

Динамика маркеров острого повреждения почек при использовании эпидуральной блокады во время резекции в условиях тепловой ишемии

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Ушакова, С.Н. Димитриади, Ю.А. Погорелова, Н.Д. Черярина, Л.С. Козлова, К.П. Бойко, В.В. Гурнак

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; Россия, 344027 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Елена Михайловна Франциянц super.gornton@yandex.ru

Цель исследования – изучение динамики ранних биомаркеров острого повреждения почек у больных клинически локализованным раком при резекции почки по электротивным показаниям в условиях тепловой ишемии с предварительным проведением эпидуральной блокады.

Материалы и методы. Для изучения нефропротективного влияния эпидуральной блокады при резекции почки и тепловой ишемии в крови и моче 35 больных локализованным раком с проведением эпидуральной блокады (основная группа) и 37 пациентов с локализованным раком без проведения эпидуральной блокады (контрольная группа) до вмешательства и через 40 мин после начала операции, а также на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода методом иммуноферментного анализа были исследованы 5 маркеров острого повреждения почек: цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP и KIM-1. По фоновому уровню цистатина С в сыворотке крови все больные были разделены на 2 группы: с уровнем показателя ≤ 1000 нг/мл и > 1000 нг/мл.

Результаты. Применение эпидуральной блокады в периоперационном периоде у больных локализованным раком при резекции почки в условиях тепловой ишемии оказывает нефропротективный эффект, позволяя сохранить функциональные показатели почек на исходном уровне в отличие от стандартного ведения больных.

Ключевые слова: рак почки, эпидуральная блокада, биомаркер острого повреждения почек

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-25-33

Dynamics of markers of markers of acute kidney injury when using epidural block during resection under warm ischemia

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, D.A. Rozenko, N.D. Ushakova, S.N. Dimitriadi, Yu.A. Pogorelova, N.D. Cheryarina, L.S. Kozlova, K.P. Boyko, V.V. Gurnak

Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya, Rostov-on-Don 344027, Russia

Objective: to investigate the time course of changes in the early biomarkers of acute kidney injury in patients with clinically localized cancer during partial nephrectomy, as electively indicated, under thermal ischemia with prior epidural block.

Materials and methods. To analyze the nephroprotective effect of an epidural block in kidney resection with warm ischemia, markers of acute kidney injury (cystatin C, interleukin 18, NGAL, L-FABP and KIM-1) were studied by ELISA in the blood and urine of 35 patients with local cancer with an epidural block (main group) and 37 patients with local cancer without an epidural block (control group) before surgery and 40 min after its beginning and on days 1 and 3 of the postoperative period. All patients were divided into 2 groups by the levels of cystatin C in the blood serum: 1000 ng/ml and lower, and over 1000 ng/ml.

Results. Epidural block during the perioperative period in kidney resection with warm ischemia for patients with local cancer had an obvious nephroprotective effect allowing maintaining the initial renal functional parameters, in contrast to the standard disease management.

Key words: renal cancer, epidural block, biomarker of acute kidney injury

Введение

Резекция почки, выполняемая по поводу локализованной формы рака, обеспечивает сопоставимую с нефрэктомией онкологическую выживаемость больных [1]. Как правило, такая операция проводится в условиях тотальной тепловой ишемии с пережатием почечных сосудов. Время ишемии имеет немаловажное значение в развитии острого повреждения почек

(ОПП), с возможным переходом болезни в хроническую форму [2]. Однако до сих пор не определен безопасный порог времени тепловой ишемии, так как каждая ее минута вносит свой вклад в развитие ОПП и снижение почечной функции. Малоизученной остается проблема прогнозирования острой почечной недостаточности. По данным метаанализа, 21 % госпитализированных взрослых больных во всем мире

имеют ОПП [3]. Наиболее частой причиной ОПП является ишемически-реперфузионное повреждение почек [4].

Понятие ОПП было определено концептуально как быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), происходящее в течение нескольких часов или дней [5]. ОПП в значительной степени протекает бессимптомно, и установление диагноза этого все более распространяющегося процесса в настоящее время зависит от функциональных биомаркеров, таких как креатинин сыворотки крови. К сожалению, данный биомаркер является отсроченным и ненадежным показателем ОПП по разным причинам [6]. Малочисленность ранних структурных биомаркеров затрудняет диагностику ОПП на начальной стадии и, следовательно, препятствует своевременному применению профилактических мер. Клинически используемые биомаркеры ОПП должны быть неинвазивными, с применением легко доступных образцов, таких как кровь или моча; быстро измеримыми, стандартными, клинически опробованными методами; чувствительными, с широким динамическим диапазоном, пороговые значения которых позволяют стратифицировать риск; специфичными, чтобы дифференцировать ОПП от преренальной азотемии и хронического заболевания почек; дающими возможность своевременного начала терапии и мониторинга ответа на вмешательство [7].

