

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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Титяев Игорь Иванович - доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Варламов Сергей Александрович - доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Петров Сергей Борисович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Научно-исследовательский центр урологии, руководитель

Безруков Евгений Алексеевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, профессор; Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна Клинического центра, урологическое отделение №1, заведующий;

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Почечно-клеточный рак (ПКР) является распространенным онкоурологическим заболеванием, занимающим одно из ведущих мест в России и в мире по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований. В России, в структуре онкологических заболеваний он составляет 4,3% у мужчин и 2,9% у женщин, и диагностируется в возрасте 50-70 лет (Аксель Е.М., Матвеев В.Б., 2019, Scelo G., Larose T. L., 2018).

Современная аппаратная диагностика позволила проводить массовый скрининг населения, что, в свою очередь, повысило выявляемость на ранней стадии заболеваний и дало возможность использовать хирургические подходы по сохранению функционирующей ткани оперируемого органа. При этом, выполняемая по строгим показаниям нефрэктомия, остается основным методом лечения опухоли почки, приводя не только к утрате целого органа, но и вызывая существенное уменьшение количества функционирующих нефронов и/или гипоксическое повреждение сохранившихся в контралатеральной почке. Понимание адаптационных механизмов, как на системном уровне, так и в оставшейся единственной почке является актуальной задачей современной медицины (Минько Б. А., Евтушенко Е. В., Прохоров Д. Г., 2014, Фролова В. Е., 2017).

У пациентов, прооперированных по поводу рака почки, прогностически важным является выявление хронической болезни почек (ХБП), как естественного следствия функционального состояния единственной оставшейся почки. Учитывая, что в настоящее время с высокой степенью доказательности показано, что ХБП является важным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (Hazlewood G.S., Metzler C., Tomlinson G.A. et al., 2014, Li Y., Xu S., Xu G., 2020, Williams P., Mancia G., Spiering W. et al., 2018), принципиально важно своевременно диагностировать ХБП, с учетом выявления в процессе клинического обследования любых биологических маркеров, указывающих на повреждение почек и персистирующих в течение трех или более месяцев.

Также известно, что почечная патология и синдром артериальной гипертензии – коморбидные состояния, не только потенцирующие тяжесть течения каждого заболевания, но и определяющие патогенез взаимообусловленных необратимых процессов, таких как кардиосклероз, нефросклероз. 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 (Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A. et al., 2018, See E.J., Jayasinghe K., Glassford N. et al., 2019).

Важность понимания 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. Это делает настоящее исследование актуальным.

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 нефрэктомиию по поводу рака почки, обнаружены увеличение и извитость венулярной 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 артериального давления (АД).

Артериальное давление, таким образом, является не только маркёром 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.

Методология и методы исследования. Диссертация подготовлена на кафедре урологии и андрологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Шереметьева И.И.). Базой исследования являлись урологическое и онкологическое отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1».

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 были разделены на две группы: пациенты, получившие органосохраняющее лечение (n=543; 75,0%) и больные, которым была выполнена радикальная нефрэктомия (n=181; 25,0%) (Рисунок 1).

