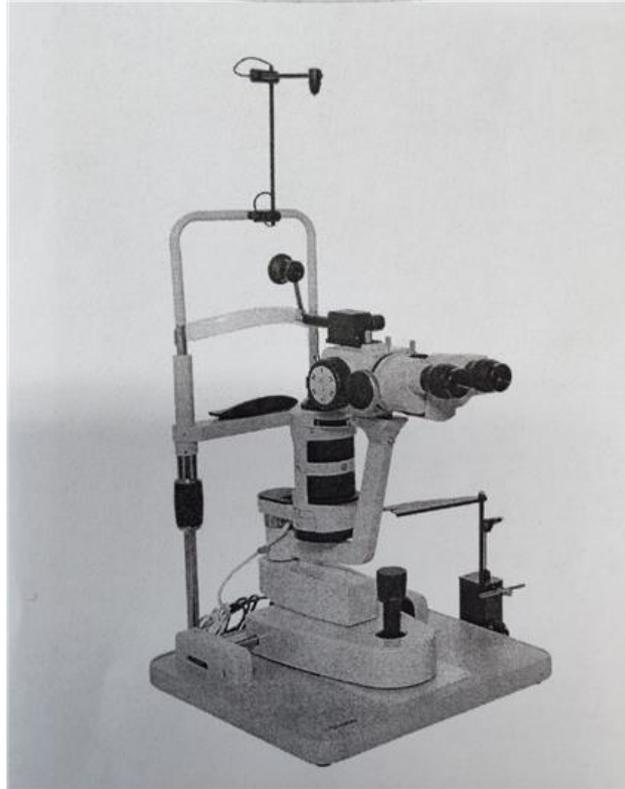


Рисунок 6 – Щелевая лампа Швабе SH.05G11-SL-P-00

Простая, но совершенная конструкция узла перемещения прибора в горизонтальной плоскости позволяет плавно и с высокой степенью точности производить наводку для наблюдения и цифрового фотографирования объекта.

## **2.2 Методы статистического анализа**

В работе использовано несколько методов статистической обработки полученных данных, в зависимости от типа распределения случайных величин и поставленной задачи исследования. Для обработки и графического представления данных использовался пакет статистического программного обеспечения MS Excel 2010 и MedCalc Version 17.9.7.

Принимая во внимание небольшую величину анализируемых выборок, для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk's W-test).

Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и доли (%). Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью четырехпольных таблиц и критерия  $\chi^2$  Пирсона. При наличии малых частот (менее 10) для данного критерия использовали поправку Йейтса на непрерывность. При частотах меньше 5 использовали точный метод Фишера. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ .

Учитывая, что в большинстве случаев распределение величин непрерывного ряда отличилось от нормального, как в случае с данными показателей лабораторных тестов, индекса резистентности исследуемых артерий почки рассчитывали медиану (Me), 95% доверительный интервал (95%CI) для медианы и интерквартильный размах (25-й и 75-й перцентили; Q1-Q3). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Критический уровень значимости различий ( $p$ ), определен как  $p < 0,05$ .

\*\*\*

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Основу методологии исследования составляют непосредственное наблюдение с фиксацией материала, статистический анализ полученных данных с применением методов доказательной медицины и логическое обобщение полученных результатов, являющиеся принципами научно-обоснованной медицинской практики.

Тема диссертации утверждена протоколом №160 заседания Этического комитета по биоэтическим проблемам медицинских исследований при ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» 19.12.2013г. и ЛЭК ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ: выписка из протокола № 4 от 18.03. 2021г

### Глава 3

## АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ИНТАКТНОЙ ПОЧКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПОЧКИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

### 3.1 Характеристика пациентов, включённых в исследование

За период с января 2015г. по декабрь 2020г. в урологическом и онкоурологическом отделениях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» было прооперировано 724 больных с диагностированным раком почки, из них 455 мужчины и 269 женщины, что составляет соответственно – 62,8 и 37,2%.

Из общего количества прооперированных пациентов, соответствовали критериям включения (установленный (клинико-инструментально) диагноз рак почки, нормальное артериальное давление, отсутствие нарушений функции почек в дооперационном периоде) 75 больных в возрасте от 39 до 74 лет. Медиана (Me) возраста пациентов определена как 58,0 (Q1-Q3: 54-61 лет).

Из них доля мужчин составила 64,0% (48 человек), женщин – 36,0% (27 человек). Антропометрические показатели расценены как – нормостенического телосложения, повышенного питания. Медиана (Me) показателя индекса массы тела (ИМТ) у мужчин составила 27,5 (95%CI 27,1-27,8), у женщин – Me (ИМТ) – 26,4 (95%CI 26,1-26,9). Наличие избыточной массы тела (предожирение) у большей части включённых в исследование пациентов, на наш взгляд, обусловлено ранней (на начальных стадиях заболевания) диагностикой, о чём косвенно говорит отсутствие метастазов и соответствие основным критериям включения в исследование, а именно – нормальным показателям артериального давления и отсутствию нарушений функции почек.

Данному контингенту пациентов выполнялось два типа хирургического вмешательства: радикальная нефрэктомия (РНЭ) и резекция опухоли в пределах здоровой ткани.

Пациенты, оперированные методом радикальной нефрэктомии (РНЭ), общим числом 43 человека были включены в основную группу I этапа, оперированные методом резекции опухоли в пределах здоровой ткани (n=32) составили группу сравнения I этапа. Сравнительная характеристика основных клинических критериев пациентов групп сравнения представлена в таблице 7. Согласно проведенному анализу, группы были сопоставимы по возрасту (p=0,1278), гендерной принадлежности (p=0,548) и локализации опухолевого процесса (p=0,1325). Размер опухоли в основной группе определен как статистически значимо больший (p<0,0001), что и определило выбор метода оперативного лечения.

Таблица 7 – Характеристика групп больных ПКР I этапа (n=75)

Клинический критерий	Основная группа 1 (n=43)		Группа сравнения 1 (n=32)		Статистические показатели	
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	p	statistic Z
Гендерная принадлежность						
мужской пол	28	65,1	20	62,5	0,5836	0,548
женский пол	15	34,9	12	37,5	0,5836	0,548
Латеральность пораженной почки						
правая почка	23	53,5	10	31,3	0,1325	1,504
левая почка	20	46,5	22	68,7	0,1325	1,504
Возраст пациентов (Me; 95%ДИ)	58 (56,6-60,0)		56 (54,9-58,1)		0,1278	1,523
Размер опухоли, см (Me; 95%ДИ для Me)	5,7 (5,6-5,8)		4,2 (4,0-4,3)		<0,0001	6,434

Анализ пациентов с учетом регистрируемой стадии заболевания показал, что в когорте исследования (n=75) пациенты с I и II стадиями заболевания составили 68%, доля пациентов с III стадией онкологического процесса определена как 32%, пациенты с IV стадией почечно-клеточного рака отсутствовали. Отдаленных метастазов до операции в группах изучаемых пациентов не имел никто, что позволило провести радикальное хирургическое лечение (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение больных по стадиям заболевания у пациентов I этапа исследования (n=75)

Стадия заболевания		Основная группа 1 (n=43)		Группа сравнения 1 (n=32)		Статистические показатели	
		абс	уд вес (%)	абс	уд вес (%)	p	statistic Z
I	pT1aN0M0	4	9,3	12	37,5	0,0224	2,284
	pT1bN0M0	8	18,6	15	46,8	0,0058	2,2762
II	pT2aN0M0	6	13,9	4	12,5	0,7949	0,260
	pT2bN0M0	1	2,4	1	3,2	0,8567	0,181
III	pT3aN0M0	23	53,4	0	0	0,0046	2,835
	pT3aN1M0	1	2,4	0	0	0,5947	0,532

Сравнительный анализ стадии онкологического процесса в группах сравнения показал, что в группу для радикальной нефрэктомии отобраны пациенты с более высокой стадией заболевания (III стадия), что имеет статистически достоверную разницу относительно группы сравнения ( $p=,0046$ ).

Таким образом, решение о выборе метода хирургического вмешательства осуществлялось с учетом стадии онкологического заболевания, объема опухоли, сопутствующей патологии и возраста. Все больные были оперированы под эндотрахеальным наркозом. В 23 случаях при выполнении операции справа использовали верхний поперечный лапаротомный доступ (полушеvron), что составило 30,7% от всех операций, слева – люмботомический ( $n=33$ ; (44,0%); 25,3% ( $n=19$ ) больных оперированы с использованием эндоскопических технологий (Таблица 9).

Таблица 9 – Выбор оперативного доступа (n=75)

Оперативный доступ	Основная группа 1 (n=43)		Группа сравнения 1 (n=32)		Статистические показатели	
	абс	уд вес (%)	абс	уд вес (%)	p	statistic Z
Верхний поперечный лапаротомный (полушеvron)	18	41,9	5	15,6	0,0136	2,467
Люмботомический	19	44,2	14	43,8	0,9742	0,0323
Лапароскопический	6	13,9	13	40,6	0,0124	2,502

При этом, верхний поперечный лапаротомный доступ (полушеvron) значимо чаще использовался в основной группе ( $p=0,0136$ ), а лапароскопический в группе сравнения ( $p=0,0124$ ).

В предоперационном периоде всем больным проводили антибиотикопрофилактику однократным внутривенным введением в разовой дозе за 30 минут до разреза препаратами ампициллин/сульбактам 1,5 г или цефтриаксон 2,0 г.

В ходе патоморфологического исследования операционного материала были получены следующие результаты: светлоклеточный вариант рака почки выявлен у 81,5% пациентов (n=61), папиллярная почечноклеточная карцинома у 12,0% (n=9), онкоцитома у 2,6% (n=2), хромофобная карцинома у 2,6% (n=2) и карцинома собирательных трубочек у 1,3% (n=1) (Рисунок 7).

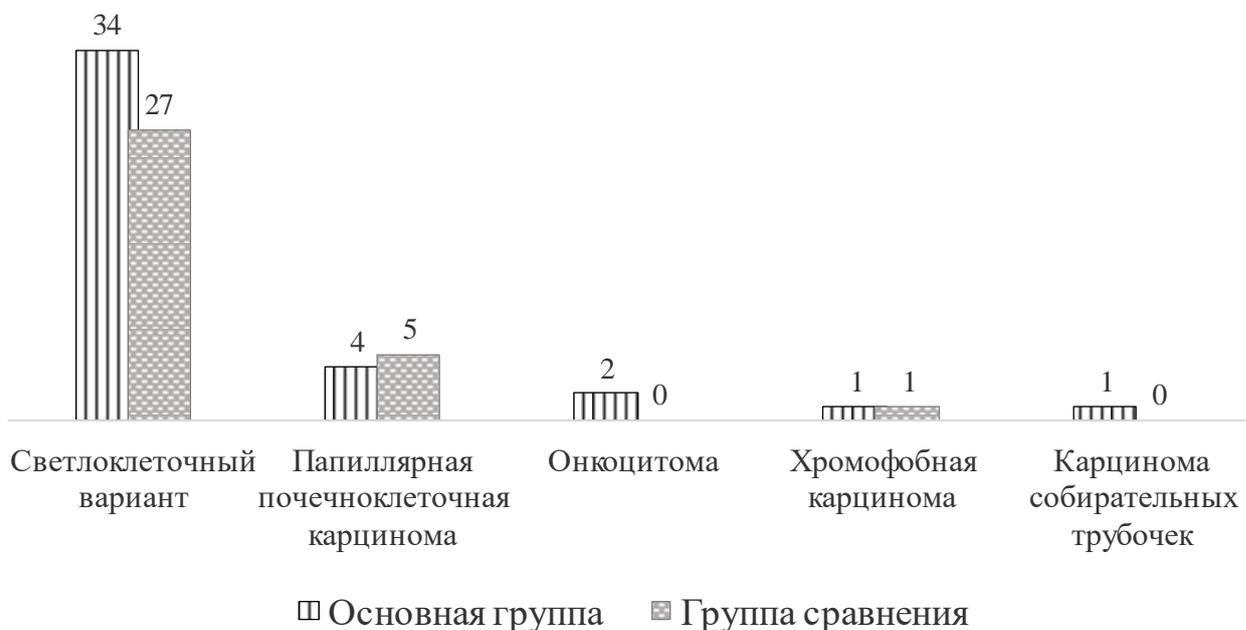


Рисунок 7 – Гистологические варианты рака почки в основной группе I и группе сравнения I (n=75)

У большинства больных как основной группы I (36 человек; 83,7%), так и группы сравнения I (25 человек; 78,1%), выявлены сопутствующие заболевания (таблица 10), из которых наиболее часто встречались заболевания пищеварительной системы у 60,4% (n=26) больных основной группы I и 71,8% (n=23) пациентов группы сравнения I; сосудистые заболевания нижних конечностей (у 9 человек; 20,9%) больных основной группы I и 18,7% (n=6) пациентов группы сравнения I; гинекологические заболевания (у 6; 13,9%) больных основной группы I и 9,3% (n=3) пациентов группы сравнения I; остеохондроз позвоночника (у 39,5% (n=17) больных основной группы I и 31,2% (n=10) пациентов группы сравнения I. Среднее число заболеваний на одного человека в основной группе I составило 1,45, во второй группе сравнения I – 1,44; количество заболеваний на одного пациента было от 0 до 3 в обеих группах.

Таблица 10 – сопутствующие заболевания у пациентов обеих групп (n=75)

Сопутствующие заболевания	Основная группа 1 (n=36)		Группа сравнения 1 (n=28)		Статистические показатели	
	абс	уд вес (%)	абс	уд вес (%)	p	statistic Z
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	10	23,3	6	18,7	0,9393	0,0762
Хронический гастрит	8	18,6	9	28,1	0,3948	0,851
Желчнокаменная болезнь (калькулезный холецистит),	5	11,6	7	21,8	0,2642	1,117
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30,0)	5	11,6	4	12,5	0,4540	0,749
Варикозная болезнь, n (%)	9	20,9	6	18,7	0,7381	0,334
Миома матки*	6	13,9	3	9,3	0,7039	0,380
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	3	6,9	1	3,1	0,3662	0,904
Распространенный остеохондроз позвоночника	17	39,5	10	31,2	0,6285	0,484
* Примечание - миома матки у пациентов женского пола с установленным диагнозом рак почки						

По сравнению с пациентами, которым выполнена резекция почки (группа сравнения I), пациенты, которым сделана РНЭ (основная группа I), имели несколько больший балл по шкале ECOG, что должно свидетельствовать о более тяжелом общем состоянии онкологического больного (Таблица 11). Однако оценка бальной шкалы не выявила статистически значимых отличий.

Таблица 11 – Симптоматика по ECOG у пациентов групп сравнения (n=75)

Баллы	Основная группа 1 (n=43)		Группа сравнения 1 (n=32)		Статистические показатели	
	абс	уд вес (%)	абс	уд вес (%)	p	statistic Z
0	33	76,7	28	87,5	0,0637	1,854
1	10	23,3	4	12,5	0,2023	1,275

По данным МСКТ правосторонний рак почки диагностирован у 33 (44,0%) больных, левосторонний - у 42 (56,0%). Расположение новообразования

отмечалось в верхнем сегменте в 32,0% (n=24), среднем – в 22,6% (n=17) и нижнем сегменте в 45,4% (n=34) (Рисунок 8).

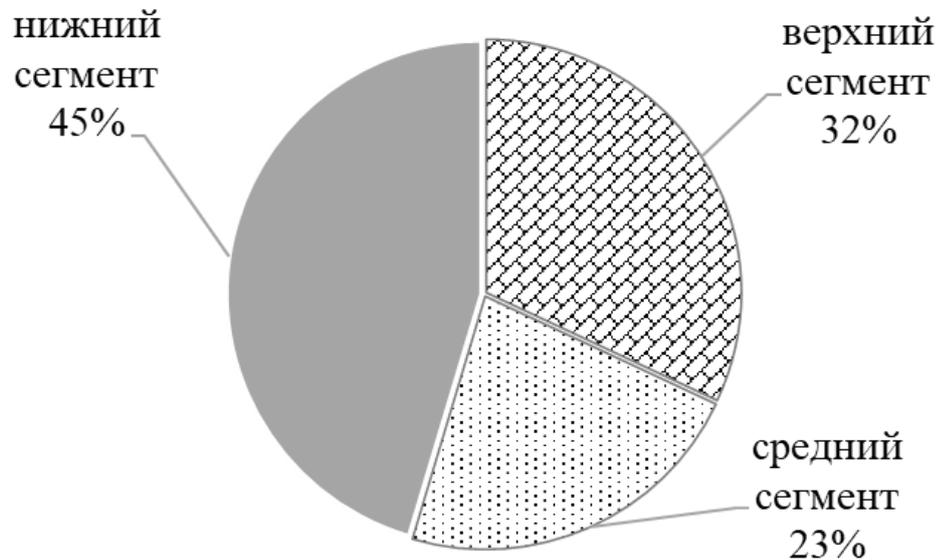


Рисунок 8 – локализация рака почки по данным мультиспиральной компьютерной томографии в группах сравнения первого этапа исследования

В 6,6% (в 5 из 75 случаев) опухоль располагалась субкапсулярно, в остальных наблюдениях - интрапаренхиматозно. Причем, интрапаренхиматозное расположение с распространением на чашечно-лоханочную систему отмечалось в 20,0% (в 15 из 75).

Результаты проведённой стратификации новообразований по данным компьютерной томографии для предоперационной оценки сложности выполнения резекции были определены по балльной нефрометрической шкале RENAL. У большинства пациентов (n = 43, 57,4%) предоперационная оценка сложности составила 6 – 7 баллов, меньше 6 баллов оценка была у 13 пациентов (17,3%), 8 и более баллов наблюдалось у 19 пациентов, что составило 25,3% в структуре сложности.

### 3.2 Исследование артериального давления

Учитывая, что величина среднего динамического давления (СДД) является важнейшим показателем гемодинамики и отражает состояние прекапиллярного русла, а также является достаточно устойчивым показателем, с целью функциональной оценки состояния сердечно-сосудистой системы нами изучены его показатели в анализируемых группах сравнения.

По данным Н.Н. Савицкого, в норме СДД в возрасте до 45 лет составляет в среднем 80 мм рт. ст., с пределами колебаний 75—92 мм рт. ст.; старше 45 лет—85-95 мм рт. ст., а в более пожилом возрасте в некоторых случаях достигает 100-110 мм рт. ст.

Согласно проведенному анализу, показатели медианы СДД в предоперационном периоде в группах сравнения были сопоставимы ( $p=0,8552$ ) (Рисунок 9). В группе сравнения на вторые сутки после оперативного вмешательства СДД повышается относительно исходного на 6,7% ( $p < 0,0001$ ), возвращаясь к 10 суткам послеоперационного периода на прежний уровень ( $p=0,0614$ ) и не превышает значений верхней границы возрастной нормы. У пациентов с радикальной нефрэктомией (основная группа) отмечается статистически значимое увеличение показателя на 12,8% ( $p < 0,0001$ ) уже на вторые сутки после оперативного лечения, при этом, показатели превышающие значения возрастной нормы сохраняются весь послеоперационный период, до 10 суток наблюдения.