ОПП – сложное заболевание с несколькими патогенетическими причинами, и вполне возможен тот факт, что одного биомаркера не будет достаточно для ранней диагностики [8]. Поэтому для определения ОПП может быть необходима панель биомаркеров. Понимание ранней реакции на стресс почки к острому повреждению, в том числе и ишемической природы, выявило ряд белков, которые представляют собой потенциальные биомаркеры. Наиболее перспективными из этих новых биомаркеров ОПП считаются цистатин С, KIM-1, L-FABP и интерлейкин 18 (IL-18) [9].

Известно, что комбинированная противоишемическая защита почки – наиболее эффективное средство предупреждения постишемических функциональных расстройств [10].

Цель исследования – изучение динамики ранних биомаркеров ОПП у больных клинически локализованным раком при резекции почки по элективным показаниям в условиях тепловой ишемии с предварительным проведением эпидуральной блокады.

Материалы и методы

Резекция почки по элективным показаниям в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин (средняя продолжительность $18,4 \pm 1,3$ мин) была выполнена 35 больным (17 мужчинам и 18 женщинам – основная группа). Средний возраст больных

составил $59,7 \pm 7,7$ года. Степень сложности планируемой резекции почки определяли по шкале RENAL (средняя сумма $7,4 \pm 0,8$ балла) по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов забрюшинного пространства. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на операцию и участие в исследовании. Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10–L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора или эластомерной микродозной помпы смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–10 мл/ч интраоперационно и в течение 3 сут послеоперационного периода.

Контрольную группу составили 37 пациентов (20 мужчин и 17 женщин), сопоставимых по возрасту и степени сложности резекции почки, анестезиологическое пособие которым осуществляли по стандартным методикам, без эпидуральной блокады.

В крови и моче больных до операции и через 40 мин после начала вмешательства, а также в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода методом иммуноферментного анализа изучены 5 маркеров ОПП: цистатин С (BioVendor, Чехия), NGAL (BCMDiagnostics, США), L-FABP (Nycultbiotech, Нидерланды), KIM-1 (BCMDiagnostics, США), IL-18 (BenderMedSystems, США). По фоновому уровню цистатина С в сыворотке крови все больные были разделены на 2 подгруппы: в 1-й уровень показатель составил ≤ 1000 нг/мл, во 2-й – > 1000 нг/мл.

СКФ рассчитывали по следующей формуле [11]:

$$\text{СКФ} = 80,35 / \text{цистатин С} - 4,32.$$

Статистическую обработку данных выполняли с применением пакета программ SPSS 11.5 для Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения маркеров ОПП в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2.

Установлено, что уровень цистатина С в крови до операции у больных 1-й подгруппы основной и контрольной групп был в 1,6 и 1,5 раза соответственно ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов 2-й подгруппы. Показатели маркера у пациентов 1-й подгруппы не имели достоверных различий со значениями таковых у здоровых доноров, тогда как показатели маркера пациентов 2-й подгруппы превосходили нормативные значения в среднем в 1,5 раза. В моче больных 1-й подгруппы уровень цистатина С, напротив, был практически

Таблица 1. Уровень маркеров острого повреждения почек в крови больных раком почки в периоперационном периоде
Table 1. Blood levels of markers for perioperative acute kidney injury in patients with kidney cancer