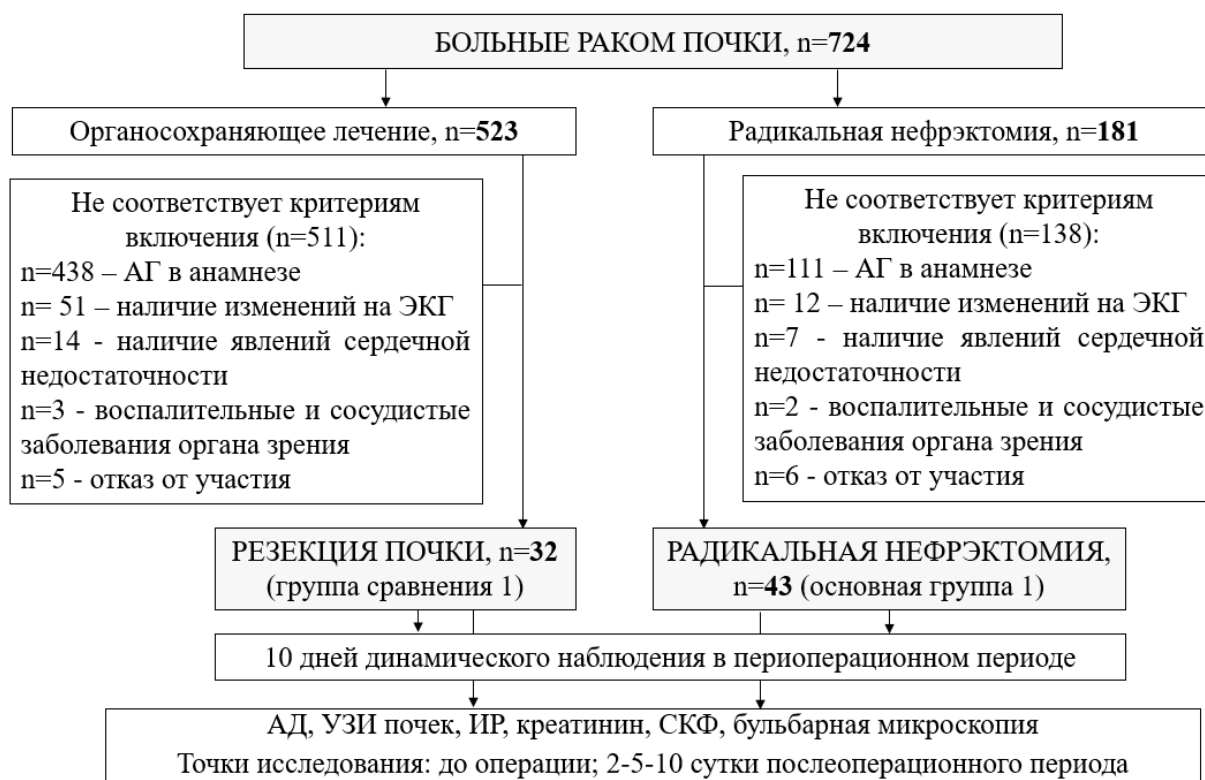


Рисунок 1 - Дизайн I этапа исследования

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.

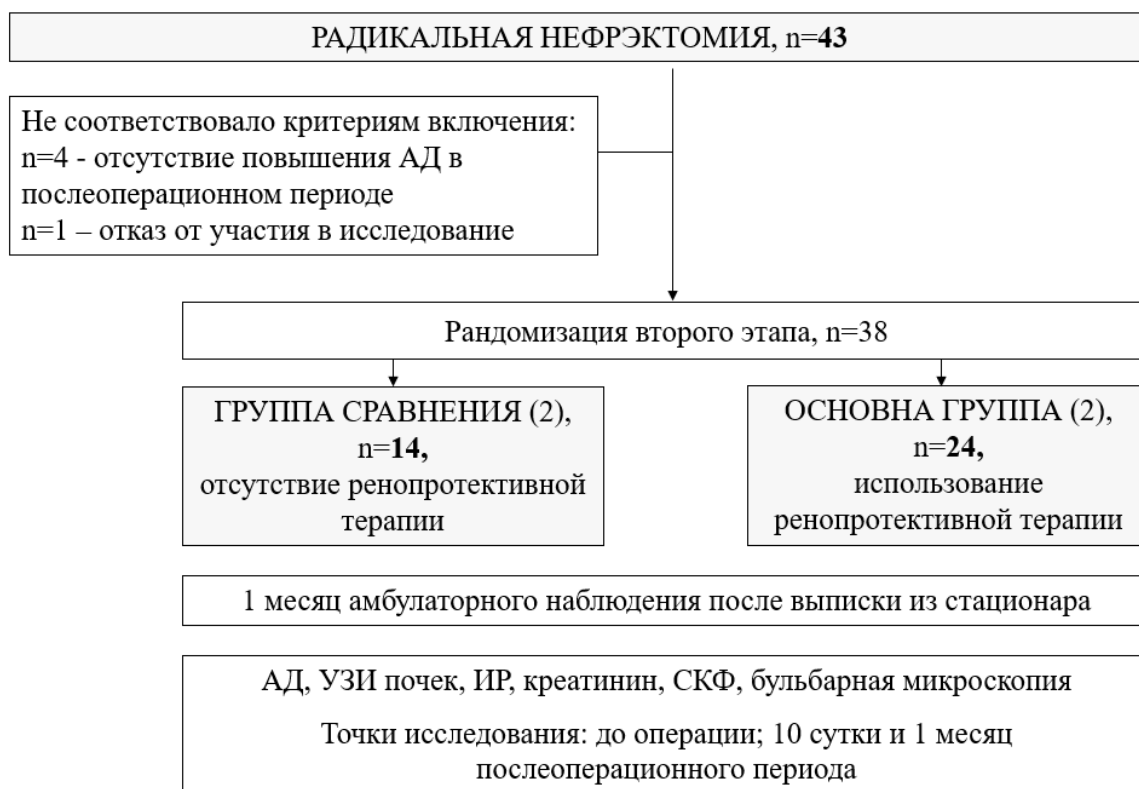


Рисунок 2 - Дизайн II этапа исследования

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.