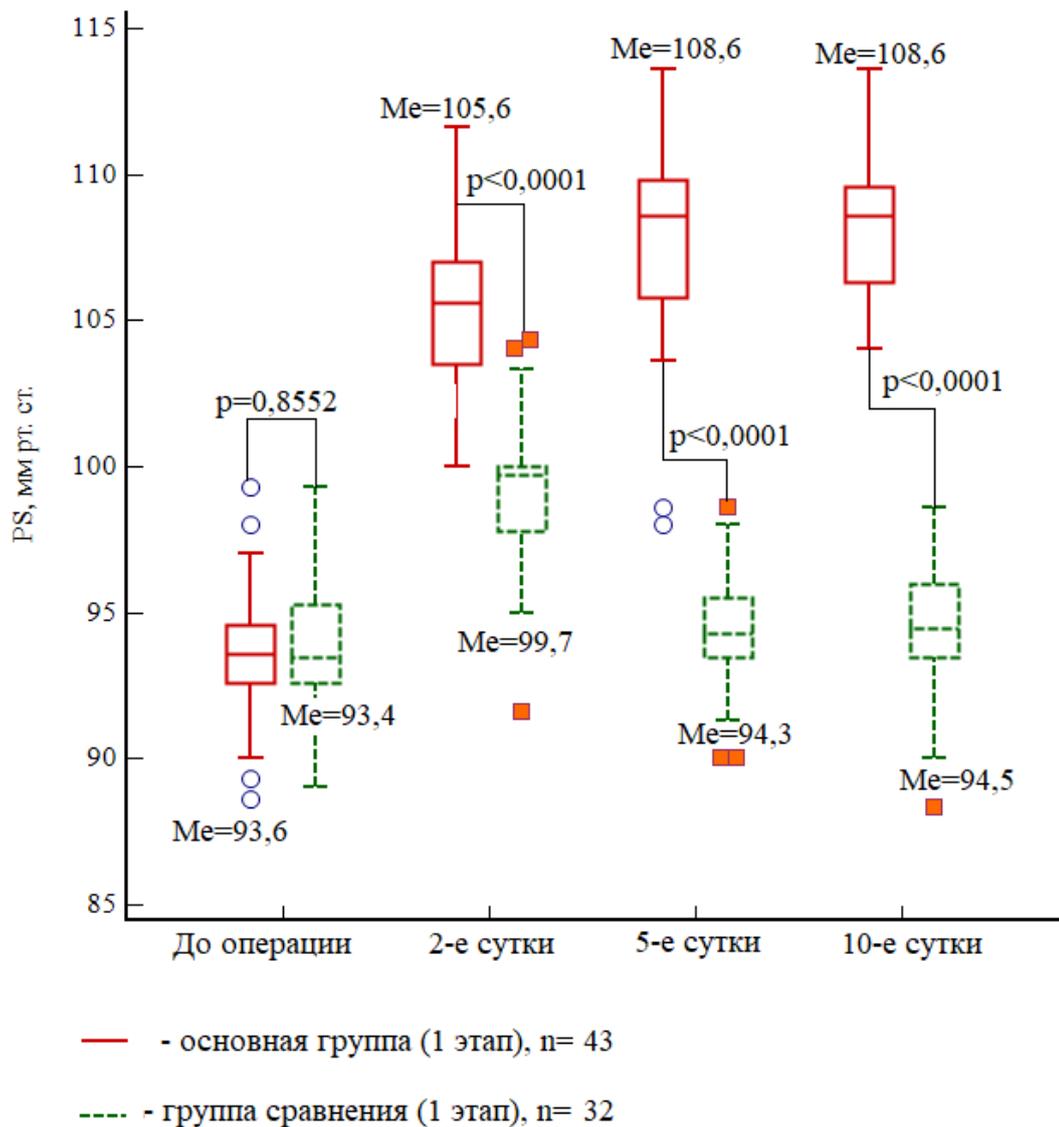


Рисунок 9 – Динамическое изменение медианы среднего динамического давления (СДД) в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

Необходимо отметить, что во все точки наблюдения послеоперационного периода СДД в основной группе определялось как более высокое относительно группы сравнения, что имело статистическую значимость ( $p < 0,0001$ ).

### 3.3 Характеристика состояния почек

При ультразвуковом исследовании, определено, что уже на 2-е сутки послеоперационного периода зафиксировано увеличение размеров единственной

оставшейся после нефрэктомии почки на 20% от исходного ( $p < 0,0001$ ). К 10 суткам послеоперационного периода размер контралатеральной единственной почки уменьшился на 4,5% относительно вторых суток. При этом ее размеры определялись как статистически значимо большие относительно дооперационного этапа (+14,5%,  $p < 0,0001$ ). В группе сравнения увеличения объема контралатеральной единственной почки во всех точках послеоперационного периода не зарегистрировано. А на 10 сутки ее объем был сопоставим с таковым до операции ( $p = 0,8925$ ) (Рисунок 10).

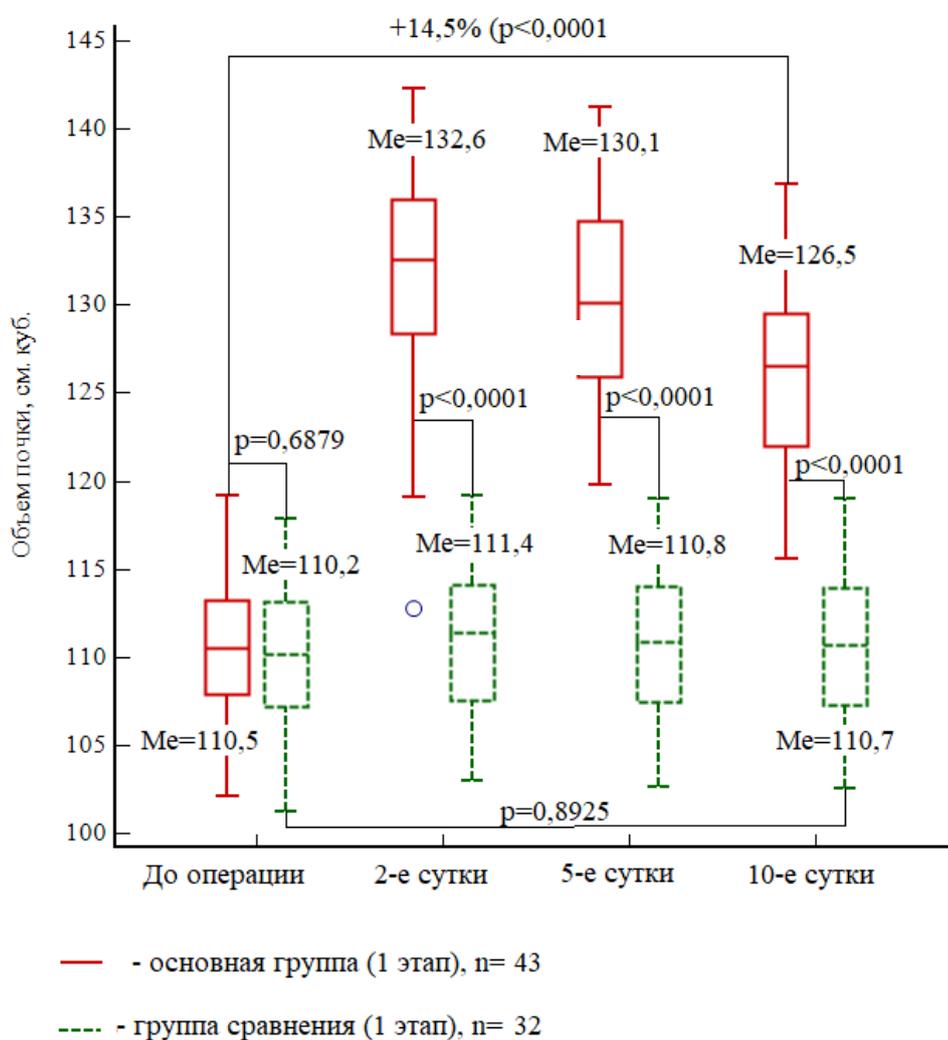


Рисунок 10 – Динамические изменения объема контралатеральной и единственной оставшейся после нефрэктомии в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

У всех пациентов, независимо от объема операции, в течение первых двух суток после операции было отмечено ухудшение функции почек, проявлявшееся достоверным повышением креатинина и, соответственно, снижением СКФ.

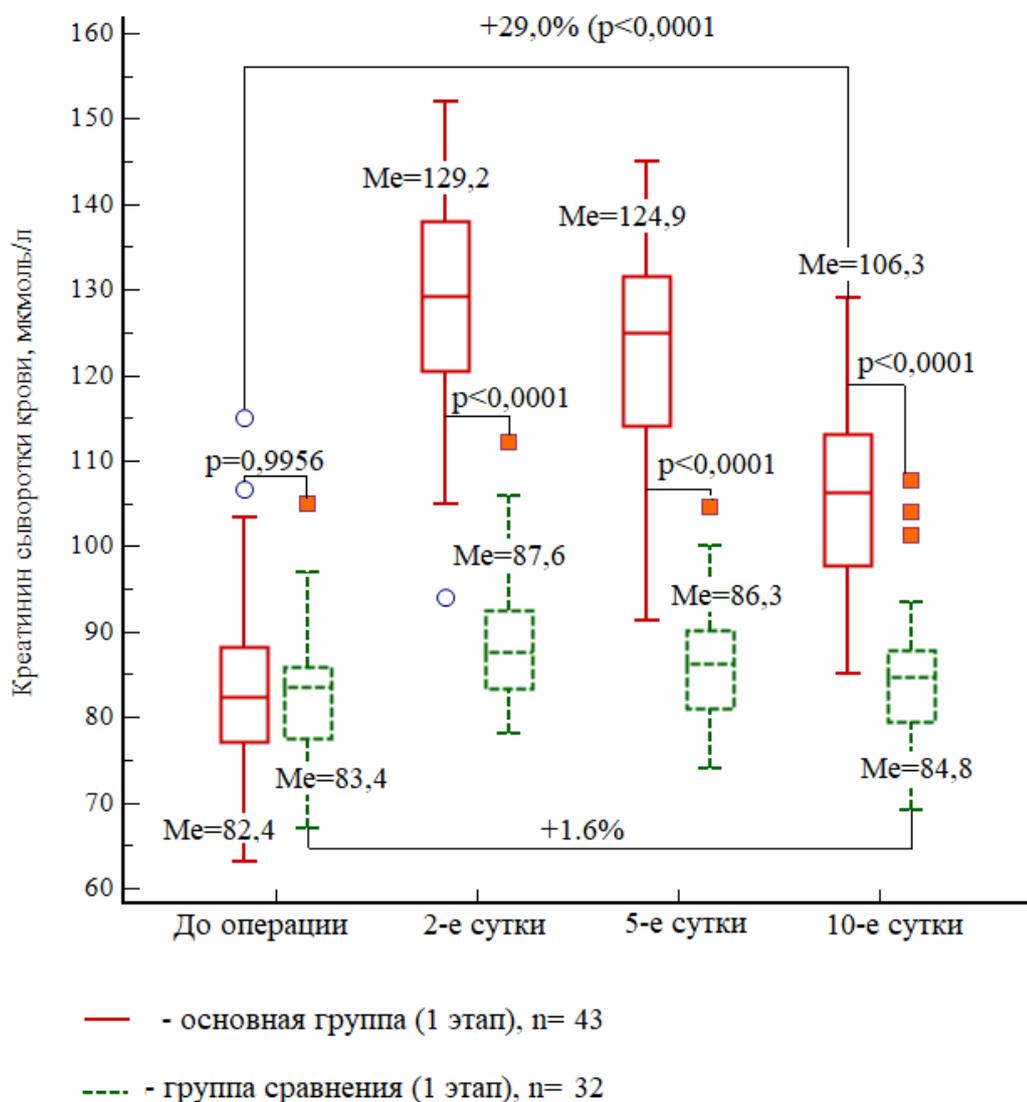


Рисунок 11 – Динамика показателя медианы уровня креатинина при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

Как представлено на рисунках 11 и 12 в обеих группах исследования исходные (дооперационные) показатели креатинина и СКФ сопоставимы. В основной группе на 2-е сутки послеоперационного периода зафиксировано повышение уровня креатинина на 56,7% ( $p<0,0001$ ) и снижение СКФ на 42,2%

( $p < 0,0001$ ), относительно дооперационного этапа. На 5-е сутки динамика представленных показателей в группах сравнения незначительна.

К 10-м суткам послеоперационного периода показатель значения креатинина в группе после радикальной нефрэктомии снизился на 17,7% ( $p = 0,0021$ ) относительно второй точки исследования, при этом так и не достигнув дооперационных показателей. Суммарный рост показателя креатинина в основной группе на 10 сутки после операции составил 29,0%.

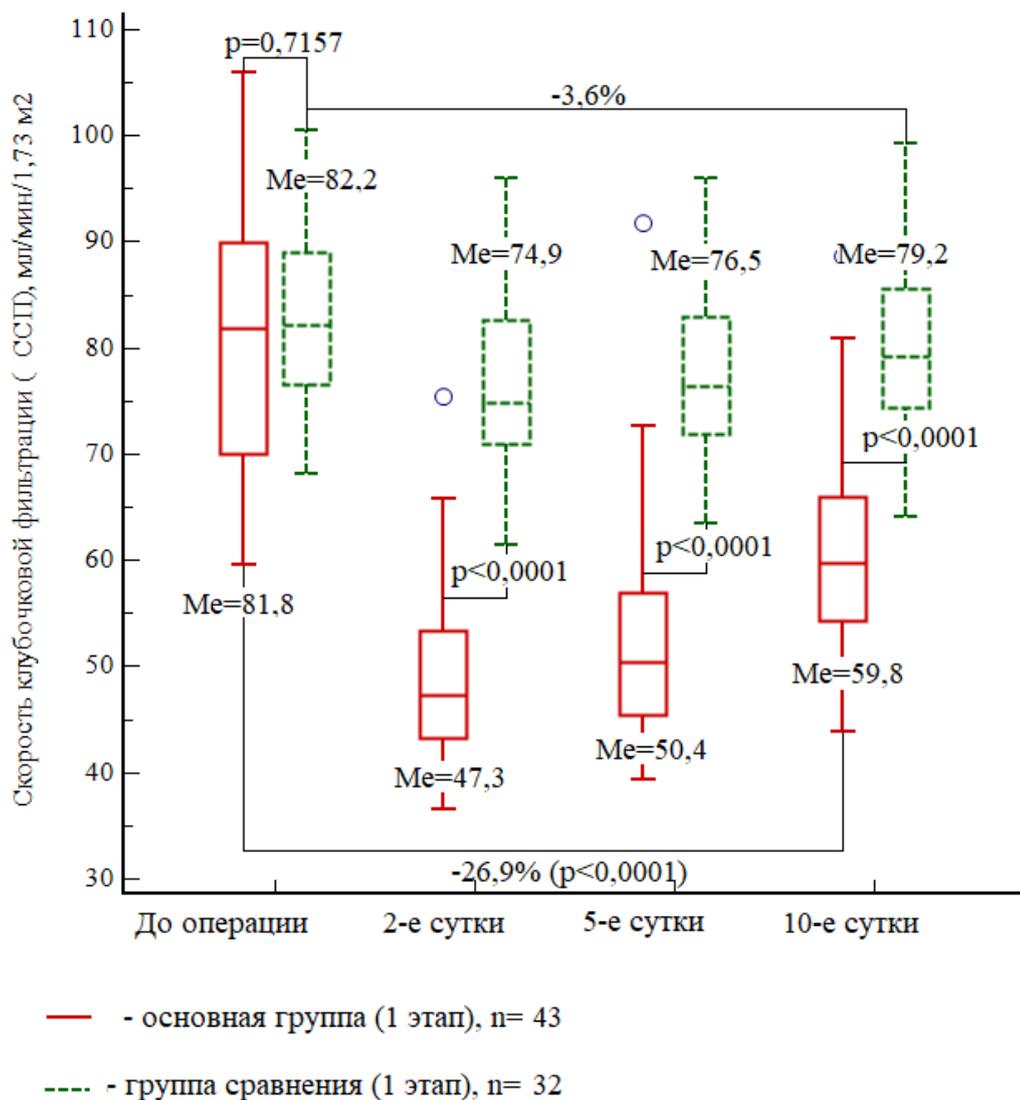


Рисунок 12 – Динамика показателя медианы скорости клубочковой фильтрации при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

СКФ в основной группе исследования к 10-м суткам послеоперационного периода снизилась на 26,9% ( $p < 0,0001$ ), при этом, как и показатель уровня креатинина, так и не достигнув исходных значений.

Анализ рассматриваемых показателей после резекции почки свидетельствует о минимальных и статистически незначимых изменениях в послеоперационном периоде до 10-х суток наблюдения. Показатель уровня креатинина увеличился на 1,6% ( $p = 0,895$ ), а СКФ снизилась на 3,6% ( $p = 0,9540$ ).

Необходимо отметить, что во всех точках послеоперационного наблюдения как показатель уровня сывороточного креатинина, так и СКФ в основной группе определены как статистически значимо большие, относительно группы сравнения I этапа исследования.

Более наглядное представление динамики анализируемых показателей в группах сравнения представлено на рисунках 13 и 14. В обеих группах максимальное снижение СКФ соответствует максимальному подъему креатинина.

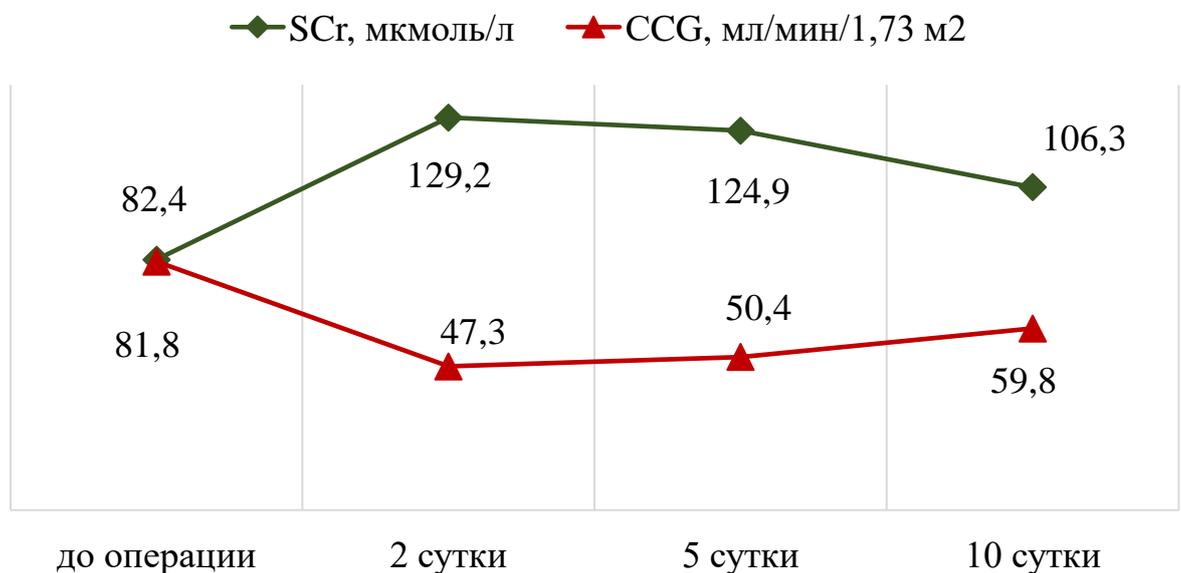


Рисунок 13 – Соотношение динамики показателей медианы креатинина (SCr) и СКФ (CCG) в послеоперационном периоде у больных основной группы 1 этапа исследования (n=43)

Однако в группе пациенток с радикальной нефрэтомией между показателями определяется сильная обратная корреляционная связь и она статистически значима ( $r_{xy} = -0,98$ ,  $p < 0,05$ ).

Как было установлено, колебания уровней креатинина и СКФ в послеоперационном периоде в группе сравнения (1) значительно менее выражены по сравнению с основной группой и при выписке сопоставимы с дооперационным уровнем. При этом, несмотря на наблюдающуюся сильную обратную корреляционную зависимость между показателями СКФ и уровнями креатинина, статистической значимости в группе сравнения (1) не выявлено ( $r_{xy} = -0,87$ ,  $p > 0,05$ ).