Этап исследования Stage of investigation	Группа больных Patient group	Цистатин С, нг/мл (норма 871,7 ± 89,1 нг/мл) Cystatin C, ng/ml (normal 871.7 ± 89.1 ng/ml)		Скорость клубочковой фильтрации по цистатину С (норма 85,5 ± 5,2) Glomerular filtration rate from cystatin C (normal 85.5 ± 5.2)		КИМ-1, нг/мл (норма 0,20 ± 0,01 нг/мл) KIM-1, ng/ml (normal 0.20 ± 0.01 ng/ml)		Интерлейкин 18, пг/мл (норма 32,7 ± 2,6 пг/мл) Interleukin 18, pg/ml (normal 32.7 ± 2.6 pg/ml)		L-FABP, нг/мл (норма 0,42 ± 0,03 нг/мл) L-FABP, ng/ml (normal 0.42 ± 0.03 ng/ml)	
		1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2
До операции Before surgery	Основная Study	787,4 ± 110,3*	1284,0 ± 113,7	97,7 ± 12,3*	58,3 ± 6,2	0,18 ± 0,02*	0,14 ± 0,01	20,9 ± 1,8*	90,7 ± 8,6	0,37 ± 0,07*	0,92 ± 0,09
	Контрольная Control	854,9 ± 98,3*	1246,6 ± 134,2	89,6 ± 7,2*	61,0 ± 5,7	0,17 ± 0,03*	0,090 ± 0,007	20,5 ± 2,1*	87,6 ± 8,9	0,40 ± 0,05*	0,65 ± 0,07
Во время операции During surgery	Основная Study	927,7 ± 86,5	1062,0 ± 101,3	86,6 ± 8,3	71,3 ± 7,4	0,18 ± 0,02*	0,13 ± 0,01	40,4 ± 4,1*,**	85,9 ± 8,8	1,70 ± 0,15*,**	2,5 ± 0,2**
	Контрольная Control	913,1 ± 76,8*	1389,3 ± 107,8	85,5 ± 8,3*	53,5 ± 4,7	0,16 ± 0,02*	0,50 ± 0,04**	69,7 ± 5,8*,**	84,9 ± 8,6	1,30 ± 0,15*,**	0,95 ± 0,10**
Через 1 сут после операции 24 hours after surgery	Основная Study	1100,0 ± 94,2*,**	1392,0 ± 131,2	68,7 ± 10,3**	53,4 ± 4,8	0,20 ± 0,03*	0,11 ± 0,02	41,3 ± 3,9*,**	81,6 ± 7,9	0,53 ± 0,09*,**	0,76 ± 0,08
	Контрольная Control	998,3 ± 94,7*	1794,2 ± 144,5**	76,2 ± 8,1*	40,5 ± 3,4**	0,18 ± 0,02*	0,70 ± 0,06**	63,7 ± 6,4*,**	100,6 ± 11,3	0,60 ± 0,08**	0,67 ± 0,09
Через 3 сут после операции 3 days after surgery	Основная Study	989,6 ± 121,4*	1245,0 ± 110,6	76,9 ± 8,6	60,2 ± 5,3	0,20 ± 0,02*	0,12 ± 0,02	19,5 ± 1,8*	85,2 ± 8,3	0,27 ± 0,02**	0,28 ± 0,03**
	Контрольная Control	1315,2 ± 118,3*,**	1954,6 ± 176,8**	56,8 ± 5,2*,**	36,8 ± 3,2**	0,45 ± 0,04*,**	0,67 ± 0,07**	68,7 ± 7,2*,**	102,3 ± 13,7	0,3 ± 0,04**	0,3 ± 0,03**

* Достоверно по отношению к данному показателю во 2-й подгруппе.

** Достоверно по отношению к данному показателю в Subgroup 2.

*** Достоверно по отношению к фоновой величине данного показателя (p ≤ 0,05).

**** Достоверно по отношению к фоновой величине данного показателя (p ≤ 0,05).

Таблица 2. Уровень маркеров острого повреждения почек в моче больных раком почки в периоперационном периоде
Table 2. Urinary levels of markers for perioperative acute kidney injury in patients with kidney cancer