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.

Положения, выносимые на защиту:

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

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

3. 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.

Теоретическая 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.

Практическая значимость исследования

Автором предложен алгоритм ренопротективной терапии у пациентов нефрэктомией по поводу рака почки гипотензивных препаратов с ренопротективным действием (ингибиторов АПФ).

Апробирован метод амбулаторного контроля за качеством проводимой ренопротективной терапии у пациентов после нефрэктомии - микроскопия бульбарной конъюнктивы.

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс в виде семинаров с клиническими ординаторами, обучающимися на базе кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (г. Барнаул).

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Диссертационное исследование проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность научных результатов и выводов обоснована достаточным объемом выборки исследуемых групп (всего – 724 пациента) и использованными современными аналитическими, клиническими, лабораторными и инструментальными методами

обследования пациентов, а также применением современных прикладных статистических программ. Апробацией полученных результатов в достаточной мере представлена на всероссийских и международных конференциях, симпозиумах и конгрессах. Материалы диссертации доложены на Межрегиональной конференции «Современные вопросы урологии, андрологии, репродуктивной медицины» (Новосибирск, 2008), на X юбилейной научно-практической конференции урологов Сибири (Барнаул, 2011), VII-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).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном заседании кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО и кафедры пропедевтики и внутренних болезней имени профессора З.С. Баркагана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 17 июня 2022 года (протокол №6).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 печатных работ, объёмом 3,72 печ. л., из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Личный вклад соискателя

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для решения первой и второй задачи диссертационного исследования проведен ретроспективный анализ 724 законченных случаев оперативного лечения больных с диагностированным раком почки, за период 2015–2020 годы. 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, которым выполнялось два типа хирургического вмешательства: радикальная нефрэктомия (РНЭ) и резекция опухоли в пределах здоровой ткани.

Пациенты, оперированные методом радикальной нефрэктомии (РНЭ), $n=43$ 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 показала, что пациенты групп сравнения сопоставимы по 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.

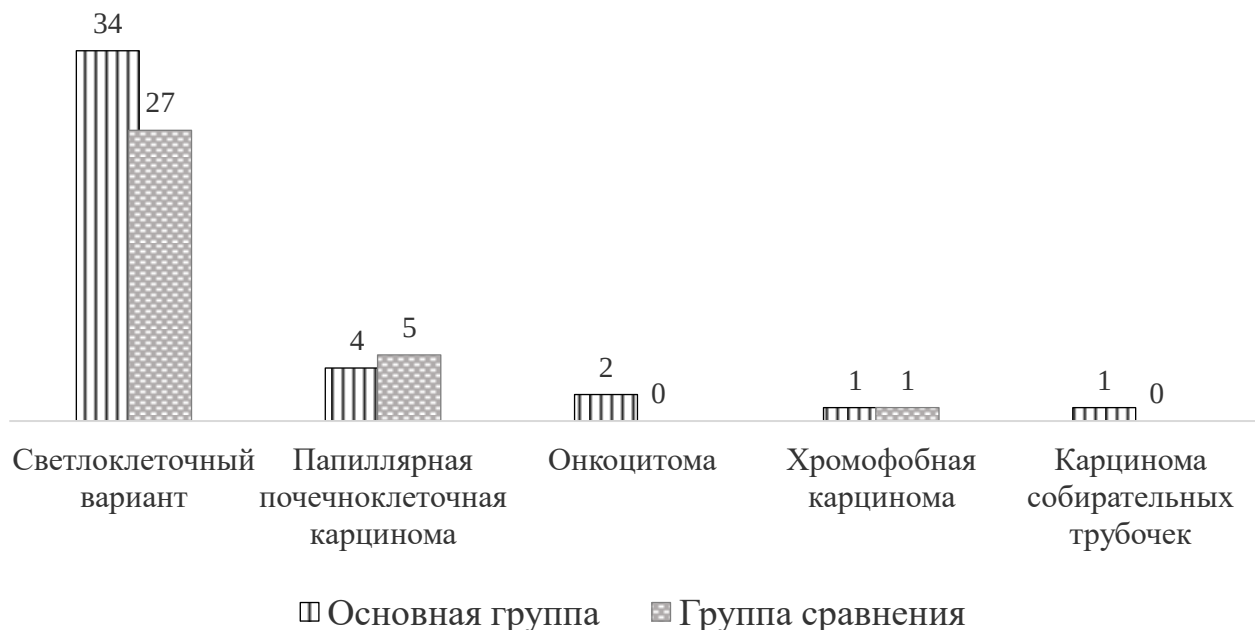


Рисунок 3 - гистологические варианты рака почки в основной группе I и группе сравнения I

Сравнительный анализ стадии онкологического процесса в группах сравнения показал, что в группу для радикальной нефрэктомии отобраны пациенты с более высокой стадией заболевания (III стадия), $p=0,0046$. По результатам патоморфологического исследования операционного материала гистологические варианты рака почки в основной группе I и группе сравнения I были идентичны (Рисунок 3).