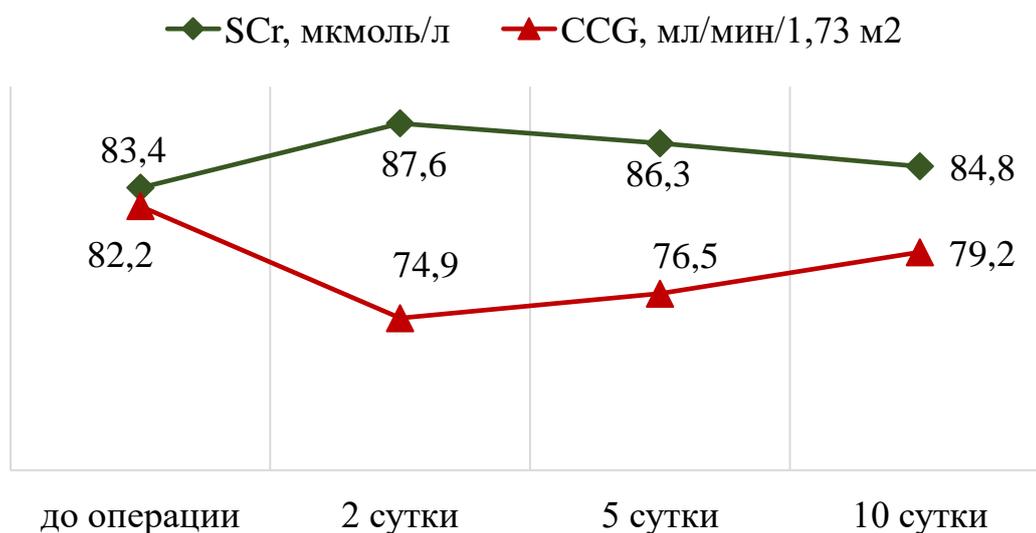


Рисунок 14 – Соотношение динамики показателей медианы креатинина (SCr) и СКФ (CCG) в послеоперационном периоде у больных группы сравнения 1 этапа исследования (n=32)

Динамика медианы индекса резистентности (ИР) в дистальном отделе почечной артерии, сегментарных и междольевых артериях основной группы и группы сравнения представлена на рисунках 15, 16, 17.

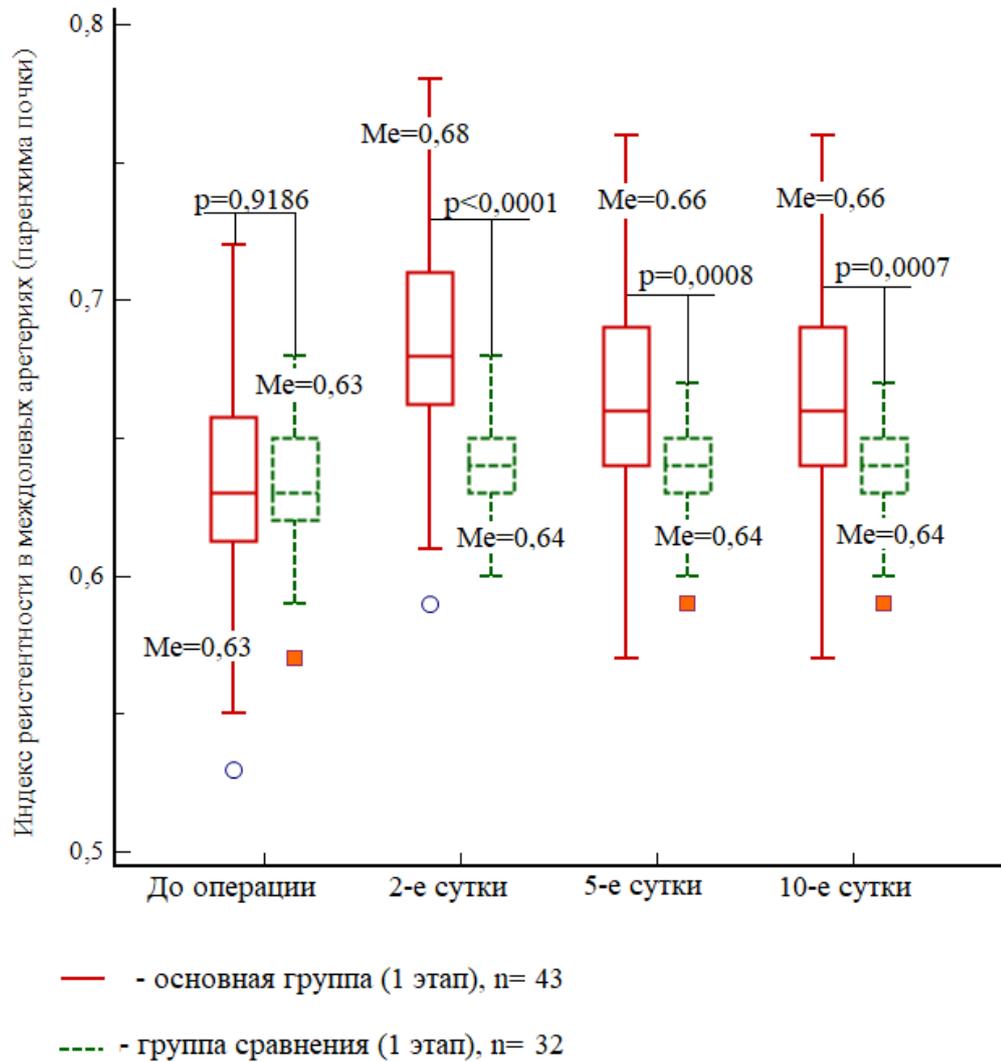


Рисунок 15 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в дистальном отделе почечной артерии при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

При доплерографии сосудов почки в основной группе (1) определено, что индекс резистентности (ИР) повышается на всех уровнях почечного кровоснабжения со 2-х суток после операции. Во всех точках исследования показатель ИР основной группы определен статистически значимо более высоким в дистальном отделе почечной артерии, в сегментарных артериях и междолевых артериях почки относительно группы с выполненной резекцией почки. Необходимо отметить, что несмотря на некоторое снижение показателя

всех исследуемых артерий к 10 суткам послеоперационного периода, его значение так и не возвращается к исходному предоперационному этапу.

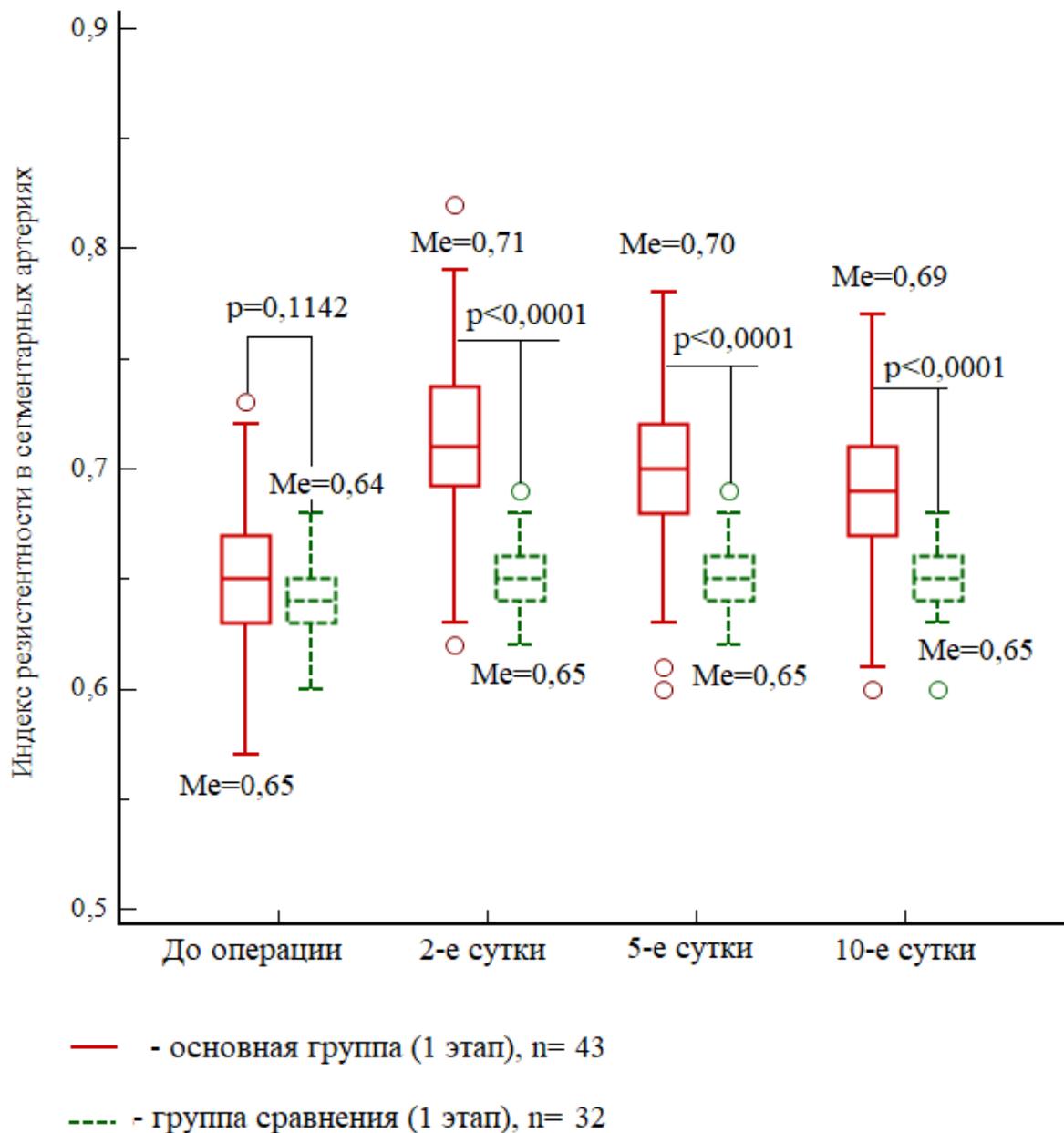


Рисунок 16 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в сегментарных артериях при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

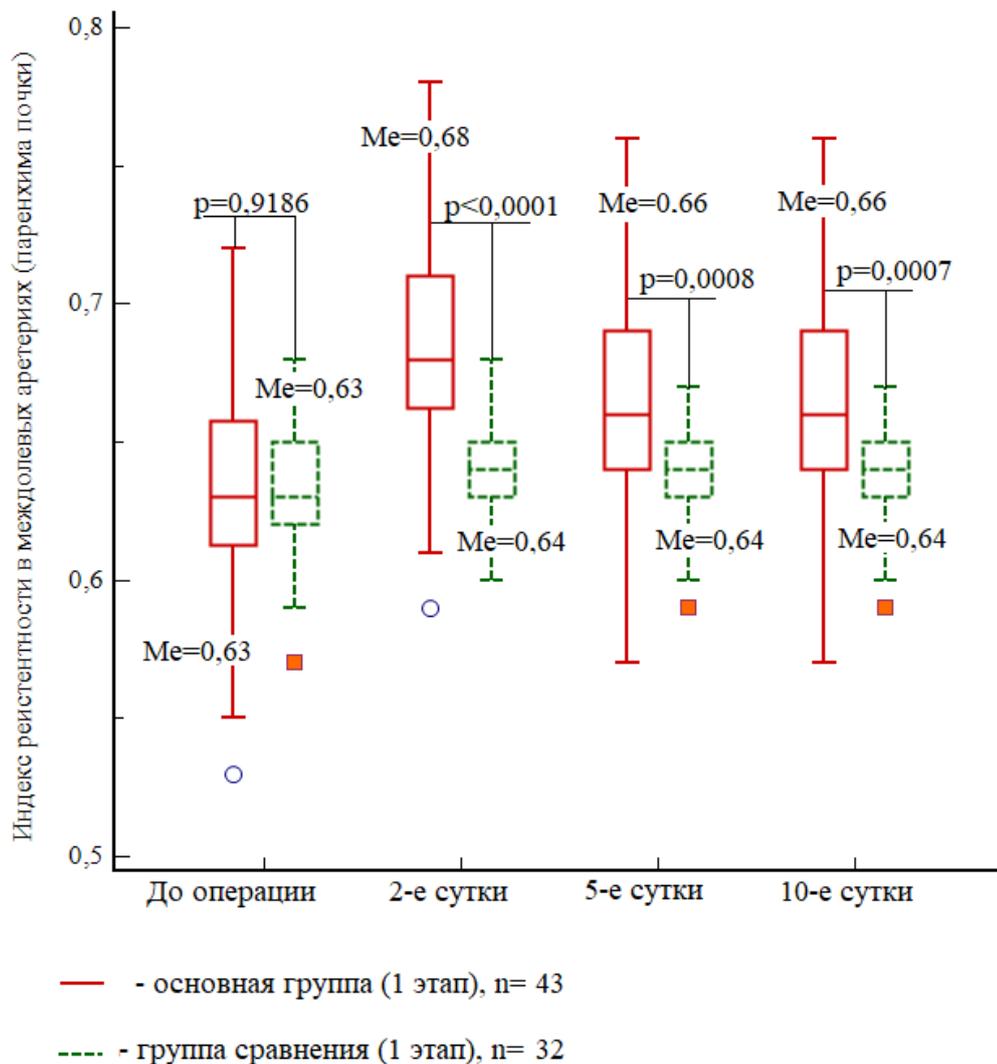


Рисунок 17 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в междольевых артериях (паренхима) при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

В группе сравнения показатель ИР на всех уровнях почечного кровоснабжения имеет незначительные, статистически незначимые колебания в анализируемых точках периоперационного периода.

Полученные данные свидетельствует о повышении тонуса микроциркуляторного русла у пациентов основной группы.

### 3.4 Исследование бульбарной конъюнктивы

Микроциркуляторное русло контролировалось сосудами бульбарной конъюнктивы. Нормальная бульбарная конъюнктура одного из пациентов до операции представлена на рисунке 18.

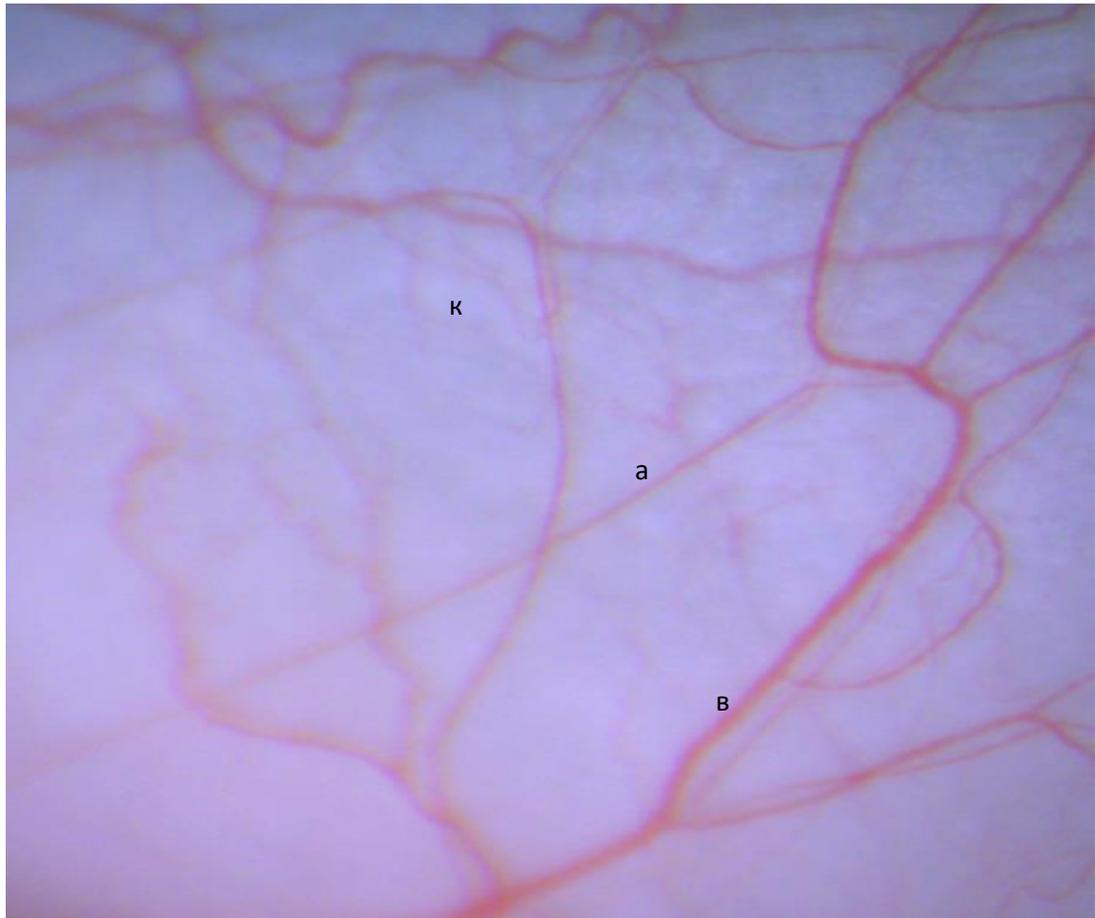


Рисунок 18 – Нормальная бульбарная конъюнктура (0 баллов),  
где: а – артериола, в – венула, к – капилляр

У пациентов обеих групп при выполнении бульбарной биомикроскопии в дооперационном периоде, используя полуколичественный метод, признаков нарушения микроциркуляции не было выявлено (0 баллов). У пациентов основной группы (1) уже на вторые сутки при выполнении бульбарной биомикроскопии визуализированы выраженные сужения артериол, вены

существенно расширены, отмечено резкое замедление веноулярного и капиллярного кровотока, отчетливая агрегация эритроцитов в капиллярах и оценено как 2 балла (Рисунок 19).

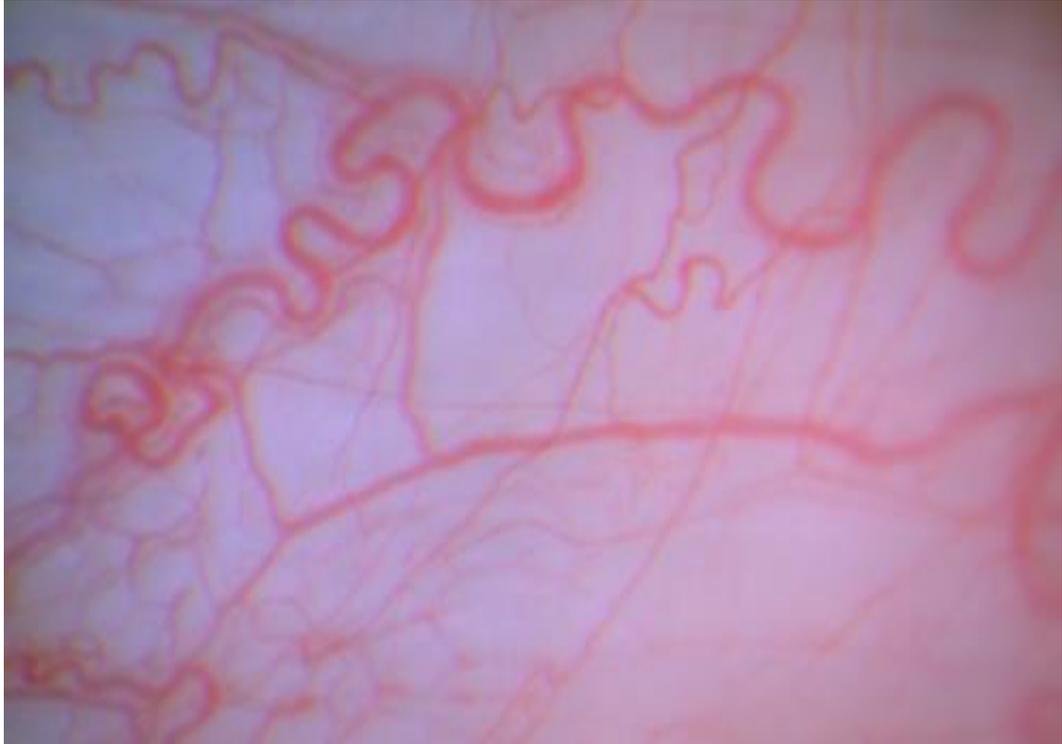


Рисунок 19 – Биомикроскопия бульбарной конъюнктивы пациента после РНЭ на 2-е сутки после операции (2 балла)

На 5-е и 10-е сутки отмечали уменьшение спазма артериол, дилатация венул, улучшение веноулярного и капиллярного кровотока, снижение агрегации эритроцитов в капиллярах и давали оценку как 1 или 2 балла. К 10 суткам послеоперационного периода только у одного пациента основной группы отмечено восстановление микроциркуляции бульбарной конъюнктивы.