Этап исследования Stage of investigation	Группа больных Patient group	Цистатин С, нг/мл Cystatin C, ng/ml (норма 1058,7 ± 83,5 нг/мл) (normal 1058.7 ± 83.1 ng/ml)		КИМ-1, нг/мл KIM-1, ng/ml (норма 0,95 ± 0,20 нг/мл) (normal 0.95 ± 0.20 ng/ml)		Интерлейкин 18, пг/мл Interleukin 18, pg/ml (норма 18,8 ± 2,1 пг/мл) (normal 18.8 ± 2.1 pg/ml)		L-FABP, нг/мл L-FABP, ng/ml (норма 0,30 ± 0,02 нг/мл) (normal 0.30 ± 0.02 ng/ml)	
		1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2	1-я подгруппа Subgroup 1	2-я подгруппа Subgroup 2
До операции Before surgery	Основная Study	2154,0 ± 223,6*	1088,0 ± 86,4	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,3	18,1 ± 2,4	17,6 ± 1,8	0,30 ± 0,03*	0,49 ± 0,05
	Контрольная Control	1768,2 ± 154,9*	1238,8 ± 106,4	0,93 ± 0,08	0,90 ± 0,06	20,6 ± 2,8	20,2 ± 1,9	0,40 ± 0,08*	0,70 ± 0,06
Во время операции During surgery	Основная Study	2562,0 ± 241,8	2880,0 ± 213,9**	2,2 ± 0,2*,**	3,3 ± 0,4**	107,5 ± 9,8*,**	185,2 ± 17,6**	16,1 ± 1,5*,**	10,4 ± 1,1**
	Контрольная Control	924,4 ± 83,5*,**	1315,2 ± 121,7	0,96 ± 0,09	0,90 ± 0,08	91,8 ± 8,4*,**	116,4 ± 10,2**	4,30 ± 0,45**	4,60 ± 0,51**
Через 1 сут после операции 24 hours after surgery	Основная Study	1428,0 ± 123,7*,**	2850,0 ± 241,5**	2,1 ± 0,2*,**	2,9 ± 0,3**	23,6 ± 3,4*	37,4 ± 3,8**	2,4 ± 2,0*,**	7,6 ± 0,69**
	Контрольная Control	1490,9 ± 127,6*	3396,3 ± 187,4**	1,0 ± 0,1*	2,2 ± 0,2**	53,0 ± 5,1*,**	34,7 ± 3,6**	2,70 ± 0,33**	2,10 ± 0,24**
Через 3 сут после операции 3 days after surgery	Основная Study	1972,0 ± 148,6*	2828,8 ± 614,4**	2,8 ± 0,3*,**	4,4 ± 0,5**	11,8 ± 1,2*,**	15,6 ± 1,3	1,0 ± 0,98*,**	4,30 ± 0,32**
	Контрольная Control	3737,3 ± 816,4**	3256,2 ± 263,5**	1,9 ± 0,2**	1,9 ± 0,2**	29,4 ± 3,0*,**	16,9 ± 1,8	1,8 ± 0,2*,**	5,1 ± 0,6**

* Достоверно по отношению к данному показателю во 2-й подгруппе.

*Significant in relation to this indicator in Subgroup 2.

** Достоверно по отношению к фоновой величине данного показателя (p ≤ 0,05).

**Significant in relation to the background value of this indicator (p ≤ 0.05).

в среднем в 1,7 раза выше, чем у пациентов 2-й подгруппы.

В динамике исследования у больных 1-й подгруппы основной группы уровень цистатина С в крови повышался на 39,7 % ($p < 0,05$) относительно фоновых величин только через 1 сут после операции и возвращался к исходным значениям через 3 сут. В моче больных 1-й подгруппы основной группы через 1 сут уровень данного показателя снижался в 1,5 раза ($p < 0,05$) и повышался до фоновых величин на 3-и сутки, а у больных 2-й подгруппы уровень цистатина С повышался в 2,6 раза через 40 мин после начала операции и оставался таким через 1 и 3 сут.

Несколько иная ситуация наблюдалась у больных контрольной группы. Так, у пациентов 1-й подгруппы контрольной группы увеличение уровня цистатина С в крови на 54 % относительно фоновых величин отмечено только на 3-и сутки после вмешательства, а в крови больных 2-й подгруппы на 1-е сутки — на 44 % и на 3-и сутки — на 56,8 %. В моче пациентов 1-й подгруппы контрольной группы через 40 мин после начала операции уровень цистатина С снижался относительно фона в 1,9 раза, восстанавливался до контрольных значений через 1 сут и затем увеличивался в 2,1 раза через 3 сут. В моче больных 2-й подгруппы уровень маркера не изменялся через 40 мин после начала вмешательства, повышался через 1 сут в 2,7 раза и оставался таким через 3 сут.

Цистатин С в настоящее время признан мировым медицинским сообществом как самый точный эндогенный маркер СКФ, по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящий креатинин [12]. Причина, по которой уровень цистатина С при развитии ОПП повышается раньше уровня креатинина сыворотки крови, не ясна. Возможное объяснение состоит в том, что цистатин С представляет собой идеальный эндогенный маркер СКФ: он производится всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью, не зависит от изменения массы тела, питания или пола, свободно фильтруется в клубочках, не реабсорбируется и не секретируется в канальцах. В отличие от этого уровень креатинина в сыворотке крови зависит от многих неренальных факторов, влияющих на его генерацию и канальцевую секрецию [9]. Результаты изучения СКФ по уровню цистатина С в основной и контрольной группах представлены в табл. 1. Установлено, что до начала операции у больных 1-й подгруппы обеих групп показатель СКФ не имел достоверных отличий от нормативных значений, тогда как у пациентов 2-й подгруппы он был снижен в среднем на 31,8 %.