У большинства больных как основной группы I (36 человек; 83,7%), так и группы сравнения I (25 человек; 78,1%), выявлены сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто встречались заболевания пищеварительной системы, сосудистые заболевания нижних конечностей, гинекологические заболевания. Среднее число заболеваний на одного человека в основной группе I составило 1,45, во второй группе сравнения I – 1,44 ($p>0,05$).

При обследовании пациентов групп сравнения ретроспективного этапа определено, что уже на 2-е сутки послеоперационного периода зафиксировано увеличение размеров единственной оставшейся после нефрэктомии почки на 20% от исходного: $Me=132,6 \text{ см}^3$ против $Me=110,5 \text{ см}^3$ ($p<0,0001$). 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: $Me=126,5 \text{ см}^3$ против $Me=110,5 \text{ см}^3$ (+14,5%, $p<0,0001$). В группе сравнения увеличения объема контралатеральной единственной почки во всех точках послеоперационного периода не зарегистрировано ($Me=110,2 - 11,4 - 110,8 \text{ см}^3$, соответственно). А на 10 сутки ее объем был сопоставим с таковым до операции ($p=0,8925$).

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. Как представлено на рисунках 4 и 5 в обеих группах исследования 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.

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.

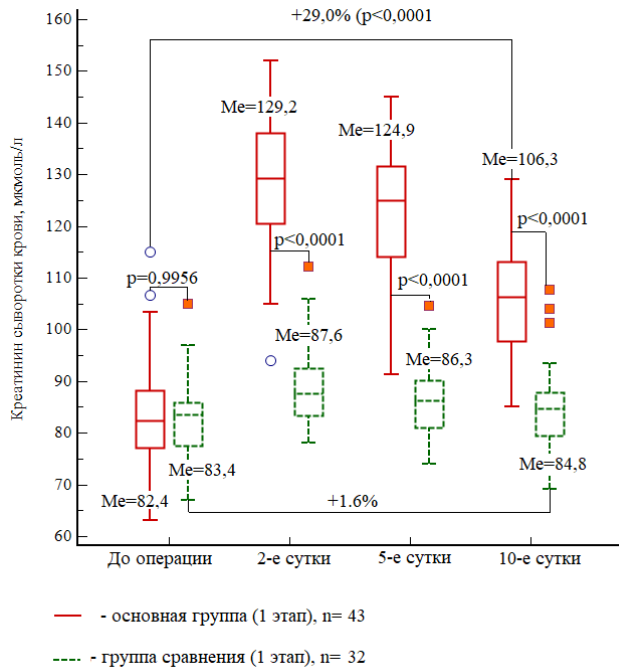


Рисунок 4 - Динамика показателя медианы уровня креатинина при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

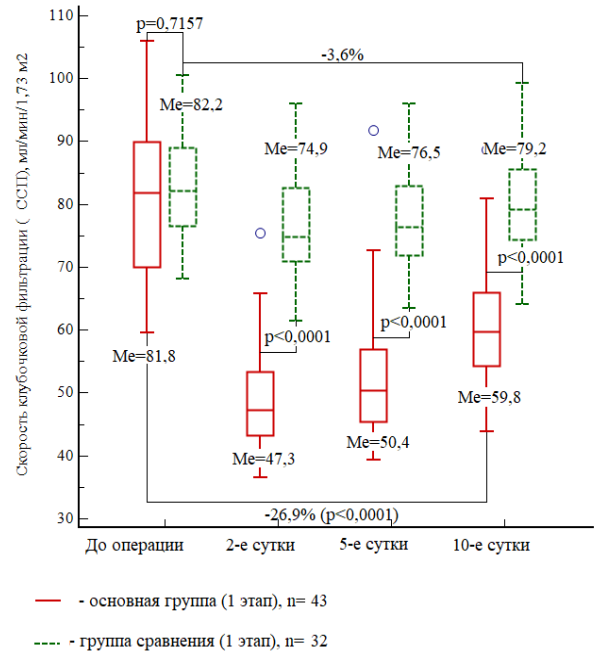


Рисунок 5 - Динамика показателя медианы СКФ при динамическом наблюдении в группах сравнения первого этапа у больных, оперированных по поводу рака почки

Суммарный рост показателя креатинина в основной группе на 10 суток после операции составил 29,0%. 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%: Me=83,4 против Me=84,8 мкмоль/л ($p=0,895$), а СКФ снизилась на 3,6%: Me=82,2 против 79,2 мл/мин/1,72м² ($p=0,9540$).