У больных группы сравнения (1), выполняя бульбарную биомикроскопию на 2-е, 5-е, 10-е сутки, видимых изменений в микроциркуляторном русле не выявили (0 баллов) (Рисунок 20).

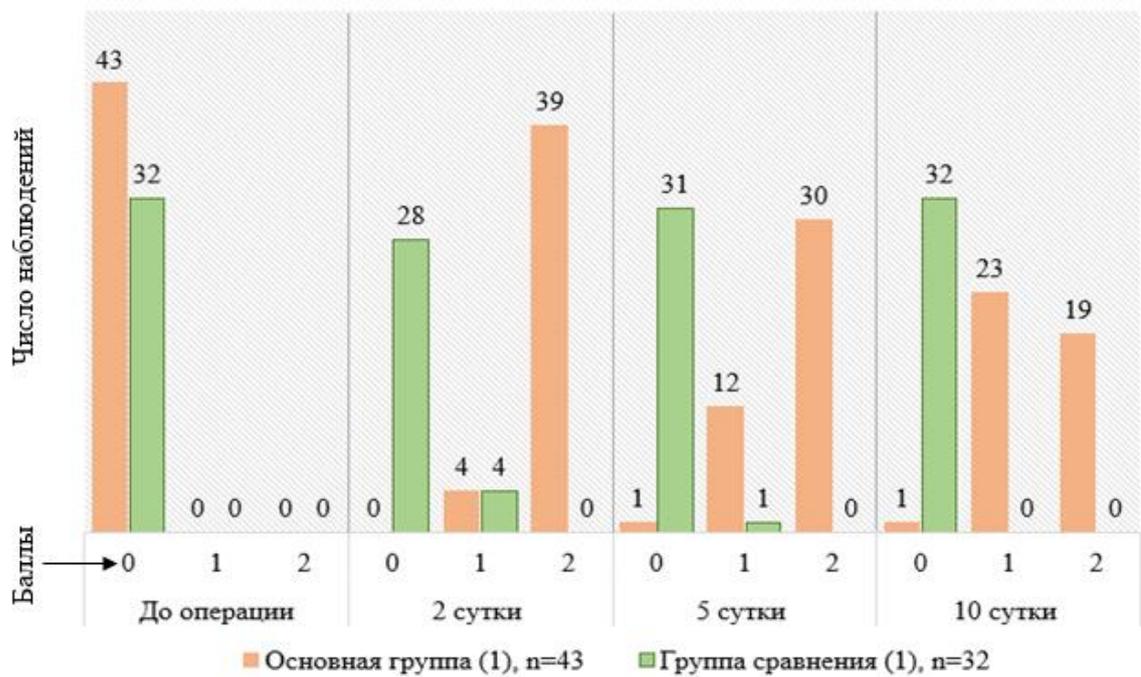


Рисунок 20 – Результаты бульбарной биомикроскопии в группах исследования по числу случаев наблюдения в контрольные точки периоперационного периода

При расчёте показателей медианы (Me) баллов биомикроскопии бульбарной конъюнктивы по шкале H-score, определено, что Me в основной группе имела динамику по точкам исследования послеоперационного периода в виде: 1,91 – 1,67 – 1,41, против 0,13 – 0,03 – 0,0 в группе сравнения, что имеет статистическую значимость во всех точках ( $p < 0,0001$ ).

Исходя из полученных данных можно утверждать, что радикальная нефрэктомия приводит к выраженным изменениям бульбарной конъюнктивы, сохраняющихся на протяжении 10 суток послеоперационного периода, чего не отмечено после оперативного лечения в объеме резекции почки.

На данном этапе нами предпринята попытка оценить взаимосвязь показателей бульбарной биомикроскопии и скорости клубочковой фильтрации у пациентов основной группы первого этапа исследования при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика сопряженности бульбарной биомикроскопии и скорости клубочковой фильтрации у пациентов после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки (коэффициент Спирмена ( $r_s$ ))

Анализируемый показатель	2 сутки	5 сутки	10 сутки
	CCG, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
Бульбарная микроскопия (баллы)	- 0,814 ( $p < 0,0001$ ) 95% CI: -0,879 – (-0,720)	- 0,736 ( $p < 0,0001$ ) 95% CI: -0,826 – (-0,610)	-0,711 ( $p < 0,0001$ ) 95% CI: -0,808 – (-0,578)

У участников эксперимента была выявлена достоверно значимая сильная обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и данными бульбарной биомикроскопии во всех точках исследования. Таким образом, можно предположить, что данные бульбарной биомикроскопии отражают функциональное состояние почки.

### Резюме

Подводя итоги первого этапа исследования, можно заключить, что радикальная нефрэктомия по поводу ПКР приводит к резкому увеличению функциональной нагрузки на контралатеральную единственную почку и сопровождается ее увеличением; нарушением функции, выражающейся в гиперкреатининемии и снижением скорости клубочковой фильтрации; а также нарушением микроциркуляции, которое характеризуется увеличением индекса резистентности на всех уровнях почечного кровоснабжения.

Системные проявления после радикальной нефрэктомии выражаются статистически значимым повышением среднего динамического артериального давления и нарушением микроциркуляции по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы, показатели которой имеют сильную обратную корреляционную связь со скоростью клубочковой фильтрации.

Представленные данные свидетельствует о формировании циркуляторного стресса, способствующего развитию системной артериальной гипертензии. Именно на возможную коррекцию представленных нарушений и был направлен второй этап нашего исследования.

## Глава 4

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКОЙ ПОСЛЕ НЕФРЭКТОМИИ ПАРНОГО ОРГАНА ПО ПОВОДУ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Во второй этап исследования были включены пациенты основной группы (1) I этапа исследования, то есть, пациенты с единственной оставшейся после нефрэктомии по поводу рака почкой, у которых на 10 сутки послеоперационного периода наблюдались повышенные цифры артериального давления.

Алгоритм диспансеризации пациентов на втором этапе заключался:

- ежедневный контроль показателей АД;
- при показателях АД, превышающих 140/90 – осмотр терапевта и назначение антигипертензивной терапии. Препаратом выбора определен периндоприл (группа ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) в титруемой дозе, начиная с 2 мг до достижения целевых значений АД;
- через 1 месяц после операции обязательно проводилось ультразвуковое исследование почек, бульбарная биомикроскопия, доплерометрия сосудов почек с определением индекса резистентности, оценка функциональной способности почек.

Все пациенты второго этапа исследования дали информированное согласие на проведение терапевтических и диагностических мероприятий.

#### **4.1 Динамика артериального давления на амбулаторном этапе у пациентов с единственной почкой**

Наблюдение за пациентами групп сравнения второго этапа показало, что СДД до назначения медикаментозной поддержки было сопоставимо ( $p=0,4222$ ) и статистически значимо больше, чем перед операцией. Контрольный осмотр пациентов через месяц после оперативного лечения показал, что в основной

группе (2) отмечается статистически значимое снижение СДД на 14,5% ( $p < 0,0001$ ), достигая показатель дооперационного периода. При этом, в группе пациентов, не получающих медикаментозной поддержки, значимой динамики СДД не отмечено ( $p = 0,956$ ) (Рисунок 21).

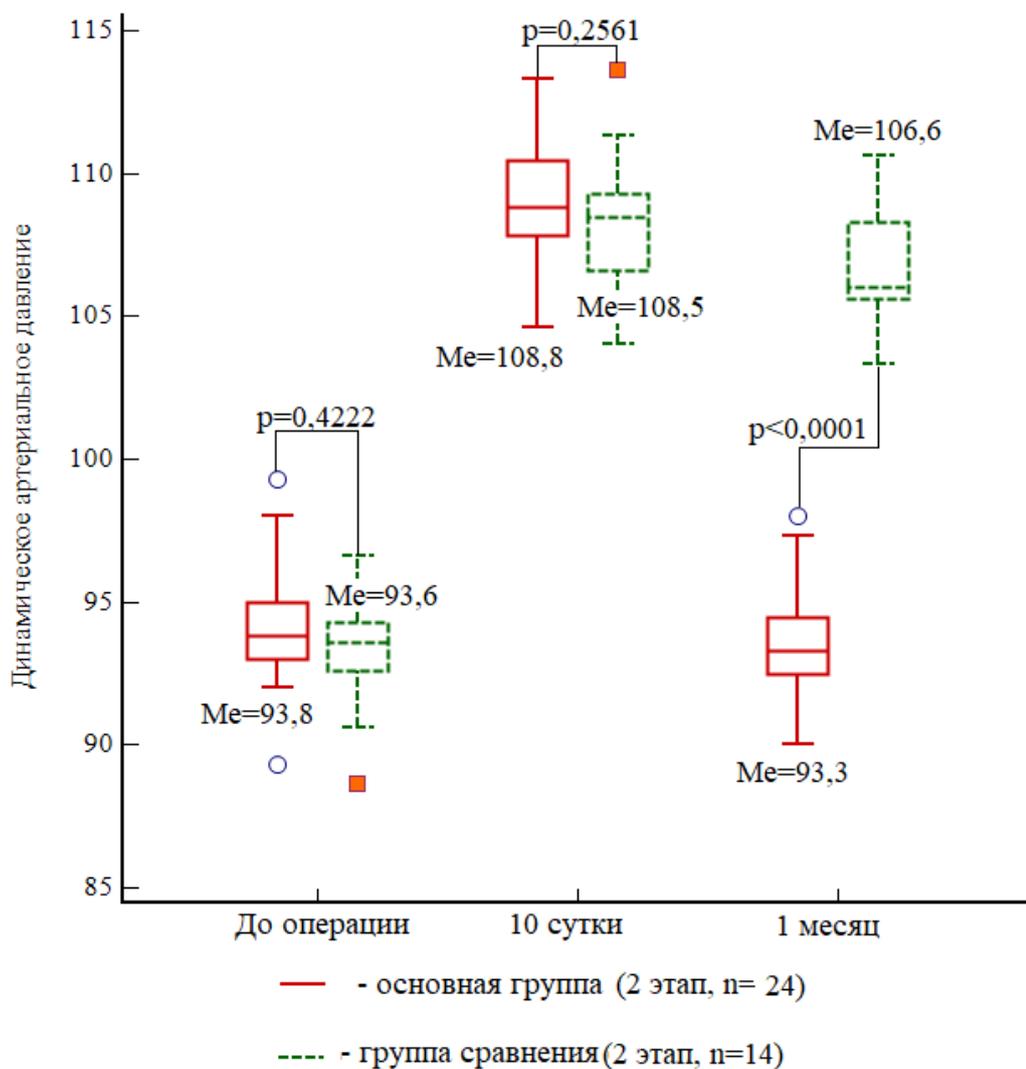


Рисунок 21 – Динамическое изменение медианы среднего динамического давления (СДД) в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

#### 4.2 Динамика изменений размеров единственной почки на амбулаторном этапе

Анализ данных, характеризующих размеры контралатеральной единственной почки после радикальной нефрэктомии показал, что к 10 суткам

послеоперационного периода отмечалось сопоставимое увеличение размеров единственной почки относительно этапа до операции: в основной группе (2) на 14,5% ( $p < 0,0001$ ) в группе сравнения (2) на 14,9% ( $p < 0,0001$ ). Применение ренопротективной терапии к окончанию первого месяца послеоперационного периода сопровождалось статистически значимым уменьшением размера единственной почки на 6,5% ( $p = 0,05$ ), чего не прослеживалось в группе сравнения, в которой размер почки относительно 10 суток послеоперационного периода уменьшился на 2,5% ( $p = 0,3346$ ), превышая ее дооперационный размер на 12,7% ( $p < 0,0001$ )

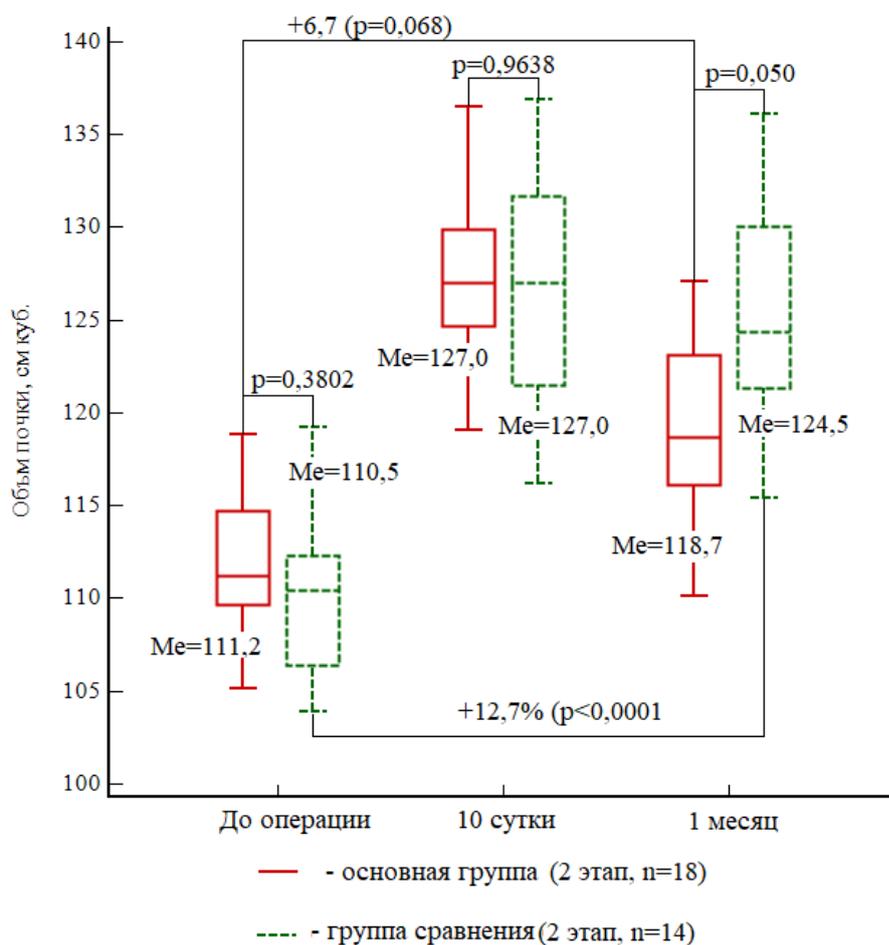


Рисунок 22 – Динамическое изменение медианы объема контралатеральной и единственной оставшейся после нефрэктомии в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

### 4.3 Динамика колебаний креатинина и СКФ у пациентов после РНЭ на амбулаторном этапе

Аналогично первому этапу исследования, функциональная активность почек оценивалась по показателям сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации. Результаты тестов представлены на рисунках 23 и 24.

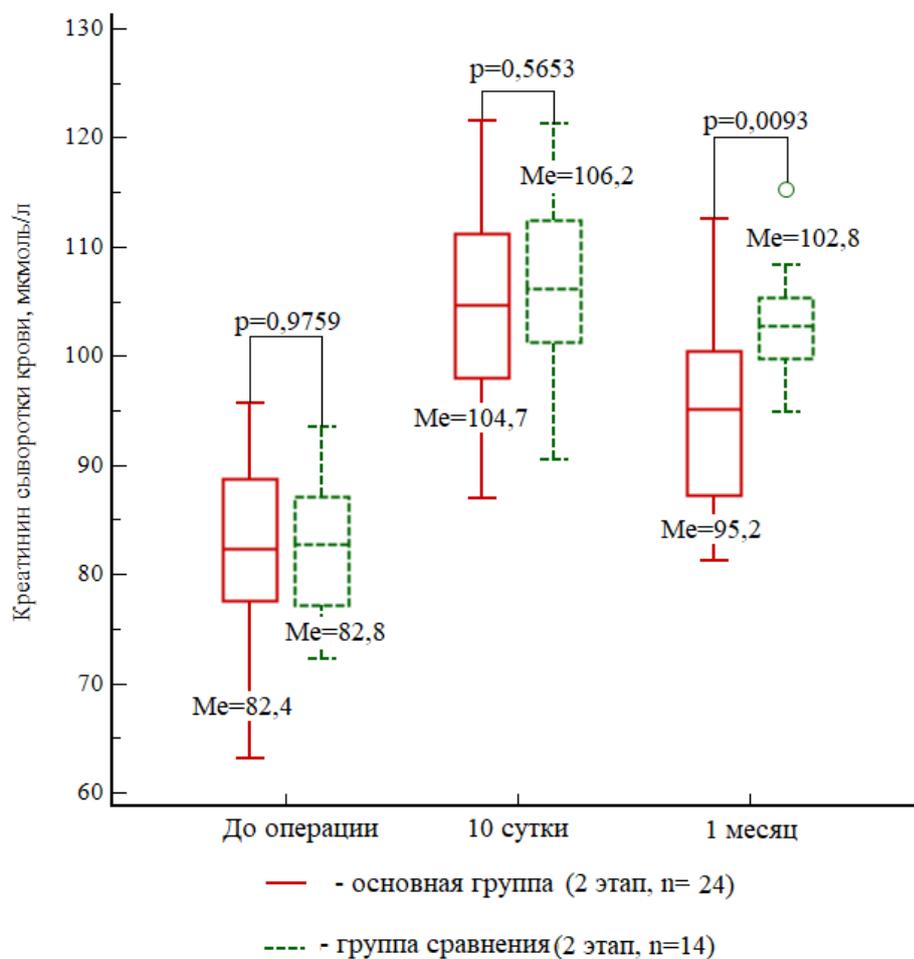


Рисунок 23 – Динамика показателя медианы уровня креатинина при динамическом наблюдении в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

Как проиллюстрировано на рисунках, показатели уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации на 10 сутки исследования были сопоставимы в группах исследования второго этапа ( $p=0,5653$  и  $p=0,0547$  соответственно).

Дальнейшее динамическое исследование показало, что на фоне проводимой терапии регистрируется статистически значимое снижение показателя уровня сывороточного креатинина на 11,5% ( $p=0,0024$ ) и повышение показателя СКФ на 12,8% ( $p=0,0031$ ).