В динамике исследования больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы показатель СКФ не имел достоверных отличий от фоновых значений практически во все исследуемые сроки. У пациентов 1-й подгруппы

контрольной группы только через 3 сут было отмечено некоторое снижение СКФ по цистатину С на 36,6 %, что расценивается как умеренное. У больных 2-й подгруппы контрольной группы через 1 и 3 сут наблюдалось уменьшение показателя СКФ относительно фоновых величин на 33,6 и 39,7 % соответственно, снижение относительно нормативных значений составило 52,6 и 57,0 % соответственно.

Молекула повреждения почек КИМ-1 была впервые обнаружена как ген, являющийся маркером регуляции в ишемической почке крысы. Дальнейшие исследования показали, что КИМ-1 — один из наиболее обильно индуцируемых протеинов в почках после ОПП [13]. В моче КИМ-1 — неинвазивный, чувствительный и воспроизводимый биомаркер для раннего выявления ишемического ОПП. Результаты изучения КИМ-1 в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. До операции уровень маркера в крови пациентов 1-й подгруппы основной и контрольной групп не имел достоверных отличий от нормативных показателей. В крови больных 2-й подгруппы уровень КИМ-1 был снижен относительно пациентов 1-й подгруппы в 1,3 раза в основной группе и в 1,9 раза в контрольной относительно нормативных значений показатель КИМ-1 был снижен в 1,4 и 2,2 раза соответственно. В этот срок исследования уровень маркера в моче больных обеих групп был одинаков и не имел достоверных отличий от нормативных значений. Изменений показателя в крови больных обеих подгрупп основной группы в динамике исследования не обнаружено ни в один срок. В крови больных 1-й подгруппы контрольной группы повышение содержания КИМ-1 в 2,6 раза относительно фоновых величин выявили через 3 сут. Увеличение в 5,6 раза показателя в крови больных 2-й подгруппы контрольной группы отмечено через 40 мин от момента начала операции, через 1 сут оно выросло в 7,8 раза и сохранялось на таком уровне через 3 сут.

В моче больных основной группы повышение уровня маркера КИМ-1 выявлено через 40 мин после начала операции в 1,7 ($p < 0,05$) и 2,2 раза у больных 1-й и 2-й подгрупп соответственно. Через 1 сут этот показатель оставался на прежних позициях и несколько увеличивался через 3 сут, превышая фоновые значения в 2,2 и 2,9 раза соответственно. В моче пациентов 1-й подгруппы контрольной группы содержание маркера повысилось в 2 раза только через 3 сут, а у больных 2-й группы — в среднем в 2,3 раза через 1 сут и оставалось на достигнутом уровне через 3 сут.

Провоспалительный цитокин IL-18 является одновременно посредником и биомаркером ишемического ОПП, о чем свидетельствует следующее: экспрессия IL-18 увеличивается в почках при ОПП, ингибирование IL-18 защищает мышей от ОПП, содержание IL-18 увеличивается в моче у мышей и человека при ОПП [9]. Доказано, что IL-18 может освобождаться из

поврежденных трубчатых эпителиальных клеток в моче и служит биомаркером ОПП [14].

Результаты изучения IL-18 в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. До операции в крови пациентов 1-й подгруппы основной и контрольной групп уровень маркера был в среднем на 36,7 % ниже нормативных величин, а в крови больных 2-й подгруппы, напротив, в 2,7 раза выше. В моче больных основной и контрольной групп в этот срок исследования показатель не имел достоверных отличий от значений у доноров.

Через 40 мин после начала операции содержание IL-18 в крови больных 1-й подгруппы основной группы повышалось в 1,9 раза, оставаясь на этом уровне через 1 сут и возвращаясь к исходному уровню через 3 сут. В крови пациентов 1-й подгруппы контрольной группы уровень маркера в этот срок увеличивался в 3,4 раза и оставался таким через 1 и 3 сут. В крови больных 2-й подгруппы основной и контрольной групп во все исследуемые сроки содержание маркера не изменялось относительно фоновых величин.