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

По результатам исследования показатели медианы СДД в предоперационном периоде в группах сравнения были сопоставимы: Me=93,6 мм.рт.ст. в основной против 93,4 мм.рт.ст. в группе сравнения

($p=0,8552$). В группе сравнения на вторые сутки после оперативного вмешательства СДД повышается относительно исходного на 6,7% и по медиане составило 99,7 мм.рт.ст. ($p<0,0001$), возвращаясь к 10 суткам послеоперационного периода на прежний уровень – $Me=94,5$ мм.рт.ст. ($p=0,0614$) 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 ($Me=105,6$ мм.рт.ст.) после оперативного лечения, при этом, показатели превышающие значения возрастной нормы сохраняются весь послеоперационный период, до 10 суток наблюдения ($Me=108,6$ мм.рт.ст.).

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 ($p<0,0001$), в сегментарных артериях ($p<0,0001$) и междолевых артериях почки ($p<0,0001$) 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.

Принимая во внимание, что единственным адекватным методом изучения состояния микроциркуляции является прямое наблюдение капиллярной сети, что возможно при использовании метода биомикроскопии сосудистого русла бульбарной конъюнктивы, именно анализ данного параметра в группах сравнения и явился основанием для решения третьей задачи диссертационного исследования. Результаты бульбарной биомикроскопии на 2-е, 5-е, 10-е сутки послеоперационного наблюдения представлены на рисунке 6.

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 (2-е, 5-е и 10-е сутки) 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 ($p<0,0001$).

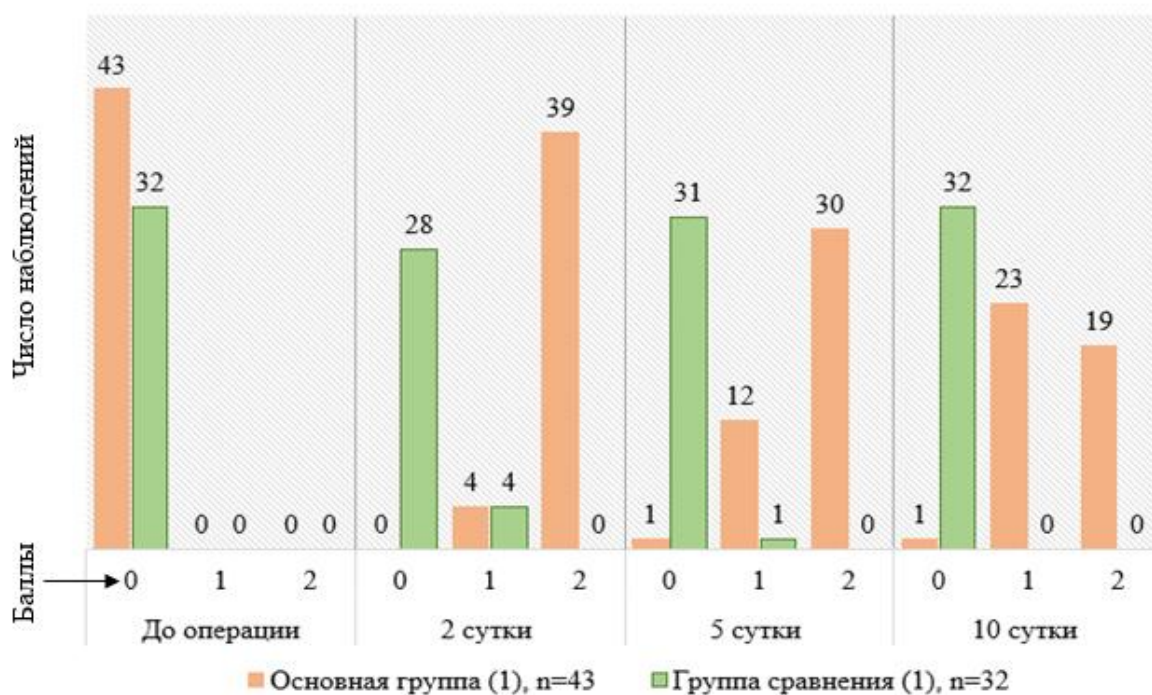


Рисунок 6 - Результаты бульбарной биомикроскопии в группах исследования по числу случаев наблюдения в контрольные точки периоперационного периода

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.