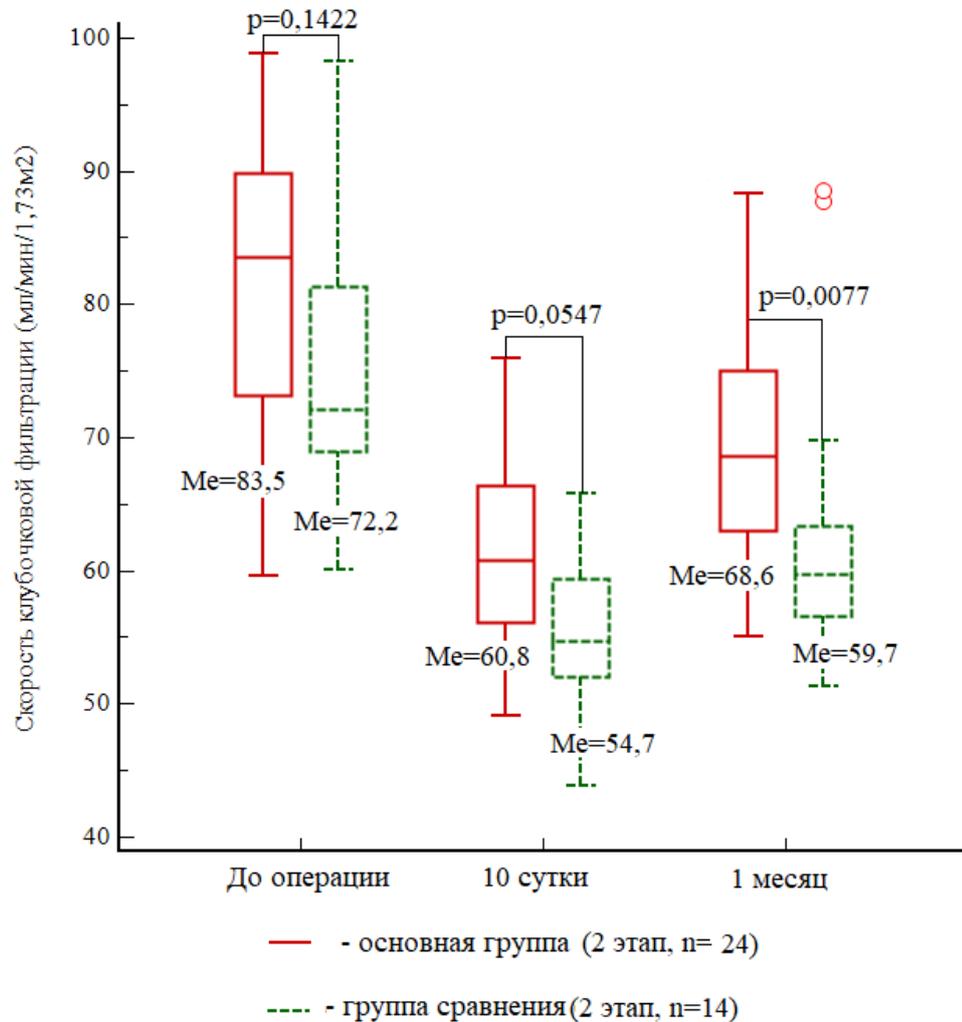


Рисунок 24 – Динамика показателя медианы скорости клубочковой фильтрации при динамическом наблюдении в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

Необходимо отметить, что анализируемые показатели через месяц после оперативного лечения в группах сравнения второго этапа имеют достоверную статистическую разницу, составляя: (Me) креатинина 95,2 против 102,8 мкмоль/литр ( $p= 0093$ ) и (Me) 68,6 против 59,7 мл/мин/1,73м<sup>3</sup> ( $p=0,0077$ ) соответственно в основной и группе сравнения.

Таким образом, исследование показало, что на фоне ранней ренопротективной терапии в течение 1 месяца у пациентов после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки происходит снижение уровня креатинина и повышение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с группой пациентов, у которых данная терапия не проводилась.

#### 4.4 Доплерография сосудов единственной почки у пациентов после РНЭ на амбулаторном этапе

Результаты доплерометрического исследования сосудов единственной почки в группах сравнения второго этапа представлены на рисунках 25, 26, 27.

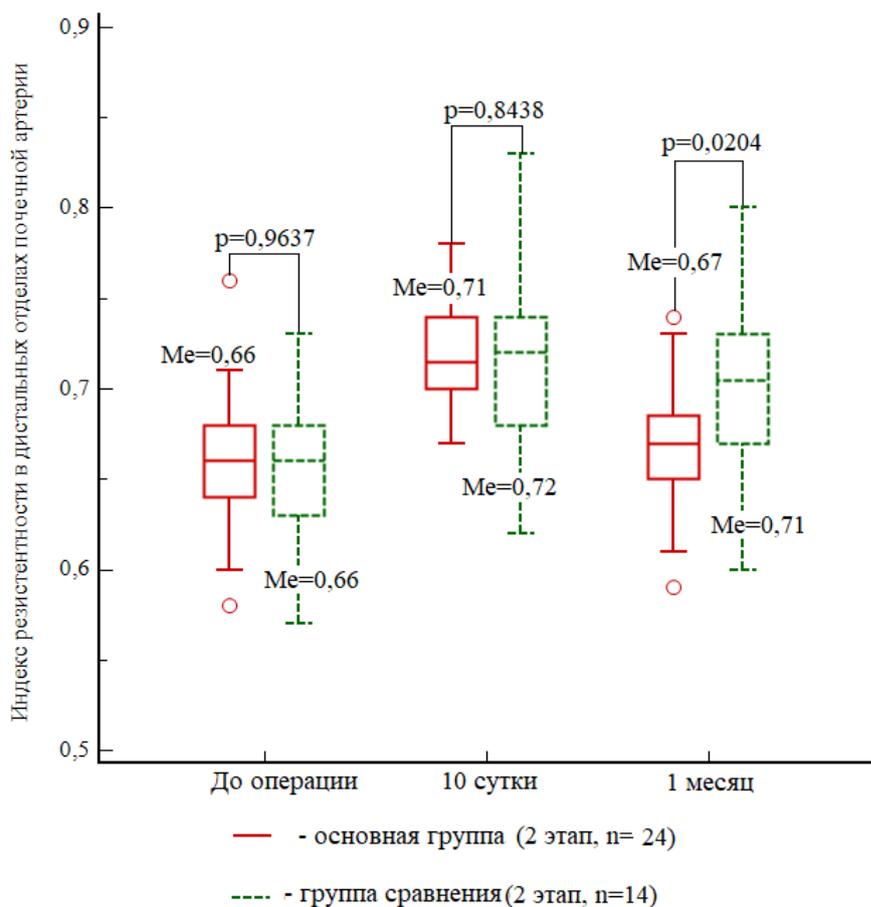


Рисунок 25 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в дистальных отделах почечных артерий при динамическом наблюдении в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

На этапе назначения медикаментозной поддержки (10 сутки) значение показателя ИР во всех исследуемых сосудах было сопоставимо, а именно: в дистальном отделе почечной артерии ( $p=0,8438$ ), в междольевых артериях (паринхимы) почки ( $p=0,4953$ ), на уровне сегментарных артерий ( $p=0,6272$ ).

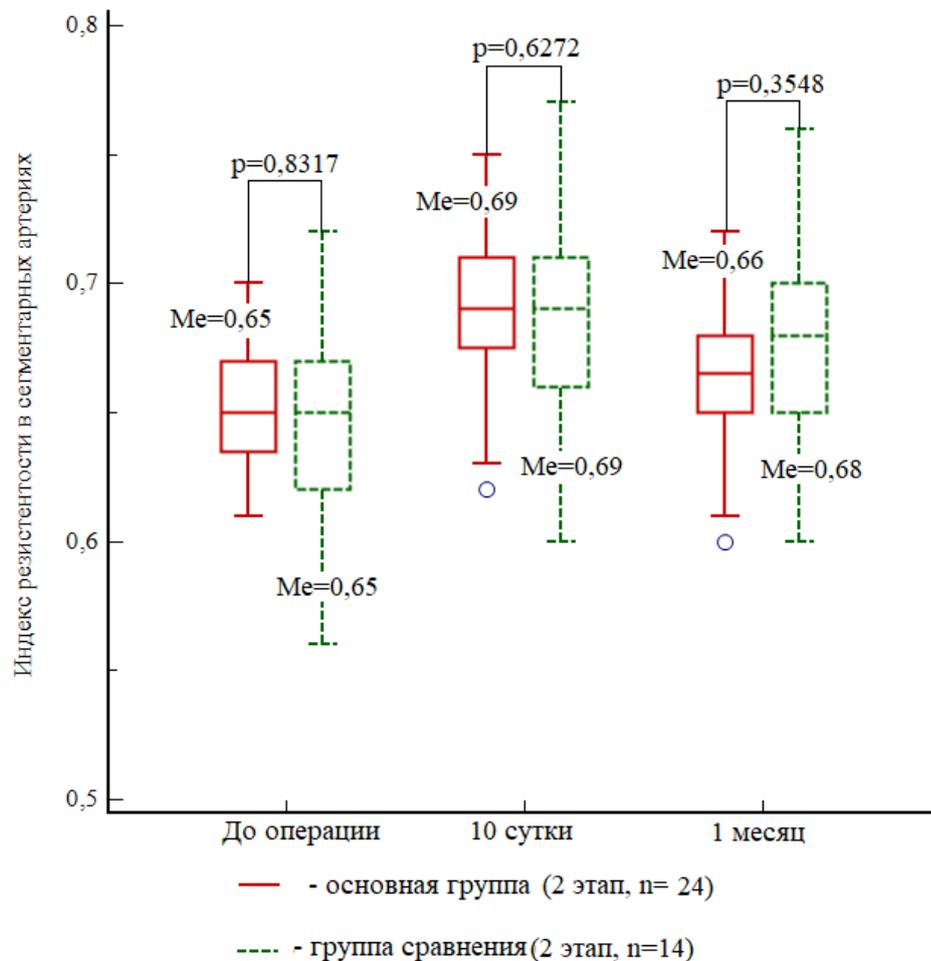


Рисунок 26 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в сегментарных артериях при динамическом наблюдении в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

В основной группе, на фоне проводимой терапии через месяц после оперативного лечения, нами отмечено снижение показателя ИР в дистальных отделах почечных артерий на 5,6% ( $p<0,0001$ ) и в сегментарных артериях на

4,3% ( $p=0,0075$ ). На уровне паренхимы почек, в междолевых артериях снижение ИР составило 3,7% ( $p=0,1728$ ), что не имело статистической значимости.

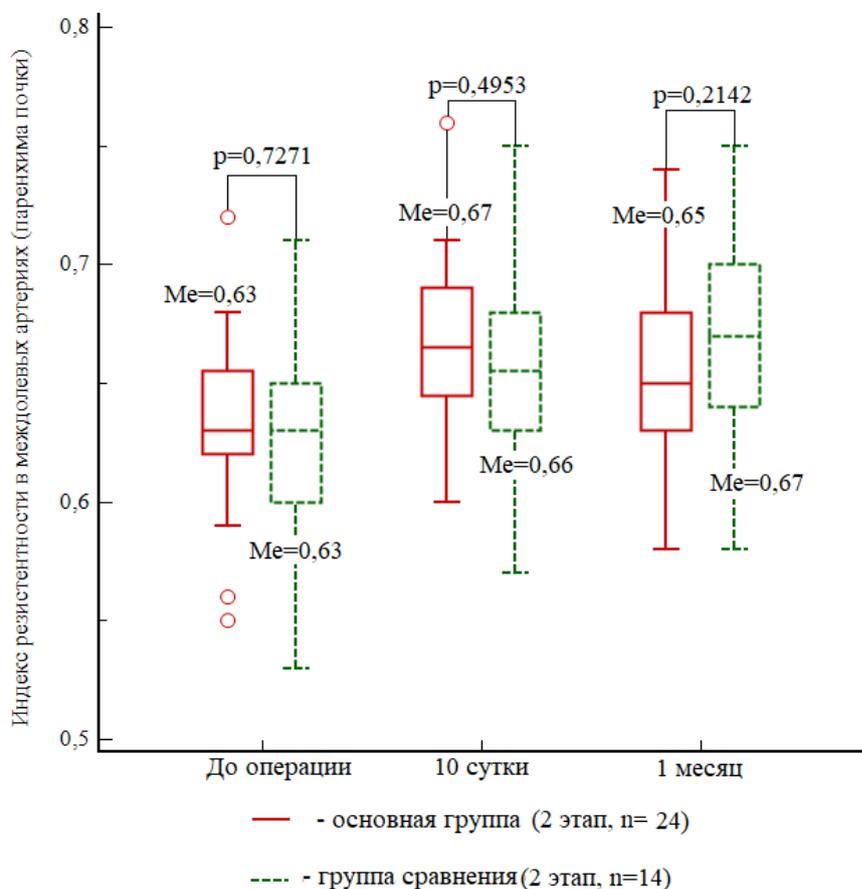


Рисунок 27 – Динамика медианы показателя «индекс резистентности» в междолевых артериях (паренхима) при динамическом наблюдении в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

В группе сравнения также отмечалось незначительное снижение показателя ИР на всех уровнях кровоснабжения почки, но статистически достоверной разницы не обнаружено.

Также необходимо отметить, что статистически значимая разница показателей почечного кровотока групп сравнения второго этапа прослежена через месяц после операции только на уровне дистальных отделов почечных артерий: ИР 0,67 в основной и ИР 0,71 в группе сравнения ( $p=0,0204$ ).

На основании представленных выше данных можно сделать вывод, что тонус сосудов микроциркуляции почки у пациентов основной группы (2) на фоне проводимой в течение 1 месяца ренопротективной терапии и у пациентов группы сравнения (2), не получавших гипотензивной терапии имеет статистически значимые различия на уровне дистального отдела почечной артерии. Начатая в ранний послеоперационный период и проводимая в течение месяца ренопротективная терапия (ингибиторы АПФ) позволила достичь снижения сосудистого тонуса на всех уровнях, причём на уровнях дистального отдела почечной артерии и сегментарных артерий данное снижение было статистически значимым. У пациентов, не получающих ренопротективной терапии, также отмечалось снижение сосудистого тонуса, однако оно было менее выраженным и статистически значимых различий выявить не удалось.

#### **4.5 Исследование бульбарной конъюнктивы на амбулаторном этапе**

При выполнении бульбарной биомикроскопии в основной группе (2) через 1 месяц ренопротективной терапии у 19 (79,1%) пациентов нарушений в системе микроциркуляции не выявили (0 баллов), у 5 (20,9%) - изменения были оценены как 1 балл. В группе сравнения (2) у 12 (85,8%) пациентов кровотоков в системе микроциркуляции оценен как 1 балл, у 1 (7,1%) отсутствовали признаки изменения кровотока в микроциркуляторном русле, также у 1 пациента изменения были оценены в 2 балла (Рисунок 28).

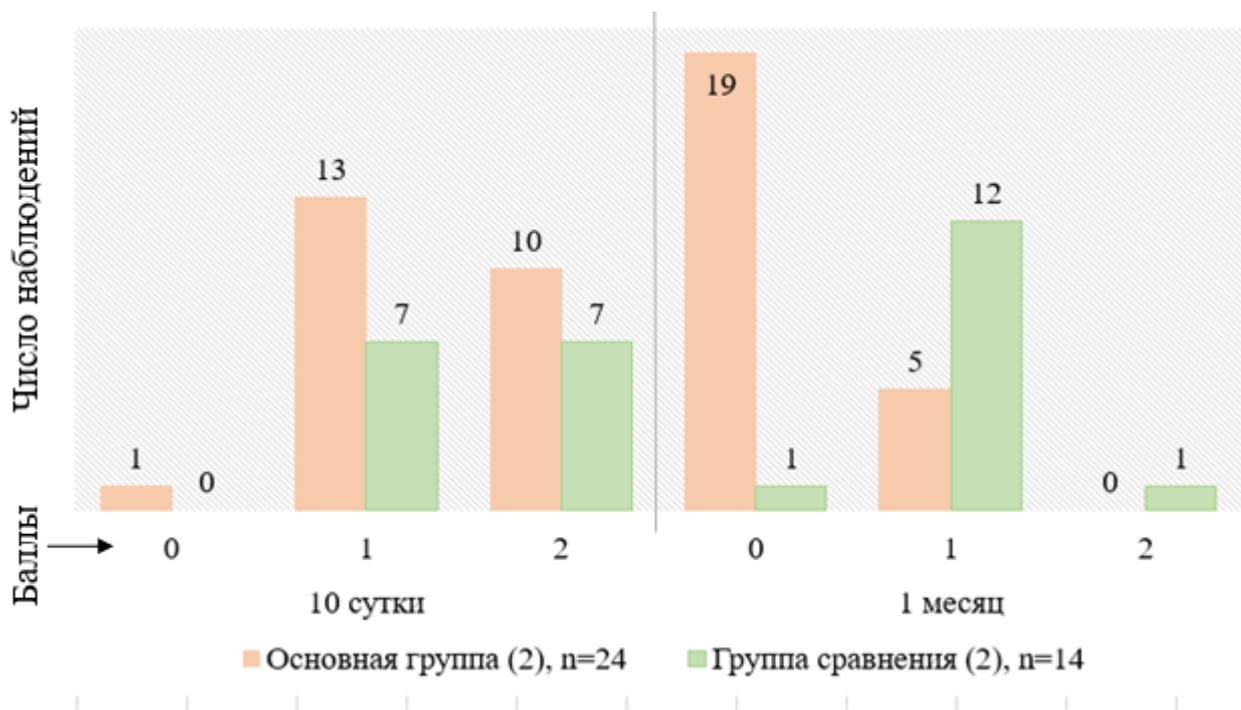


Рисунок 28 – Результаты бульбарной биомикроскопии в зависимости от проводимой ренопротективной терапии по числу случаев наблюдения в контрольные точки послеоперационного периода

При расчёте показателей медианы (Me) баллов биомикроскопии бульбарной конъюнктивы по шкале H-score, определено, что динамика (Me) баллов в основной группе (2) и группе сравнения (2) к завершению первого месяца после операции составляет: 1,38 и 0,21 ( $p < 0,0001$ ) в основной и 1,50 и 1,00 ( $p = 0,0321$ ) в группе сравнения, что имеет статистическую значимость. Однако на фоне ренопротективной терапии динамика показателя в основной группе более выражена и при конечной оценке, через месяц его значения в основной группе (2) значимо меньше относительно группы сравнения (2) ( $p < 0,0001$ )

Пример результатов бульбарной микроскопии пациента через 1 месяц ренопротективной терапии после проведения радикальной нефрэктомии представлен на рисунке 29.

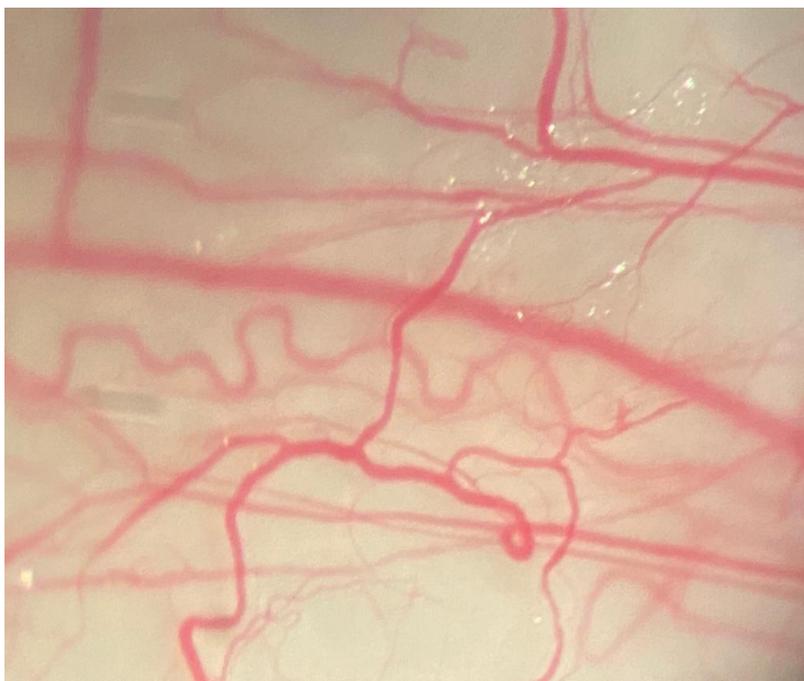


Рисунок 29 – Бульбарная конъюнктива пациента через 1 месяц ренопротективной терапии (1 балл). Восстановлен капиллярный кровоток, умеренно извитые венулы

В связи с отмеченным положительным эффектом проводимой амбулаторной терапии, в дальнейшем всем больным с единственной почкой и повышенным артериальным давлением при выписке из стационара была рекомендована ренопротективная терапия сроком на 1 месяц с рекомендациями по контролю артериального давления, УЗИ и доплерографии сосудов почки, креатинина, СКФ, бульбарной биомикроскопии амбулаторно.