В моче пациентов 1-й подгруппы основной группы повышение в 6 раз уровня IL-18 обнаружено через 40 мин после начала операции, затем наблюдалось резкое его снижение до фоновых величин через 1 сут и падение относительно фона в 1,5 раза через 3 сут. В 1-й подгруппе контрольной группы уровень маркера увеличивался в 3,5 раза также через 40 мин после начала операции, через 1 и 3 сут отмечено прогрессивное снижение показателя в 1,7 и 1,8 раза относительно соответствующего предыдущего срока исследования. В моче больных 2-й подгруппы основной группы содержание IL-18 увеличивалось в 10,5 раза относительно фоновых значений через 40 мин после операции, оставалось повышенным в 2,1 раза относительно фона через 1 сут и не имело достоверных отличий от показателя до операции через 3 сут. Практически аналогичная динамика уровня IL-18 была отмечена в моче больных 2-й подгруппы контрольной группы: увеличение в 3,9 раза относительно фоновых значений через 40 мин после операции, снижение в 3,4 раза относительно предыдущего срока исследования через 1 сут и отсутствие достоверных отличий от показателя до операции через 3 сут.

Белок, связывающий печеночные жирные кислоты L-FABP, — протеин с молекулярной массой 14 кДа, в норме выявляется в проксимальных извитых и прямых канальцах почки [15]. Вестерн-блотт-анализ подтвердил наличие L-FABP в моче. Его уровень спустя 4 ч после операции на сердце в моче был мощным независимым индикатором риска развития ОПП. Исследования показывают, что уровень L-FABP в моче также может быть многообещающим показателем ОПП [16].

Результаты изучения содержания L-FABP в крови и моче больных представлены в табл. 1 и 2. Установлено, что до операции в крови и моче больных 1-й

подгруппы уровень маркера не имел достоверных отличий от нормативных значений, тогда как у пациентов 2-й подгруппы он превышал их в 2,2 и 1,6 раза соответственно в крови и моче в основной группе и в 1,5 и 2,3 раза соответственно в контрольной. Через 40 мин после операции наблюдалось резкое повышение уровня L-FABP в крови: в 4,6 и 2,7 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 3,3 и 1,5 раза соответственно у пациентов контрольной группы. В моче в этот срок исследования также отмечено увеличение уровня L-FABP в 53,7 и 21,2 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 10,8 и 6,6 раза соответственно у пациентов 1-й и 2-й подгрупп контрольной группы. Через 1 сут в крови уровень маркера снизился относительно предыдущего срока исследования в среднем в 3,2 раза у пациентов 1-й и 2-й подгрупп основной группы и в 2,2 и 1,4 раза соответственно у больных контрольной группы. В моче в этот срок показатель уменьшился относительно предыдущего срока наблюдения в 6,7 и 1,4 раза соответственно у больных 1-й и 2-й подгрупп основной группы, в 1,6 и 2,2 раза соответственно у пациентов контрольной группы, однако во всех случаях оставался значительно выше фоновых значений. Через 3 сут в крови больных 1-й и 2-й подгрупп обеих групп уровень L-FABP был ниже фоновых величин: в основной группе — в 1,4 ($p < 0,05$) и 3,3 раза, в контрольной — в 1,3 и 2,2 раза соответственно. Однако в моче пациентов основной и контрольной групп в этот срок показатели превосходили фоновые значения: в 1-й подгруппе — в 3,3 и 4,5 раза, во 2-й — в 8,8 и 7,3 раза соответственно.

В течение последнего 10-летия проводились исследования по созданию моделей и методов, позволяющих идентифицировать несколько белков в моче или сыворотке крови, которые сигнализируют о структурных повреждениях почечных канальцев [17]. Тем не менее использование этих биомаркеров не было внедрено в клиническую практику для выявления ОПП, в частности из-за недостатка доказательств, представленных в небольших исследованиях. Введение нового понятия — острое повреждение почек — позволит на ранних этапах диагностировать нарушение функции почек с проведением своевременной коррекции и предотвращением усугубления почечной недостаточности [18].

При анализе полученных результатов очевидно, что эпидуральная блокада сохраняет статус СКФ на протяжении 3 сут послеоперационного периода без изменения, тогда как при стандартной анестезии у больных 2-й подгруппы контрольной группы СКФ по цистатину С уменьшается через 1 сут в 1,5 раза, через 3 сут снижение СКФ отмечено в обеих подгруппах контрольной группы: в 1-й — в 1,6 раза, во 2-й — в 1,7 раза относительно фоновых величин.