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

Таблица - 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 ²		
Бульбарная микроскопия (баллы)	- 0,814 ($p < 0,0001$)	- 0,736 ($p < 0,0001$)	-0,711 ($p < 0,0001$)
	95% CI:	95% CI:	95% CI:
	-0,879 – (-0,720)	-0,826 – (-0,610)	-0,808 – (-0,578)

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, проспективный этап нашего исследования, в который были включены пациенты основной группы I этапа исследования, те 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 2мг 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.

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 7).

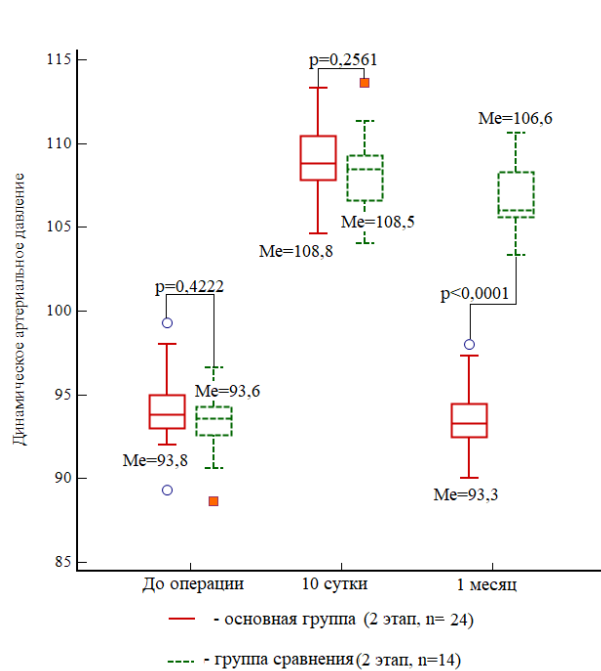


Рисунок 7 - Динамическое изменение медианы среднего динамического давления (СДД) в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

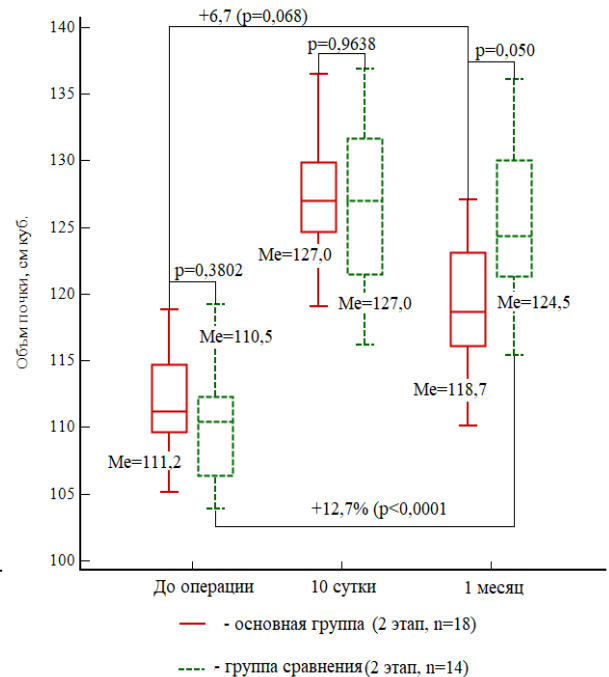


Рисунок 8 - Динамическое изменение медианы объема контралатеральной и единственной оставшейся после нефрэктомии в зависимости от проводимой ренопротекторной терапии у больных, оперированных по поводу рака почки

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%: Me=118,7 см³ против Me=127,0 см³ соответственно ($p=0,05$), чего не прослеживалось в группе сравнения, в которой размер почки относительно 10 суток послеоперационного периода уменьшился на 2,5%: Me=12,5 см³ против Me=127,0 см³ ($p=0,3346$), превышая ее дооперационный размер (Me=110,5 см³) на 12,7% ($p<0,0001$) (Рисунок 8).

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% ($p=0,0031$).

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 ($p=0,0093$) и (Me) 68,6 против 59,7 мл/мин/1,73м³ ($p=0,0077$) 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.

Результаты доплерометрического исследования сосудов единственной почки в группах сравнения второго этапа: 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 междолевых артериях (паринхимы) почки ($p=0,4953$), на уровне сегментарных артерий ($p=0,6272$). 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. 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 ($p=0,0204$).