С целью демонстрации эффективности протокола профилактики функциональной перегрузки контралатеральной единственной почки после нефрэктомии по поводу рака почки приводим клиническое наблюдение.

#### **Клинический случай**

Пациент Н. 40 лет поступил в урологическое отделение ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1» 28 марта 2017 года с жалобами на наличие крови в моче, тянущие боли в поясничной области слева. Из анамнеза известно, что боли беспокоят на протяжении 3-х месяцев, симптомы не нарастали, и пациент продолжал вести привычный образ жизни (ходил на работу). Отмечает

снижение массы тела на 6 кг за последний год. 28 марта отметил резкое нарушение общего состояния: усиление болевого синдрома, появление примеси крови в моче, резкой слабости. Был доставлен в отделение урологии по линии скорой медицинской помощи с предварительным диагнозом «макрогематурия».

Из анамнеза жизни известно, что длительно не обращался в медицинские учреждения, не обследовался. Около 10 лет страдает дорсопатией поясничного отдела позвоночника. При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести. Кожные покровы телесного цвета, чистые. ИМТ = 22,4 кг/м<sup>2</sup>. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Среднее динамическое давление составило 95 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Перкуторно границы сердца не расширены. Частота сердечных сокращений 90 в 1 мин. Пульс 90 в 1 мин. Дефицита пульса нет. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, слабо болезненный в левой боковой области, пальпируется слабо болезненный увеличенный нижний полюс левой почки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочевой пузырь не пальпируется. Предстательная железа не увеличена, при пальпации безболезненна, эластической консистенции. По другим органам - без особенностей. Мочеиспускание свободное, моча геморагически окрашена. Стул в норме. Шкала ECOG 1 балл. При дополнительном обследовании выявлены: повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 10 мг/л, креатинина до 110 мкмоль/л; СКФ 77 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>. При электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) отмечались умеренные метаболические изменения миокарда.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек в нижнем сегменте левой почки неоднородное образование с нечетким контуром 71 x 58 мм, без ретенционных изменений верхних мочевых путей. V правой почки составил 110,2 см<sup>3</sup>; V левой почки 132,8 см<sup>3</sup>. Индекс резистентности при доплерографии сосудов

здоровой почки составил в дистальном отделе – 0,65; в сегментарных артериях – 0,64; в междольевых артериях – 0,61.

При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием в среднем и нижнем сегментах левой почки определялось многоузловое опухолевое образование 6,8 x 5,6 см с неоднородной структурой, накапливающее контраст при болюсном усилении. Забрюшинные и внутригрудные лимфоузлы не увеличены. По системе R.E.N.A.L = 11 баллов.

Больному проведена биомикроскопия бульбарной конъюнктивы – патологических изменений не обнаружено.

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз: Новообразование левой почки cT1bN0M0. Дорсопатия поясничного отдела позвоночника. Пациент дал письменное добровольное согласие на участие в исследовании. 30 марта 2017г. больному выполнена радикальная нефрэктомия слева под эндотрахеальным наркозом, оперативный доступ – люмботомический, с проведением антибиотикопрофилактики ампициллин/сульбактам 1,5г внутривенно за 30 мин до операции. Получено гистологическое заключение - светлоклеточный рак.

Пациенту проводилась комплексная профилактика тромбоэмболических осложнений, включающая: эластическую компрессию вен нижних конечностей перед операцией, раннюю активизацию в послеоперационном периоде, подкожное введение надропарина кальция (фраксипарина - фирма-производитель “Sanofi – Synthelabo”) в дозе 0,3 мл 1 раз в день 12ч до операции и в течение всего послеоперационного периода. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение за пациентом.

Пациенту проводилось ежедневное трехкратное измерение артериального давления методом Короткова с расчетом среднего динамического АД (Pc) на протяжении всего послеоперационного периода. На 2 сутки после операции Pc составило 104,2 мм рт.ст; на 5-е сутки 107,4 мм рт.ст; на 10-е сутки 106,8 мм рт.ст.

При ультразвуковом исследовании на 2-е сутки послеоперационного периода отмечено увеличение размеров правой почки (единственной оставшейся после нефрэктомии) до 133,5 см<sup>3</sup>, на 5-е сутки до 129,2 см<sup>3</sup>. При выписке из стационара на 10-е сутки V единственной почки составил 126,3 см<sup>3</sup>.

При доплерографии сосудов единственной почки отмечалось увеличение индекса резистентности в дистальном отделе почечной артерии на 2-е сутки после операции до 0,75, на 5-е сутки до 0,73, на 10-е – 0,72. В сегментарных артериях ИР на 2-е сутки после операции составил 0,71, на 5-е – 0,70, на 10-е – 0,69. В междолевых артериях ИР по дням исследования составил 0,70, 0,69 и 0,67 соответственно.

При контроле креатинина отмечалась следующая динамика: вторые сутки после операции – 138 мкмоль/л, 5-е сутки – 129 мкмоль/л, 10-е – 119 мкмоль/л. Показатель СКФ соответственно дням исследования составил: вторые сутки после операции – 55 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 5-е сутки – 59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 10-е – 65 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

При проведении биомикроскопии бульбарной конъюнктивы на 2-е сутки после операции обнаружено сужение артериол, извитость и расширение венул, агрегация эритроцитов в капиллярах, что полуколичественным методом было оценено как 2 балла. На 5-е сутки послеоперационного периода при контрольном осмотре бульбарной конъюнктивы изменения микроциркуляции были оценены как 1 балл, на 10-е сутки - 1 балл.

Выписан с рекомендациями: контроль артериального давления, контроль УЗИ и доплерографии сосудов почки, контроль креатинина, СКФ, бульбарной микроскопии через 1 месяц амбулаторно. Назначен периндоприл 4 мг 1 раз в сутки утром на 1 месяц.

При диспансерном осмотре через 1 месяц на фоне приема ренопротективной терапии были получены следующие результаты:

- нормализация АД до 125/82 мм рт. ст. со средним динамическим АД 96 мм рт.ст.;

- сохранялось викарное увеличение по данным ультразвукового исследования почек – 121,6 см<sup>3</sup>;
- индекс резистентности в дистальном отделе почечной артерии равнялся 0,68, в сегментарных артериях – 0,67, в междолевых артериях - 0,65.
- креатинин составил 101 мкмоль/л;
- увеличение СКФ до 80 мл/мин/1.73м<sup>2</sup>;
- нарушения периферической микроциркуляции по данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы не отмечены (0 баллов).

Таким образом, на фоне ренопротективной терапии через 1 месяц после выписки нормализовалось артериальное давление, уменьшилась в объеме единственная оставшаяся почка, снизился уровень креатинина и повысилась СКФ, нормализовалась микроциркуляция.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема прогрессирования патологии единственной почки в современной урологии остается по прежнему нерешенной и поэтому чрезвычайно актуальной. Только распространенность ХПН вследствие заболеваний единственной почки среди взрослого населения составляет  $4,37 \pm 0,6$  на 100 тысяч населения при преобладающей причине удаления почки по поводу онкологического заболевания [3, 20, 27, 34, 36, 63, 65, 66, 73, 87], а заболеваемость раком почки, характеризуется неуклонным ростом и наиболее высоким темпом прироста среди злокачественных новообразований во всех регионах России [6, 30, 33, 41, 42].

Современная аппаратная диагностика позволила проводить массовый скрининг населения, что, в свою очередь, повысило выявляемость на ранней стадии заболевания и дало возможность использовать операции по сохранению функционирующей ткани оперируемого органа [2, 3, 4, 43, 44, 130], но, тем не менее, при лечении рака почки радикальная нефрэктомия продолжает оставаться методом выбора и достигает 28 % (и даже более) в общей структуре лечебной тактики [3, 4, 8, 55, 123, 146]. Учитывая высокую хирургическую активность, следует полагать, что число больных с единственной почкой будет неуклонно расти [65].

Между тем, многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что оставшаяся условно «здоровая» почка весьма подвержена различным заболеваниям, которые нередко приводят к прогрессированию хронической болезни почек и сердечно-сосудистым осложнениям [20, 27, 34, 36, 64-66, 87, 130, 146].

В диссертационной работе проведен анализ течения послеоперационного периода 724 пациентов, прооперированных по поводу рака почки. Возраст пациентов, гендерное соотношение, локализация, размеры и тяжесть течения опухолевого процесса, а также объем оперативного вмешательства в анализируемой когорте соответствовали аналогичным показателям,

представляемым в отчетах официальной статистики и данным мировой литературы [6, 41, 53], что позволяет считать выборку репрезентативной популяции относительно анализируемых параметров: динамическое артериальное давление, объем и функциональное состояние контралатеральной почки.

Объем вмешательства – радикальная нефрэктомия или резекция почки – определялись у каждого пациента индивидуально, с учетом распространенности опухолевого процесса и его стадии, а также с оценкой рисков послеоперационных осложнений, как в ближайший, так и в отдаленный периоды.

Как известно, почечную патологию часто сопровождает (а чаще, манифестирует) артериальная гипертензия, являющаяся важным фактором повреждения почки. Наличие артериальной гипертензии, наряду с возрастом старше 75 лет, полом, типом и сложностью операции играют существенную роль в развитии почечной дисфункции, повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, ухудшению показателей выживаемости у больных, оперированных по поводу рака почки [34, 81, 83, 91, 124]. Кроме того, у таких больных высок риск интраоперационной гемодинамической нестабильности, обуславливающий снижение перфузии почечной паренхимы. Все это связано с ситуацией уже существующей онкологической патологии и ее лечением [34].

Представленные постулаты нашли отражение и в нашей работе. Проведенный анализ течения послеоперационного периода, в зависимости от объема оперативного лечения показал, что у пациентов после тотальной нефрэктомии отмечается статистически значимое увеличение показателя среднего динамического давления на 12,8% ( $p < 0,0001$ ) уже на вторые сутки после оперативного лечения, при этом, показатели превышающие значения возрастной нормы сохраняются весь послеоперационный период, до 10 суток наблюдения. Для пациентов с резекцией почки данной закономерности не определено (Глава 3).

Факт повышения АД после нефрэктомии происходит, видимо, за счет компенсаторного усиления функции почки в ответ на перегрузку её работы, что подтверждается рядом работ [3, 64, 146]. При этом, длительное воздействие АД

приводит к ремоделированию ткани органа, сопровождающемуся функциональной и структурной перестройкой [34, 46, 47, 67, 77, 130].

Считается вполне допустимым развитие компенсаторного увеличения почки в качестве естественной адаптации органа в ответ на усиление нагрузки после нефрэктомии. В представленном исследовании функционально-тканевая «перегрузка» единственной почки приводит по данным ультразвукового исследования к увеличению уже на 2-е сутки в размерах органа по медиане (Me) до 132,6 см<sup>3</sup>, что составляет 20% от исходного объема почки (110,5 см<sup>3</sup>), сохраняющееся до 10-х суток настоящего исследования, при этом в группе реакции почки изменения размеров не наблюдается. Викарное увеличение может обеспечить высокую стабильность гомеостатических параметров на протяжении длительного времени. В основе этого лежат процессы управления образованием тканевой жидкости и лимфы для обеспечения лимфатического дренажа тканей и элиминации токсических метаболитов [31, 64, 130], от чего зависит поддержание метаболизма микроциркуляторного звена и трофики тканей [32].

Ухудшение функции почек было отмечено в течение первых двух суток после операции у всех пациентов и не зависело от объема операции. В обеих группах зафиксировано достоверное и сопоставимое повышение уровня креатинина и, соответственно, снижение показателя СКФ. При этом в группе пациентов с радикальной нефрэктомией представленные показатели на 10 сутки так и достигли дооперационных: уровень креатинина к 10 суткам увеличился на 29,0% ( $p < 0,0001$ ) и показатель СКФ снизился на 26,9% ( $p < 0,0001$ ). Анализ рассматриваемых показателей после резекции почки свидетельствует о минимальных и статистически незначимых изменениях в послеоперационном периоде до 10-х суток наблюдения. Показатель уровня креатинина увеличился на 1,6% ( $p = 0,895$ ), а СКФ снизился на 3,6% ( $p = 0,9540$ ). Также определено, что максимальное снижение СКФ соответствует максимальному подъему креатинина. Между данными показателями наблюдается сильная обратная статистически достоверная корреляционная связь ( $r_{xy} = -0,98$ ,  $p < 0,05$ ).

В течение короткого периода времени единственная почка претерпевает функционально-физиологическую перестройку и начинает компенсировать увеличенную нагрузку, что, в первую очередь, касается сосудов микроциркуляции. Увеличение объема плазмы региона на фоне сниженной ее экскреции, повышение почечного плазмотока и давления в почечных сосудах способствуют викарному увеличению органа.

Как следствие, отмечается усиление сосудистой проницаемости и развитие так называемого, патофизиологического «отёка» коркового вещества почки, что сопровождается значительным и достоверным увеличением индекса резистентности в дистальном отделе почечной и сегментарных артериях, а в междолевых артериях имеют лишь тенденцию к увеличению [10,49].

При доплерографии сосудов почки до оперативного вмешательства индекс резистентности на 1-м этапе в основной группе и группе сравнения статистически не различается на всех уровнях (дистальный отдел почечной артерии, сегментарные артерии и междолевые артерии (Me) - 0,66, 0,65 и 0,63 соответственно). Начиная со вторых суток, на уровнях дистального отдела почечной артерии и сегментарных артерий (Me) (0,74 и 0,71) наблюдаются статистически значимые различия, сохраняющиеся до конца госпитализации (0,72 и 0,69 соответственно). На уровне паренхимы (междолевые артерии) показатели статистически достоверных различий не имели.

После нефрэктомии в тканевом регионе единственной почки возникает компенсаторная функциональная перегрузка; формируется капилляростаз - результат отека ткани, то есть нарушения дренажной функции венозной (в результате развития флебогипертензии), лимфатической систем вышеупомянутого коллектора, а также, связанной с ними рыхлой лимфоидной и соединительной ткани (интерстиция) [28, 29, 54]. В различных исследованиях было отмечено замедление капиллярного кровотока в системе микроциркуляции, стаз форменных элементов крови (согласно показателям биомикроскопии бульбарной конъюнктивы) [45, 56, 70].

Эти изменения носят закономерный характер, а их происхождение подтверждает феномен динамической стереотипии, который был подробно описан ранее в отношении лимфатических узлов [13]. Можно предположить, что, ввиду функционального единства сосудов периферической микроциркуляции и органной, этот же феномен может быть эффективно использован в качестве маркера либо предиктора глубоких структурно-функциональных изменений на органном уровне [45, 56, 70].

При оценке состояния микроциркуляторного русла использовался метод биомикроскопии бульбарной конъюнктивы с полуколичественной (балльной) оценкой. У большинства пациентов основной группы первого этапа уже на вторые сутки при выполнении бульбарной биомикроскопии визуализированы выраженные сужения артериол, вены существенно расширены, отмечено резкое замедление веноулярного и капиллярного кровотока, отчетливая агрегация эритроцитов в капиллярах и оценено как 2 балла. Средняя оценка в баллах у пациентов основной группы составила  $1,91 \pm 0,07$ , на 5-е сутки она снизилась до  $1,67 \pm 0,08$ , и на 10-е – до  $1,41 \pm 0,07$ . Различия в показателях на 2-е и 10-е сутки статистически достоверны ( $p < 0,01$ ).

У большей части больных группы сравнения первого этапа, выполняя бульбарную биомикроскопию на 2-е, 5-е, 10-е сутки, видимых изменений в микроциркуляторном русле не выявили (0 баллов). Средний показатель на вторые сутки был  $0,13 \pm 0,03$  балла, на 10-е сутки у всех пациентов он составил 0 баллов. Данное снижение также было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ).

Статистически значимыми ( $p < 0,001$ ) оказались различия в показателях между основной группы и группы сравнения на 2-е, 5-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства.

На данном этапе нами предпринята попытка оценить взаимосвязь показателей бульбарной биомикроскопии и скорости клубочковой фильтрации у пациентов основной группы 1-го этапа исследования. У участников исследования была выявлена сильная обратная корреляционная связь ( $\rho = -1,0$ ) между скоростью клубочковой фильтрации и данными бульбарной биомикроскопии. Таким образом,

данные бульбарной биомикроскопии косвенно отражают функциональное состояние почки, судя по соответствующим изменениям скорости клубочковой фильтрации.

Таким образом, радикальная нефрэктомия при ПКР приводит к увеличению функциональной нагрузки на оставшуюся почку и сопровождается увеличением размеров органа, повышением артериального давления, увеличением уровня креатинина и снижением СКФ, увеличением индекса резистентности в дистальном отделе почечной и сегментарных артериях по данным доплерографии. В раннем послеоперационном периоде она ведет к адаптационно-патофизиологическим структурным изменениям в единственной оставшейся почке в результате повышения плазменного давления, «перезагрузки» органа, тканевой ишемии и, как минимум, циркуляторной гипоксии, сопровождающейся системной артериальной гипертензией, развитием гипертензивной нефропатии.

Манифестация гипертензивной нефропатии возникает с момента нефрэктомии, о чем свидетельствует повышение артериального давления, начавшийся процесс विकарного увеличения объема почки, снижение СКФ, нарушение микроциркуляции.

Доказано, что само по себе удаление почки (т.е. гибель одной из почек) является достоверным фактором развития ХБП, которая повышает вероятность метаболических осложнений, сосудистых заболеваний и летального исхода [20, 27, 34, 36, 64, 66, 77, 146].

Артериальная гипертензия, сопровождающая послеоперационный период, отягощает лечение больных с единственной почкой, способствуя развитию либо прогрессированию гипертензивной нефропатии с последующей функциональной перестройкой органа, формированием нефросклероза, а именно, прегломерулярного артериолосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [46, 47, 58, 77, 130].

Таким образом, нефрэктомия формирует патологический замкнутый круг, способствующий развитию и дальнейшему прогрессированию почечной и

сердечно-сосудистой недостаточности, на возможное устранение которых и был направлен второй этап исследования.

На втором этапе исследования пациенты основной группы 1-го этапа были разделены на две подгруппы для продолжения исследования, и включены в основную группу и группу сравнения II этапа. На II этапе пациентам основной группы II проводили строгий контроль артериального давления, и при АД, превышающем 140/90, начинали терапию препаратом гипотензивного ренопротективного ряда из группы ингибиторов АПФ - периндоприлом (престариум А – фирма-производитель Les Laboratoires Servier) - в титруемой дозе, начиная с 2мг [34, 86, 91, 124]. И всем пациентам обеих групп через 1 месяц после выписки на контрольном осмотре измеряли артериальное давление, выполняли ультразвуковое исследование почек, определяли индекс резистентности, креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, проводили бульбарную биомикроскопию.