Хотя цистатин С и относят к группе биомаркеров ОПП, он не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения СКФ [19]. Этот маркер свободно проходит через базальную мембрану клубочка, реабсорбируется в канальцах почек, отсутствует его канальцевая секреция. Повышение уровня этого биомаркера в сыворотке крови отражает снижение СКФ, а в моче указывает на канальцевую дисфункцию [20].

Относительно IL-18 создается двойное впечатление. Этот цитокин относится к провоспалительным и выделяется в мочу эпителием проксимальных канальцев под действием повреждающих факторов. Считается, что на его уровень не влияют большинство нефротоксинов, хроническая болезнь почек, инфекция мочевого тракта, нефротический синдром или преренальная азотемия [21]. С другой стороны, определение повышенного уровня IL-18 в моче позволяет предсказать наличие ОПП за 24 ч до роста уровня сывороточного креатинина [22].

В настоящем исследовании мы не обнаружили повышения маркера в моче ни до начала операции, ни через 3 сут после нее. Однако отмечено значительное возрастание уровня IL-18 через 40 мин от момента начала вмешательства и с достоверным снижением через 1 сут после него, причем в обеих группах больных. Такая же особенность наблюдалась и в крови больных 1-й подгруппы основной группы, т. е. его увеличение через 40 мин от момента начала операции и с достоверным снижением через 1 сут после нее. В крови пациентов 1-й подгруппы контрольной группы, однако, нормализации показателя не отмечено и через 3 сут после операции. В крови больных 2-й подгруппы обеих групп данный показатель был изначально высоким и не реагировал на проводимые мероприятия во все сроки исследования.

Динамику L-FABP и KIM-1, по-видимому, целесообразно рассматривать как показатель адекватной детоксикационной функции почек – выведение метаболитических субстратов, продуцируемых в условиях нарушения тканевого метаболизма при ишемии/реперфузии органа.

KIM-1, известный также как TIM-1, поскольку экспрессируется на низком уровне субпопуляциями активированных Т-клеток, является гликопротеином, который принимает участие в клеточном взаимодействии. Его концентрация увеличивается в проксимальных отделах нефрона при ОПП различного генеза [13]. Было выдвинуто предположение, что канальцевые поражения почек при хронической сердечной недостаточности могут присутствовать и у пациентов с нормальной функцией почек [23]. Увеличение выделения KIM-1 с мочой более специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов. Известно, что образующийся

при повреждении почек KIM-1 воздействует на сохранившиеся эпителиальные клетки и превращает их в фагоциты, усиливает фагоцитоз омертвевших клеток, повышает интенсивность процессов восстановления структуры и функции почечной ткани. После повреждения канальцев почек KIM-1 начинает выводиться с мочой [13].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, показывают отсутствие накопления маркера в крови больных основной группы на протяжении всего срока исследования при увеличении его содержания в моче через 40 мин от момента начала операции, что можно рассматривать как адекватную санацию почек и процесс восстановления структуры и функции почечной ткани. Несколько другая ситуация регистрируется в контрольной группе: уровень KIM-1 в крови больных 2-й подгруппы увеличился через 40 мин от момента начала операции и оставался высоким через 3 сут, однако выделение маркера с мочой нельзя назвать адекватным; через 3 сут в крови и моче больных 1-й подгруппы найдено увеличение содержания KIM-1 в среднем в 2 раза.

Печеночная форма белка L-FABP экспрессируется не только в печени, но и в извитой и прямой частях почечных канальцев. Существует обстоятельство, ограничивающее его применение как маркера ОПП: этот белок выражено экспрессируется в печени, свободно фильтруется клубочками, но большая часть быстро реабсорбируется мегалинзависимым механизмом в проксимальных канальцах [24]. В почках человека L-FABP содержится преимущественно в проксимальных канальцах, которые используют жирные кислоты в качестве основного источника энергии.

Динамику изменения уровня L-FABP в крови и моче больных контрольной и основной групп в настоящем исследовании также целесообразно рассматривать как санацию почек, однако более растянутую во времени. Так, при нормальном содержании маркера в крови через 3 сут после операции его уровень в моче пациентов обеих групп был повышен, особенно у больных 2-х подгрупп.