Таким образом, 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.

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 кровотока 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 9).

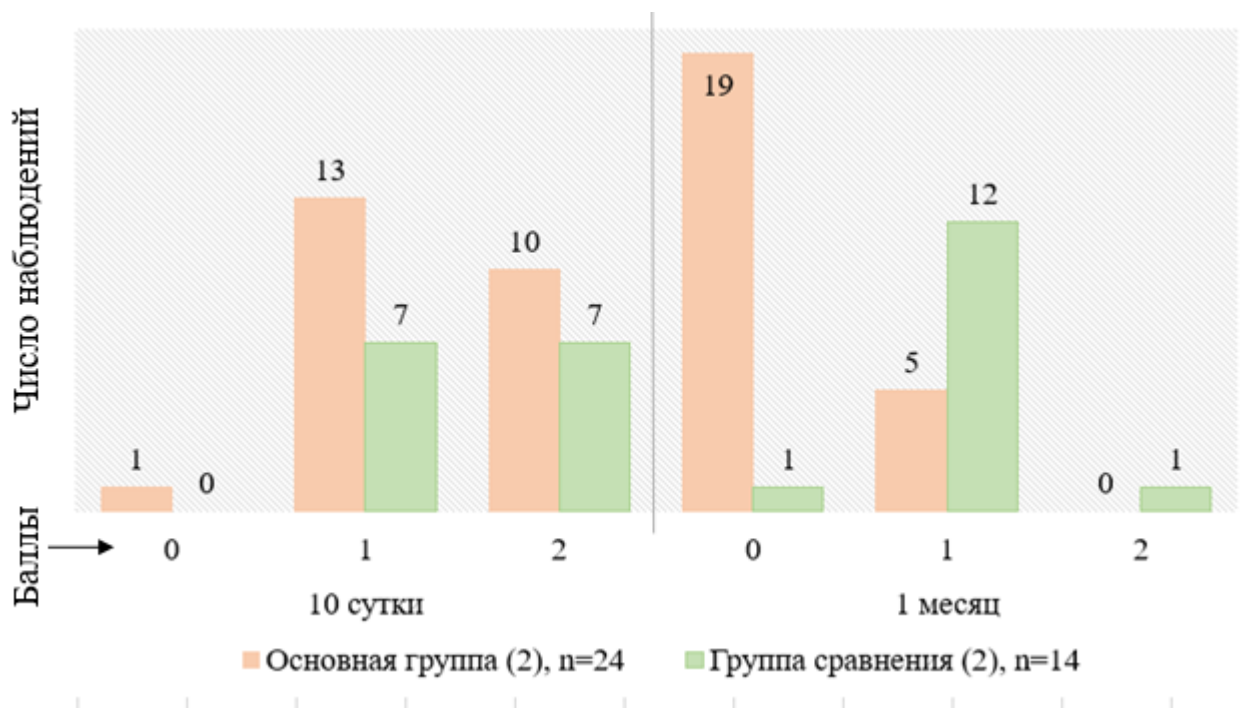


Рисунок 9 - Результаты бульбарной биомикроскопии в зависимости от проводимой ренопротективной терапии по числу случаев наблюдения в контрольные точки послеоперационного периода

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) ($p<0,0001$).

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.

ВЫВОДЫ

1. Размеры единственной контралатеральной почки на вторые сутки после нефрэктомии по поводу почечноклеточного 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, проявившееся к 10 суткам достоверным повышением креатинина на 29,0% ($p<0,0001$) 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 сутки после радикальной нефрэктомии 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 одного 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ранние признаки нарушения функции единственной почки после нефрэктомии по поводу рака почки / С.С. Андреев, И.И. Титяев, Б.А. Неймарк, А.А. Василенко // Уральский медицинский журнал. - 2022. - Т. 21, №4. - С. 13-18.
2. Гемодинамика и функциональное состояние контралатеральной почки в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения рака почки / И.И. Титяев, И.В. Тихонов, Б.А. Неймарк, С.С. Андреев, С.В. Андреева, К.В. Удалов, Д.С. Касьянов // Урологические ведомости. - 2021.- Т. 11, №3. - С. 227-233.