У пациентов основной группы II на фоне проведения ренопротективной терапии отмечается статистически значимое снижение среднего динамического АД (Ме) до 93,3 мм рт. ст. по сравнению с данными выписки из стационара (108,8 мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ). А в группе сравнения II динамическое артериальное давление остается повышенным (Ме 105,6 мм рт. ст.).

В основной группе II при контроле через 1 месяц после выписки размеры почки составляли 118,7 см<sup>3</sup> (Ме), что достоверно меньше, чем при выписке - 127,0 см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), но выше предоперационного уровня – 111,2 см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

В группе сравнения II до операции - 110,5 см<sup>3</sup> (Ме), на 10-е сутки послеоперационного периода – 127,0 см<sup>3</sup>, через 1 месяц - 124,5 см<sup>3</sup>. Уменьшение размеров единственной почки за период после выписки до контрольного обследования статистически не значимо ( $p > 0,05$ ), при этом отмечаем, что по сравнению с дооперационным объёмом через месяц после операции увеличение объёма единственной почки продолжает оставаться достоверным ( $p < 0,0001$ ).

Средние значения объёма единственной почки в основной группе и группе сравнения практически одинаковы до операции и при выписке (на 10-е сутки), но

у пациентов, принимающих ренопротективные препараты, при обследовании через месяц, объём единственной почки достоверно меньше – 118,7 см<sup>3</sup> (Me), чем у пациентов без терапии – 124,5 см<sup>3</sup> (p=0,050).

В основной группе II наблюдалось уменьшение объема почки через 1 месяц ренопротективной терапии, но этот объем все равно был выше дооперационного.

Уровень креатинина в обеих группах исходно одинаков на дооперационном уровне и на 10-е сутки и достоверно ниже в основной группе II на фоне проводимой ренопротективной терапии через 1 месяц. При этом в основной группе II уровень креатинина через 1 месяц выше предоперационного на 13,5%, а в группе сравнения II на 19,5%. СКФ в обеих группах также исходно одинакова на дооперационном уровне и на 10-е сутки, и в основной группе II выше на 13% чем в группе сравнения II через 1 месяц наблюдения, что свидетельствует о лучшем функционировании почки у больных основной группы II.

Разница в уровнях креатинина основной группы II и группы сравнения II через 1 месяц (95,2 и 102,8) статистически достоверна (p=0,0093). Также достоверно различие показателя скорости клубочковой фильтрации (p=0,0077) в сравниваемых группах (79,3 и 72,1).

Исследование показало, что на фоне ранней ренопротективной терапии в течение 1 месяца у пациентов после радикальной нефрэктомии по поводу рака почки происходит снижение уровня креатинина и повышение скорости клубочковой фильтрации по сравнению с группой пациентов, у которых данная терапия не проводилась.

Успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания и начало этих вмешательств на более ранних, клинических стадиях, в том числе, в группах повышенного риска их развития [120, 121, 134]. Нефропротективные подходы могут существенно улучшить прогноз как лиц с риском развития дисфункции почек, так и с уже имеющейся ХБП [100, 115, 126].

При доплерографии сосудов единственной почки у пациентов основной группы II отмечается снижение ИР (Me) через 1 месяц после выписки с 0,71 до

0,67 в дистальном отделе почечной артерии; с 0,69 до 0,66 в сегментарных артериях; с 0,67 до 0,65 в междолевых артериях почки, не достигая дооперационного уровня (рисунки 24, 25, 26). При этом, индекс резистентности в основной группе II перед выпиской и через месяц после выписки имеет статистически значимые различия на уровне дистального отдела почечной артерии и на уровне сегментарных артерий. На уровне междолевых артерий (паренхимы) показатель индекса резистентности снижается, но статистически значимых различий выявить не удалось.

Индекс резистентности в группе сравнения II через 1 месяц после выписки значимых изменений не претерпевает по сравнению с 10-ми сутками после операции и остается повышенным по сравнению с дооперационным уровнем во всех отделах кровоснабжения почки. Статистически значимых различий в уровнях показателей через 10 дней и через 1 месяц – не выявлено.

Индекс резистентности является величиной, характеризующей пульсовое наполнение отдельного взятого участка сосудистого русла [10]. Некоторые авторы [95, 97] отождествляют термины «индекса резистентности» и «почечное сосудистое сопротивление», но известно, что почечная артерия относится к артериям с низким периферическим сопротивлением [10]. В то же время, появились работы, где критически рассматриваются вопросы соответствия ИР сопротивлению кровотоку [76, 141]. Экспериментально было установлено, что ИР является величиной, отражающей интеграцию артериального комплайнса, артериальной пульсационной составляющей и сопротивления дистального циркуляторного русла, в норме определяющих непрерывной антеградный диастолический кровоток по главным почечным артериям [10, 76, 141, 142].

Таким образом, начатая в ранний послеоперационный период и проводимая в течение месяца ренопротективная терапия (ингибиторы АПФ) позволила достичь снижения сосудистого тонуса на всех уровнях, причём на уровнях дистального отдела почечной артерии и сегментарных артерий данное снижение было статистически значимым. У пациентов, не получающих ренопротективной

терапии, также отмечалось снижение сосудистого тонуса, однако оно было менее выраженным и статистически значимых различий выявить не удалось.

При сравнении результатов исследования между пациентами основной группы и группы сравнения, через месяц после операции сосудистый тонус менее выражен на всех уровнях у пациентов с ренопротективным лечением, причём на уровне дистального отдела почечной артерии индекс резистентности имеет статистически достоверные различия.

При выполнении бульбарной биомикроскопии в основной группе II через 1 месяц ренопротективной терапии у 19 (79,1%) пациентов нарушений в системе микроциркуляции не выявили (0 баллов), у 5 (20,9%) - изменения были оценены как 1 балл. В группе сравнения II у 12 (85,8%) пациентов кровотоков в системе микроциркуляции оценен как 1 балл, у 1 (7,1%) отсутствовали признаки изменения кровотока в микроциркуляторном русле, и у также 1 пациента изменения были оценены в 2 балла.

Положительная динамика была отмечена в обеих группах (основной и сравнения), при этом данный эффект был более выражен в основной группе – у пациентов, принимающих ренопротективные препараты. Об этом свидетельствует появление статистически достоверных различий в показателях результатов бульбарной биомикроскопии через месяц после начала приёма ингибиторов АПФ по сравнению с группой без ренопротективной терапии, соответственно  $0,21 \pm 0,08$  и  $1,00 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ).

Практически до настоящего времени способа общей оценки состояния гомеостаза не существовало [45], но биомикроскопия бульбарной конъюнктивы позволила наблюдать внутрисосудистое движение эритроцитарных цепочек, аналогично характеризуя такое же движение в микроциркуляторном отделе сердечно-сосудистой системы всего организма, объективизируя состояние микроциркуляции, а, следовательно, и гомеостаза всего организма [45].

Результаты исследования параметров кровообращения в капиллярах бульбарной конъюнктивы полностью коррелируют с общеклиническим состоянием пациентов во всех группах наблюдения. Целенаправленные лечебно-

оздоровительные мероприятия, направленные на компенсацию болезненных нарушений в организме пациентов, улучшающие прежде всего состояние микроциркуляции, приводит к восстановлению или улучшению состояния общего гомеостаза [45]. Изменения микроциркуляторного сосудистого русла играют важную роль в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии, в практических целях, в клинике перспективным является исследования микроциркуляторного бассейна конъюнктивы глаза, отражающее изменения во всех микроциркуляторной системе организма [56].

В связи с отмеченным положительным эффектом проводимой амбулаторной терапии, в дальнейшем всем больным с единственной почкой и повышенным артериальным давлением при выписке из стационара была рекомендована ренопротективная терапия сроком на 1 месяц с рекомендациями по контролю артериального давления, УЗИ и доплерографии сосудов почки, креатинина, СКФ, бульбарной биомикроскопии.

Нефрэктомия является способом вынужденного радикального вмешательства при лечении почечно-клеточного рака. Пациенты, оставшиеся с единственной почкой после операции, требуют активного наблюдения в раннем послеоперационном периоде и включения в терапию гипотензивных препаратов с ренопротективным действием (ингибиторов АПФ), с последующим совместным диспансерным наблюдением таких больных врачом-онкологом и терапевтом. Раннее начало ренопротективной терапии позволяет уже через 1 месяц нормализовать артериальное давление, улучшить микроциркуляцию и, соответственно, функцию единственной почки у большинства больных.

Хроническая болезнь почек (ХБП), которая почти удвоилась как причина смерти во всем мире в период с 1990 по 2010 г.г. и была 18 по значимости причиной смерти в 2010 году, представляет собой всемирную проблему здравоохранения с ростом заболеваемости и распространенности, высокими затратами и мало обладающими результатами. Если профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений АГ является предметом широкого обсуждения с середины XX века, то поражение почек в течение долгого времени

рассматривалось с сугубо нефрологических позиций, но в последние десятилетия эта проблема также приобрела общемедицинский характер в связи с появлением и развитием концепции хронической болезни почек [98, 100, 111]. Помимо основного фактора риска терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН), ХБП является самым важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной смертности. Таким образом, профилактика и лечение ХБП путем выявления и лечения ее факторов риска являются критически важными [73, 121].

Использование органосохраняющих операций в тех случаях, когда это возможно, позволяет обеспечить сопоставимый с радикальной нефрэктомией онкологический результат с существенными преимуществами сохранности почечной функции, предотвращения развития или же замедления прогрессирования уже существующей ХБП и, тесно связанной с этим, кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [28]. Выбор метода и объема оперативного вмешательства должен быть индивидуальным, а стремление к сохранению почечной функции при отсутствии риска ухудшения онкологических исходов должно быть наиболее важной целью при решении вопроса о тактике ведения пациента.

## ВЫВОДЫ

1. Размеры единственной контралатеральной почки на вторые сутки после нефрэктомии по поводу плоскоклеточного рака увеличиваются по объему на 16,7% от исходного ( $p < 0,0001$ ). К 10 суткам послеоперационного периода размеры единственной почки остаются увеличенными, превышая дооперационный объем на 14,5% ( $p < 0,0001$ ). Резекция почки не приводит к увеличению размеров контралатерального органа.
2. На вторые сутки после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки отмечается ухудшение функции почек, проявлявшееся к 10 суткам достоверным повышением креатинина на 29,0% ( $p < 0,0001$ ) в плазме крови и снижением скорости клубочковой фильтрации на 26,9% ( $p < 0,0001$ ). Установлена сильная обратная статистически достоверная корреляционная связь ( $r_{xy} = -0,98$ ,  $p < 0,05$ ) между показателями.
3. На вторые после радикальной нефрэктомией отмечается статистически значимое увеличение показателя среднего динамического давления на 12,8% ( $p < 0,0001$ ) от исходного. При этом, показатели превышающие значения возрастной нормы сохраняются весь послеоперационный период, до 10 суток наблюдения.
4. По данным доплерометрического исследования артерий единственной после нефрэктомии по поводу злокачественной опухоли почки определено повышение индекса резистентности со 2-х суток после операции: в дистальном отделе почечной артерии ( $p < 0,0001$ ), в сегментарных артериях ( $p < 0,0001$ ) и междолевых артериях почки ( $p = 0,0007$ ).
5. По результатам биомикроскопии бульбарной конъюнктивы у пациентов после радикальной нефрэктомии, медиана (Me) баллов по шкале H-score, на 2, 5, 10 сутки послеоперационного периода составила: 1,91 – 1,67 – 1,41. Что статистически значимо больше аналогичных показателей в группе после резекции почки ( $p < 0,0001$ ). Выявлена достоверно значимая сильная обратная корреляционная связь между скоростью клубочковой фильтрации и данными бульбарной биомикроскопии.

6. Включение в терапию у пациентов с единственной почкой, оставшейся после удаления пораженной раком контралатеральной, гипотензивных препаратов с ренопротективным действием (ингибиторов АПФ) способствует в течение 1 месяца нормализации артериального давления, улучшению микроциркуляции и стабилизации функциональных показателей единственной почки.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В раннем послеоперационном периоде у пациентов с единственной оставшейся почкой после нефрэктомии по поводу почечно-клеточного рака рекомендовано осуществлять исследование периферического артериального давления, определять объем оставшейся почки, уровень сывороточного креатинина и микроциркуляторные нарушения бульбарной конъюнктивы.
2. Для коррекции функциональной перегрузки единственной почки следует проводить раннюю целенаправленную ренопротективную терапию гипотензивными препаратами (ингибиторы АПФ). Контроль за качеством проводимой терапии целесообразно проводить путём наблюдения за показателями периферической микроциркуляции (контроль артериального давления и биомикроскопия бульбарной конъюнктивы).
3. Материалы исследования предлагается использовать в учебно-педагогическом процессе на кафедрах урологии вузов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

МАИР – международное агентство по изучению рака

РП – резекция почки

РНЭ – радикальная нефрэктомия

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ПКР – почечно-клеточный рак

САД – систолическое артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ХБП – хроническая болезнь почек

ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТГВ – тромбоз глубоких вен

НТ – неспецифическая тромбопрофилактика

ФП – фармакологическая тромбопрофилактика

ИР – индекс резистентности

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР // Онкоурология. — 2019. — №2. — С. 15–24.
2. Александрова Л. М., Грецова Л. М., Калинина О.П. с соавт. Роль диспансеризации в выявлении рака почки в России //Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2015. — Т. 4. — №5. — С. 44-48.
3. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В. с соавт. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования // Онкоурология. — 2012. - № 3. — С. 24 - 31.
4. Алексеева Г. Н., Гурина Л. И., Мазалов Б. В. с соавт. Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки //Онкоурология. — 2015. — №1. — С. 20–25.
5. Алексеева Г. Н., Гурина Л. И. Результаты и преимущества органосохраняющего хирургического лечения больных раком почки //Медицинский альманах. — 2015. — №2 (37). — С. 42–44.
6. Алексеева Г. Н., Кику П. Ф., Юдин С. В., Щербакова Л. С. Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после хирургического лечения //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2017. — № 66. — С. 77- 82.
7. Аляев Ю. Г., Ахвледиани Н. Д., Фиев Д. Н. Возможности методов визуализации в диагностике и мониторинге опухоли почки //Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — № 2-3. — С. 96-97.
8. Аляев Ю. Г., Крапивин А. А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? //Онкоурология. — 2020. — Т. 1. — № 1. — С. 10-15.
9. Бгатова Н.П. Лимфангиогенез и структура эндотелиоцитов лимфатических сосудов при опухолевом росте // В сборнике научных трудов ГУ

НИИ Клинической и экспериментальной лимфологии: «Проблемы лимфологии» / под ред. Ю.И. Бородина, В.И. Коненкова, А.Ф. Повещенко. - Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2010. – С. 135 - 163.

10. Бегун И. В., Папкевич И. И. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек-возможности и ограничения //Нефрология. – 2009. – Т. 13. – № 4. – С. 18 - 27.

11. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2007 гг (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). Нефрология и диализ, – 2009;11(3);144-233.

12. Бондарев А. В., Ефетов С. В., Олексенко В. В. Хирургическое лечение раннего рака почки //Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 3 (3). – С. 31-36.

13. Бородин Ю.И. Лимфология в Сибири. Люди и проблемы // Бюллетень СО РАМН. – Т. 32, № 1. – 2012. – С. 107 – 116.

14. Бородин Ю.И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука // Вестн. Лимфол, – 2009. – №4. –С. 6–9.

15. Бородин Ю.И. О функциональном синергизме лимфатической, лимфоидной систем и системы рыхлой соединительной ткани // Морфологические ведомости. 2010. (3). – С.7–10.

16. Бородин Ю.И. Общие принципы санации организма воздействием на лимфатическую систему, лимфоидные органы и интерстиций // Руководство по клинической лимфологии. М., 2010. – С.13–15.

17. Бородин Ю.И., Асташов В.В., Ларионов П.М. с соавт. Кровеносные и лимфатические сосуды: ангиогенез, гистохимические маркеры эндотелия // В сборнике научных трудов ГУ НИИ Клинической и экспериментальной лимфологии: «Проблемы лимфологии» / под ред. Ю.И. Бородина, В.И. Коненкова, А.Ф. Повещенко. - Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», 2010. – С. 121 - 134.

18. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Повещенко А.Ф. Проблемы лимфологии. – Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», – 2010. – 404 с.
19. Братславский Г., Борис Р. Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидивы. Злокачественные опухоли, – 2011;1:11–20.
20. Волкова М. И., Скворцов И. Я., Климов А. В. Функциональные результаты радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки //Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №4. – С. 16 – 20.
21. Вторушин С. В., Тараканова В. О., Завьялова М. В. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака почки //Архив патологии. – 2016. – Т. 78. – №1. – С. 56-61.
22. Габдракипова А. А., Васильченко Т. С. Нефрэктомия как актуальная проблема урологии//Актуальные вопросы современной науки и практики. – 2020. – С. 249-251.
23. Герштейн Е. С, Колпаков А.В., Бежанова С.Д. Маркеры ангиогенеза в сыворотке крови больных раком почки //Вестник российских университетов. Математика. – 2017. – Т. 22. – № 2. – С. 289– 296.
24. Горбунов В.М. Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 5(97). – С.98-104.
25. Горчаков В.Н. Тканевой микрорайон и его основные компоненты // В сборнике научных трудов ГУ НИИ Клинической и экспериментальной лимфологии: «Проблемы лимфологии» / под ред. Ю.И. Бородина, В.И. Коненкова, А.Ф. Повещенко. - Новосибирск: Издательский дом «Манускрипт», – 2010. – С. 34 – 59.
26. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина. – 2010. – № 2. – С. 48 - 49.

27. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Опухоли почечной паренхимы // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. – М.: «Вердана», – 2003. – С. 51 - 75.

28. Есаян А.М., Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам // Нефрология. – 2012. - № 16 (4). –С. 94 – 99.

29. Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология, – 2019;15(4):120–5.

30. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)/под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.:МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.

31. Иванов А. П., Тюзиков И. А. Нефрэктомия в современных условиях: причины и дальнейшая судьба больных с единственной почкой //Фундаментальные исследования. – 2011. – №7. - С. 64-66.

32. Иосифов Г.М. Лимфатическая система человека // Изв. Том. ун-та. – 1914. IX. -180 с.

33. Каприн А.Д., Аполихин А.В., Сивков Т.В., Солнцева В.А., Комарова А.П. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002 – 2014 по данным официальной статистики // НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина / филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - Москва, 2016. – С. 4 – 13.

34. Кит О. И., Абоян И. А., Осокин Р.А. Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы //Уральский медицинский журнал. – 2018. – №3. – С. 42-46.

35. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки //Онкоурология. – 2015. – №3. – С. 34 – 39.

36. Коган М. И., Пасечник Д. Г., Гусев А. А. Патоморфологические признаки развития и прогрессии хронической болезни почек у больных после

радикальной нефрэктомии по поводу рака почки // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – №2. – С. 189 – 192.

37. Лоран О.Б. Онкология сегодня: проблемы и достижения // Медицинский вестник. – 2007. - № 13. – С. 7-8.

38. Лоран О. Б., Серегин А. В., Шустецкий Н. А. Технические особенности при выполнении органосохраняющих операций по поводу рака почки // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8. – №2. – С. 197-201.

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

40. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака почки // Онкоурология, – 2008.– № 31. – С. 21 – 24.

41. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году // Онкоурология, – 2018. – №4.– С. 48–52.

42. Матвеев Б.П. Опухоли почечной паренхимы // Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М.: АБВ-пресс, 2011. - С.11-225

43. Минько Б. А., Евтушенко Е. В., Прохоров Д. Г. Ультразвуковые исследования в диагностике и лечении рака почки // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – №. 5. – С. 607-611.

44. Мосоян М. С., Аль-Шукри С. Х., Есаян А. М. 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. НИ Пирогова. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. 43–47.

45. Назаренко Г. Б., Хейло Т. С. Контроль качества терапевтической помощи с использованием капилляроскопии бульбарной конъюнктивы // Инноватика и экспертиза: научные труды. – 2019. – № 2. – С. 189–194.

46. Осокин Р.А., Абоян И. А., Комарова Е.Ф. Тканевой синтез некоторых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у гипертензивных больных локализованным раком почки // Онкоурология. – 2020. – №1. – С. 27–33.

47. Осокин Р. А., Кит О. И., Комарова Е. Ф. Влияние артериальной гипертензии у больных локализованным раком почки на опухолевую и системную экспрессию компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы //Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – №3-S1. – С. 158-159.

48. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Резникова К.У. Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз // Лечебное дело. – 2011. - №3. – С.41-49.

49. Папкевич И. И., Бегун И. В. Гемодинамическое обеспечение единственной почки у детей с нефробластомой //Ультразвуковая диагностика. – 2000. – Т. 2. – С. 79-84.

50. Петров С.Б., Новиков Р.В. Основные принципы операций по поводу рака почки // Практическая онкология. - Т.6, N 3. – СПб.: Военно-медицинская академия, 2005. [Электронный ресурс: 2005156; ©УДК 616.61006.6089].

51. Писарева Л. Ф., Бояркина А. П., Одинцова И. Н. Эпидемиология рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока (1994-2008) //Урология. – 2013. – №3. – С. 52-56.

52. Попков В. М., Никольский Ю. Е., Чехонацкая М. Л. Лучевые методы диагностики рака почки //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – №3. - С. 834 - 841.

53. Попов С. В., Гусейнов Р. Г., Борисенков М. Б. Сравнительная оценка выживаемости пациентов с раком почки после эндовидеохирургической радикальной нефрэктомии и резекции почки //Онкоурология. – 2013. – №2. - С. 21 - 25.

54. Поселюгина О.Б. Современные представления о раке почки. - Тверь, 2019 [Электронный ресурс].

55. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных, применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: «Медиа Сфера», 2002. - 312с.

56. Сафонова Т. Н., Луцевич Е. Э., Кинтюхина Н. П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях //Вестник офтальмологии. – 2016. – Т. 132. – № 2. – С. 90-95.

57. Савченко А. А., Борисов А. Г., Кудрявцев И. В. Особенности фенотипа дендритных клеток, дифференцированных из моноцитов крови, у больных раком почки // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 215 – 226.

58. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Бодур – Ооржак А.Ш. и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы // Тер. Архив. – 2005. - № 6. - С. 20 – 27.

59. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. - № 9 (3). – С. 7 - 15.

60. Теплов А. А., Русаков И. Г., Смирнова С. В. Органосохраняющее лечение больных раком почки // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 4-10.

61. Титяев И.И. Роль артериальной гипертензии в прогрессировании хронических нефропатий и хирургической коррекции хронической почечной недостаточности // дис. ... док. мед. наук: 14.00.16; 14.00.27. – Новосибирск. – 2000. – 275 с.

62. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности. Отсчет по данным Российского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. Нефрология и диализ, – 2017;19 (4,приложение):1-95

63. Тюзиков И. А., Иванов А. П. Новые патогенетические механизмы заболеваний единственной почки // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 2. – № 11. – С. 366-368.

64. Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Кит О. И. Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – № 6. – С. 38-47.

65. Фролова В. Е. Факторы риска хронической почечной недостаточности после нефрэктомии у больных односторонним раком почки // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 5. – С. 27-28.

66. Фролова В. Е., Максимов А. Ю., Демидова А. А. Прогнозирование хронической почечной недостаточности после нефрэктомии у больных раком почки //Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – С. 9-10.

67. Ховари Л.Ф., Шаназаров Н.А. Диагностика рака почки: современные тенденции // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 256 - 261.

68. Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций [Текст] / И.Е. Чазова // Терапевтический архив. – 2018. –Т. 90, № 9. –С. 4–7. DOI: 10.26442/terarkh20189094-7

69. Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В. Размер опухолевого узла и гистологическое строение перитуморозной зоны рака почки //Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 1. – № 7. – С. 188-193.

70. Черток В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К. Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 3 (81). - С. 57-61.

71. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] // Russ. J. Cardiol. –2014. –Vol. 1(105). –P. 7–94.

72. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [Text] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

73. Alizadeh S, Esmaeili H, Alizadeh M et al. Metabolic phenotypes of obese, overweight, and normal weight individuals and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Endocrinol Metab 2019;63(4):427-437. doi: 10.20945/2359-3997000000149

74. Beddhu S., Greene T., Boucher R. et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol2018;6(7):555-563.doi: 10.1016/S2213-8587(18)30099-8

75. Bhindi B., Lohse C.M., Schulte P.J. Predicting renal function outcomes after partial and radical nephrectomy //European urology. – 2019. – T. 75. – № 5. – C. 766-772.
76. Bude R.O, Rubin J.M. Relationship between the resistive index and vascular compliance and resistance. Radiology 1999; 211:411-417.
77. Campbell S.C. Guideline for management of the clinical T1 renal mass // J. Urol. – 2009. - № 182 (4). - P. 1271 – 1279.
78. Capitanio U. et al. Hypertension and cardiovascular morbidity following surgery for kidney cancer //European urology oncology. – 2020. – T. 3. – № 2. – C. 209-215.
79. Chewcharat A., Takkavatakarn K., Isaranuwachai S. et al. Pleiotropic effects of antidiabetic agents on renal and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int Urol Nephrol2020;52(9):1733-1745.doi: 10.1007/s11255-020-02520-z
80. Chi G., Jamil A., Jamil U. et al. Effect of intensive versus standard blood pressure control on major adverse cardiac events and serious adverse events: A bivariate analysis of randomized controlled trials. Clin Exp Hypertens2018;1-8.doi: 10.1080/10641963.2018.1462373
81. Choi S. K., Song C. Risk of chronic kidney disease after nephrectomy for renal cell carcinoma //Korean journal of urology. – 2014. – T. 55. – №. 10. – C. 636.
82. Correas J. M., Anglicheau D., Joly D. Ultrasound-based imaging methods of the kidney—recent developments //Kidney international. – 2016. – T. 90. – № 6. – C. 1199-1210.
83. Derosa L., Izzedine H., Albiges L., Escudier B. Hypertention and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. Oncol Rev. 2016 Nov 24; 10(2):298-305.
84. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up //Annals of Oncology. – 2019. – T. 30. – № 5. – C. 706-720.

85. Feng C, Wu M, Chen Z et al. Effect of SGLT2 inhibitor on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2019;51(4):655-669. doi: 10.1007/s11255-019-02112-6
86. Fergany A., Hafez K., Novick A. Longterm results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10 year followup // *J. Urol.* – 2000. – Vol.163. – P.442 - 449.
87. Go A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N. Engl.J. Med.* – 2004. -№ 351 (13). - P. 1296 – 1305.
88. Graham J., Dudani S., Heng D. Y. C. Prognostication in kidney cancer: Recent advances and future directions // *Journal of Clinical Oncology.* – 2018. – T. 36. – № 36. – C. 3567-3573.
89. Hansen K. L., Nielsen M. B., Ewertsen C. Ultrasonography of the kidney: a pictorial review // *Diagnostics.* – 2016. – T. 6. – № 1. – C. 2.
90. Hazlewood G.S., Metzler C., Tomlinson G.A. et al. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: a systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine*2014;81(4):337-41. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.11.006
91. Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J. Hypertens.* 2017 Feb; 2.
92. Huang W. C. et al. Chronic kidney disease and kidney cancer surgery: New perspectives // *The Journal of urology.* – 2020. – T. 203. – № 3. – C. 475-485.
93. Hsu T.W., Liu J.S., Hung S.C. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia // *JAMA internal medicine.* – 2014. – T. 174. – № 3. – C. 347-354.
94. Hou W., Lv J, Perkovic V et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*2013;34(24):1807-17.doi: 10.1093/eurheartj/eh065

95. Heine G.H., Gerhart M.K., Ulrich C. et al. Renal Doppler resistance indices are associated with systemic atherosclerosis in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68(2): 878-885.
96. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011 [Text] / E. Falaschetti, J. Mindell, C. Knott [et al.] // *Lancet*. –2014. –Vol. 383. –P. 1912–1919.
97. Karadeniz T., Topsakal M., Eksioplü A. et al. Renal hemodynamics in patients with obstructive uropathy evaluated by color Doppler sonography. *Eur Urol* 1996; 29(3): 198-301.
98. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150
99. Klatte T., Ficarra V., Gratzke C. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy // *European urology*. – 2015. – Т. 68. – № 6. – С. 980-992.
100. Kobalava Zh.D., Villevalde S.V., Borovkova Nyu., et al. Prevalence of Markers of chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension Results of epidemiological Trial CHRONOGRAF. *Kardiologiya*. 2017;57(10):39-44. (In Russ)  
Кобалава Ж.Д. Виллевалде С.В., Боровкова Н.Ю., и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;57(10):39-44 doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
101. Kocher N. J., Rjepaj C., Robyak H. Hypertension is the primary component of metabolic syndrome associated with pathologic features of kidney cancer// *World journal of urology*. – 2017. – Т. 35. – № 1. – С. 67-72.
102. Larcher A. et al. Elective nephron sparing surgery decreases other cause mortality relative to radical nephrectomy only in specific subgroups of patients with renal cell carcinoma // *The Journal of urology*. – 2016. – Т. 196. – № 4. – С. 1008-1013.
103. Laurin L.P., Nachman P.H., Foster B.J. Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review and

Meta-analysis of the Literature. *Can J Kidney Health Dis* 2017;4:2054358117692559. doi: 10.1177/2054358117692559

104. Letyagin A.Yu., Avtaeva M.V., Savelov A.A. MR- tomographic visualization of lymphadenopathy // *Problems of experimental, clinical and preventive lymphology*. Novosibirsk, 2006. –P. 184–185.

105. Li L., Lau W.L., Rhee C.M. Risk of chronic kidney disease after cancer nephrectomy // *Nature Reviews Nephrology*. – 2014. – T. 10. – № 3. – С. 135.

106. Li Y., Xu S., Xu G. Comparison of Different Uses of Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20(5):687-702. doi: 10.2174/1871530319666191107110420

107. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(3):e0192895 doi: 10.1371/journal.pone0192895

108. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future // *Hypertension*. – 2012. – Vol.60. – P. 512-517.

109. Martín O. D., Bravo H., Arias M. Determinant factors for chronic kidney disease after partial nephrectomy // *Oncoscience*. – 2018. – T. 5. – № 1-2. – С. 13.

110. Mir M. C. et al. Decline in renal function after partial nephrectomy: etiology and prevention // *The Journal of urology*. – 2015. – T. 193. – № 6. – С. 1889-1898.

111. Moiseev V.A., Muhin N.A., Smimov A.V., et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotective strategies 2013. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2014;23(4):4-27. (In Russ) Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ., др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. 2013. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(4):4-27.

112. Molnar M.Z., Kalantar-Zadeh K., Lott E.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – T. 63. – № 7. – С. 650-658.

113. Murata M. Inflammation and cancer //Environmental health and preventive medicine. – 2018. – Т. 23. – № 1. – С. 1-8.

114. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation , classification , and stratification . Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

115. Oschepkova E.V., Dolgusheva Yu. A., Zhernakova Yu. V. et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE RF). Sistemnye gipertenzii. 2015;12(3):19-624. (In Russ) Ощепкова Е.В., Долгушева Е.А., Жернакова Ю.В. и др.

Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Системные гипертензии. 2015; 12(3):19-624.

116. Palmer S.C., Tunnicliffe D.J., Singh-Grewal D. et al. Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Kidney Dis 2017;70(3):324-336. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008

117. Paparel P. Local recurrence after radical nephrectomy for kidney cancer: management and prediction of outcomes. a multi-institutional study //Journal of surgical oncology. – 2014. – Т. 109. – № 2. – С. 126-131.

118. Pei G., Tang Y., Tan L. et al. Aerobic exercise in adults with chronic kidney disease (CKD): a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2019;51(10):1787-1795. doi: 10.1007/s11255-019-02234-x

119. Petejova N., Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors //Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc. – 2016. – Т. 160. – № 2.

120. Podzolkov V. I, Bulatov V.A. Hypertensive renal changes. In book: Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow MIA 2016 p.170-202. (In Russ) Подзолков В.И., Булатов В.А. Гипертонические изменения почек. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА, 2016: 170-202. ISBN 978-5-9986-0264-1.

121. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ishina T.I. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem //Russian Journal of Cardiology. – 2018. – № 12. – С. 107-118.

122. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129-2200. doi:10/1093/eurheartj/ehw128

123. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries [Text] / C.K. Chow, K.K. Teo, S. Rangarajan [et al.] // JAMA. –2013. –Vol. 310. –P.959–968.

124. Qayyum T., Oades G., Horgan P., Aitchison M., Edwards J.. The epidemiology and risk factors for renal cancer. Curr Urol. 2013 Feb; 6 (4):169-74.

125. Ridge C. A., Pua B. B., Madoff D. C. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma //Seminars in interventional radiology. – Thieme Medical Publishers, 2014. – T. 31. – № 1. – С. 3.

126. Ronco C., Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. Heart failure reviews. 2012;17(2):151-60. doi:10.1007/s10741-010-9224-0.

127. Rosner M. H., Jhaveri K.D., McMahon B.A. Onconeurology: The intersections between the kidney and cancer //CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2021. – T. 71. – № 1. – С. 47-77.

128. Ruggenenti P. Dual renin–angiotensin system blockade for nephroprotection //Nephrologie & therapeutique. – 2017. – T. 13. – С. S43-S45.

129. Safiri S. et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017 //Scientific reports. – 2020. – T. 10. – № 1. – С. 1-20.

130. Scelo G., Larose T. L. Epidemiology and risk factors for kidney cancer //Journal of Clinical Oncology. – 2018. – T. 36. – № 36. – С. 3574.

131. See E.J., Jayasinghe K., Glassford N. et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and analysis of cohort studies using consensus definition of exposure. *Kidney int* 2019;95(1):160-172. Doi: 10.1016/j.kint.2018.08.036

132. Siegel R.L., Mitter K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA cancer J Clin*. 2019; 69: 7-34.

133. Seidu S., Kunutsor S.K., Cos X. et al. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2018;12(3):265-283. doi: 10.1016/j.pcd.2018.02.001

134. Shevtsov M. Ju. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64. (In Russ) Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64.

135. Spatola L., Andrulli S. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up // *Journal of ultrasound*. – 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 243-250.

136. Sridharan K., Sivaramakrishnan G. Drug Therapies for Patients with IgA Nephropathy: A Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol* 2020;15(2):132-144. doi :10.2174/1574884715666191223103914

137. Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the international Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome // *Hyp. Res.* – 2010. – Vol.33. – P. 757-766.

138. Sun M., Bianchi M., Trinh Q. D. et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to overall – cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged > 75 years with multiple comorbidities // *B.J.V. Int.* – 2013. - № 111(1). - P. 67 - 73.

139. Sun M., Becker A., Tian Z. Management of localized kidney cancer: calculating cancer-specific mortality and competing risks of death for surgery and nonsurgical management // *European urology*. – 2014. – Т. 65. – № 1. – С. 235-241.

140. Rocco M.V., Sink K.M., Lovato L.C. et al. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Acute Kidney Injury Events in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis* 2018;71(3):352-361. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.08.021

141. Tublin M.E., Tessler F.N., Murphy M.E. Correlation between renal vascular resistance, pulse pressure, and the resistive index in isolated perfused rabbit kidneys. *Radiology* 1999; 213:258-264

142. Tublin M.E., Bude R.O., Platt J.F. The resistive index in renal Doppler sonography. Where do we stand? *Am J Roentgenol* 2003; 180: 885-892

143. Tahbaz R., Schmid M., Merseburger A. S. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition //Current opinion in urology. – 2018. – T. 28. – № 1. – C. 62-79.

144. Toyama T., Neuen B.L., Jun M. et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(5):1237-1250. doi: 10.1111/dom.13648

145. Turajlic S., Swanton C., Boshoff C. Kidney cancer: The next decade //The Journal of experimental medicine. – 2018. – T. 215. – № 10. – C. 2477.

146. Van Poppel H. Nephron sparing surgery in renal cell carcinoma // Braz. J. Urol. – 2003. – Vol. 26 – P. 342 - 353.

147. Williams P., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur heart J* 2018;39(33):3021-3104. doi: 10/1093/eurheartj/ehy339

148. Wu H.Y., Huang J.W., Lin H.J. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. doi: 10.1136/bmj.f6008

149. Xie X., Atkins E., Lv J. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10017):435-43. Doi 10.1016/S0140-6736(15)00805-3

150. Xie X., Liu Y., Perkovic V. et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;67(5):728-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.10.011

151. Yang C.W., Harris D.C.H., Luyckx V.A. et al. Global case studies for chronic kidney disease/end-stage kidney disease care. *Kidney Int Suppl* 2020;10(1):e24-e48. doi 10.1016/j.kisu.2019.11.010

152. Yang P., Zou H., Xiao B., Xu G. Comparative Efficacy and Safety of Therapies in IgA Nephropathy: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Int Rep* 2018;3(4):794-803. doi: 10.1016/j.ekir.2018.03.006

153. Zabor E. C. et al. Long-term renal function recovery following radical nephrectomy for kidney cancer: results from a multicenter confirmatory study //The Journal of urology. – 2018. – T. 199. – № 4. – C. 921-926.

154. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X

155. Zhang Z., Yang Y., Jiang S.M., Li W.G. Efficacy and safety of immunosuppressive treatment in IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2019;20(1):333. doi: 10.1186/s12882-019-1519-3

156. Zheng Q., Yang H., Liu W. et al. Comparative efficacy of 13 immunosuppressive agents for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(9):e030919. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030919

157. Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C. et al. effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomized controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(6):431-437. Doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Алтайский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАРТА ПАЦИЕНТА № \_\_\_\_\_

1. Медицинская карта стационарного больного (№): \_\_\_\_\_
2. Возраст пациента \_\_\_\_\_
3. Пол (обвести): м / ж
4. Клинический диагноз: \_\_\_\_\_
5. Рост (см): \_\_\_\_\_
6. Вес (кг): \_\_\_\_\_
7. Объем операции: \_\_\_\_\_
8. Оперативный доступ: \_\_\_\_\_
9. Антибиотикотерапия: \_\_\_\_\_
10. Профилактика тромбообразования: \_\_\_\_\_

11. Оценка по шкале ECOG: \_\_\_\_\_

12. Оценка по шкале Renal: \_\_\_\_\_

13. Данные компьютерной томографии: \_\_\_\_\_

14. Гистологическое заключение: \_\_\_\_\_

15. Данные наблюдений:

Показатель:	до операции	ч/з 2 суток	ч/з 5 суток	ч/з 10 суток	ч/з месяц
АД					
АД среднединамическое					
Креатинин крови					
СКФ					
Объем (по УЗИ)					

16. Динамика индекса резистентности:

Уровень:	до операции	ч/з 2 суток	ч/з 5 суток	ч/з 10 суток	ч/з месяц
- почечная артерия					
- сегментарные артерии					
- междольевые артерии					

17. Бульбарная микроскопия (оценка по шкале Дальневосточного университета): \_\_\_\_\_

18. Группа исследования (I этап):      основная      сравнения

19. Группа исследования (II этап):    основная      сравнения

20. Дата заполнения: \_\_\_\_\_