3. Pathogenetische begründung der methode der wahl der chirurgischen behandlung von nierenkrebs aus der position der klassischen lymphologie / I.I. Tityaev, I.V. Tihonov, S.S. Andreev, S.V. Andreeva, K.V. Udalov, D.S. Kas'yanov // Проблемы научной мысли. - Днепр, 2021. – Т. 2, № 5. - С. 3-18.
4. Гипертензивная нефропатия как возможный исход односторонней нефрэктомии / И.И. Титяев, С.С. Андреев, К.В. Удалов, С.В. Андреева, И.В. Феофилов // Сборник материалов XVI Международного конгресса Российского общества онкоурологов. - Москва, 2021. - С. 71-72.
5. Влияние артериальной гипертензии на функцию единственной почки / И.И. Титяев, С.С. Андреев, С.В. Андреева, К.В. Удалов, И.В. Феофилов // Сборник тезисов XXI Конгресса Российского общества урологов. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 138-139.
- 6. Гипертензивная нефропатия как исход односторонней нефрэктомии при раке почки / И.И. Титяев, С.С. Андреев, С.В. Андреева, К.В. Удалов, Д.С. Касьянов // Урологические ведомости. - 2020.- Т. 10, №3.- С. 229-234.**
7. Викарная гипертрофия почки, как основной рисковый фактор развития артериальной гипертензии после нефрэктомии / С.С. Андреев, И.И. Титяев, И.В. Феофилов, К.В. Удалов, С.В. Андреева, И.Г. Семененко // Сборник научных трудов VIII ежегодного конгресса урологов Сибири с международным участием. - Томск, 2019. - С. 15-16.
8. Метафилактика сосудистых осложнений после нефрэктомии / С.С. Андреев, И.И. Титяев, И.В. Феофилов, В.В. Савич, К.В. Удалов, В.В. Руссу, А.А. Пожидаев, Р.А. Алиахунов, Д.С. Долобешкин // Материалы VII конгресса урологов Сибири. - Кемерово, 2018. - С.75-76.
9. Органосохраняющие операции при раке почки / И.И. Титяев, К.В. Удалов, И.А. Остальцев, М.В. Турганова, А.Ю. Юрочкин, С.С. Андреев // Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний: VI конгресс урологов Сибири с международным участием : сборник научных трудов. - Барнаул, 2017. - С.93-95.
10. Антикоагулянтная профилактика при раке почки / И.И. Титяев, С.С. Андреев, В.В. Савич, К.В. Удалов, С.С. Мирошник, А.М.Горицкий и др. // Материалы IV Конгресса урологов Сибири. – Омск, 2015. - С 68-69.
11. Нарушение коагулянтных свойств крови в послеоперационном периоде у больных раком почки / И.И. Титяев, С.С. Андреев, В.В. Савич, И.С. Кунин, А.М. Горицкий, С.С. Мирошник // II Конгресс урологов Сибири. – Томск, 2013. – С. 172.
12. Влияние артериальной гипертензии (АГ) на снижение функции единственной почки / И.И. Титяев, Б.А. Цыбенков, В.В. Савич, С.С. Андреев,

С.В. Андреева, С.С. Мирошник // II Конгресс урологов Сибири. – Томск, 2013. – С. 173.

13. Сравнительный анализ изменений в системе гемостаза при резекции почки и нефрэктомии по поводу рака / С.С. Андреев, И.И. Титяев, В.В. Савич, И.С. Кунин, А.М. Горицкий, К.В. Удалов, С.С. Мирошник и др. // I Конгресс урологов Сибири. – Кемерово, 2012. – С. 13-15.

14. Обоснование органосохраняющей хирургической тактики при раке почки / А.М. Горицкий, И.С. Кунин, И.И. Титяев, С.С. Андреев, С.В. Ярмошук, А.Ю. Юрочкин // I Конгресс урологов Сибири. – Кемерово, 2012. – С. 87-89.

15. Эффективность тромбопрофилактики в послеоперационном периоде у больных раком почки / С.С. Андреев, И.В. Пикалов, И.И. Титяев, В.В. Савич, И.С. Кунин, К.В. Удалов и др. // Актуальные вопросы медицины. Юбилейный сб.: 80-летие Городской клинической больницы №1. - Новосибирск, 2010. - Т.8.- С.40-42.

16. Изучение антикоагулянтной профилактики в послеоперационном периоде у больных раком почки / С.С. Андреев, В.В. Савич, И.И. Титяев, И.В. Пикалов, И.С. Кунин, К.В. Удалов, П.П. Половинка // Современные вопросы урологии, андрологии и репродуктивной медицины: Материалы VII Межрегиональная научно-практической конференции урологов Сибири. – Новосибирск, 2008. – С.15-17.

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

СДД - среднего динамического давления

ДАД – диастолическое артериальное давление

ХБП – хроническая болезнь почек

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ФП – фармакологическая тромбопрофилактика

ИР – индекс резистентности