Заключение

В течение последних десятилетий появились новые биомаркеры для диагностики ОПП. Однако они были проверены путем сравнения с «золотым стандартом», которым является оценка уровня креатинина. Универсальное определение возможности развития ОПП имеет важное значение для его своевременного лечения. Нужно найти способ включить в определение возможности развития ОПП биомаркеры, которые показывают непосредственное повреждение, вместе с биомаркерами, используемыми в настоящее время для измерения функции фильтрации. Это определение должно формулироваться на основе фактических данных,

а не на основе мнений или консенсуса. В настоящее время опыт работы с биомаркерами острой травмы почек по-прежнему ограничен. Таким образом, несмотря на имеющийся опыт в оценке функции почек, есть еще место для совершенствования.

По результатам настоящего исследования можно сделать заключение, что применение эпидуральной

блокады (основная группа) в периоперационном периоде у больных локализованным раком при резекции почки в условиях тепловой ишемии оказывает отчетливый нефропротективный эффект, позволяя сохранить функциональные показатели почек на исходном уровне в отличие от стандартного ведения пациентов (контрольная группа).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sun M., Bianchi M., Trinh Q.D. et al. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities. *BJU Int* 2013;111(1):67–73. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11254.x. PMID: 22612472.
- Becker F., Roos F.C., Janssen M. et al. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm. *Eur Urol* 2011;59(6):931–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.017. PMID: 21371812.
- Susantitaphong P., Cruz D.N., Cerda J. et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482–93. DOI: 10.2215/CJN.00710113. PMID: 23744003.
- Singbartl K., Kellum J.A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification and outcomes. *Kidney Int* 2012;81(9):819–25. DOI: 10.1038/ki.2011.339. PMID: 21975865.
- Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N. Determination of acute renal failure: Small and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1314–9. DOI: 10.2215/CJN.02070606/. PMID: 17699363.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a troponin as a biomarker for acute kidney damage human. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:419–28.
- Nguyen M.T., Devarajan P. Biomarkers for the early diagnosis of acute renal injury. *Pediatr Nephrol* 2008;23(12):2151–7. DOI: 10.1007/s00467-007-0470-x. PMID: 17394022.
- Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 2007;40(3–4):153–61. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014. PMID: 17234172.
- Кит О.И., Францианц Е.М., Димитриади С.Н. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология* 2015; 11(3):34–9. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N. et al. Role of markers for acute kidney injury in surgical management of patients with renal cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2015;11(3):34–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39.
- Edelstein C.L. Biomarkers of acute renal injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):222–34. DOI: 10.1053/j.ackd.2008.04.003. PMID: 18565474.
- Hoek F., Kemperman F., Krediet R. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024–31.
- Devarajan P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008;4(2):387–98. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800.
- Sterner G., Björk J., Carlson J. et al. Validation of a new plasma cystatin C-based formula and the Modification of Diet in Renal Disease creatinine-based formula for determination of glomerular filtration rate. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43(3):242–9.
- Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R. et al. Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143–50. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376.
- Soni S.S., Pophale R., Ronco C. New biomarkers for acute renal injury. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1257–63. DOI: 10.1515/CCLM.2011.664. PMID: 21726165.
- Чингаева Г.Н., Жумабекова М.А., Мамуова Г.Б. и др. Острое повреждение почек – современный взгляд. *Вестник КазНМУ* 2013;(4):1. Доступно по: <http://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie-pochek-sovremennyy-vzglyad> (дата обращения 02.03.2017). [Chingaeva G.N., Zhumabekova M.A., Mamuova G.B. et al. Acute kidney injury – a modern look. *Vestnik KazNMU = Bulletin of KazNMU* 2013;(4):1. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/ostroe-povrezhdenie-pochek-sovremennyy-vzglyad> (date 02.03.2017). (In Russ.)].
- Nakamura T., Sugaya T., Kawagoe Y. et al. Effect of pravastatin on urinary liver-type fatty-acid-binding protein in patients with nondiabetic mild chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26(1):82–6. DOI: 10.1159/000091956. PMID: 16534182.
- Mir M.C., Pavan N., Parekh D.J. Current paradigm for ischemia in kidney surgery. *J Urol* 2016;195(6):1655–63. DOI: 10.1016/j.juro.2015.09.099. PMID: 26804756.
- Parekh D.J., Weinberg J.M., Ercole B. et al. Tolerance of the human kidney to isolated controlled ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):506. DOI: 10.1681/ASN.2012080786. PMID: 23411786.
- Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif* 2010;4(29):357–65. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter-*

- national supplements 2012. Vol. 2, Issue 1.
22. Morgan C.J., Zappitelli M., Robertson C.M. et al. Risk factors for and out-comes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162(1):120–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.054. PMID: 22878115.
23. Jungbauer C.G., Birner C., Jung B. et al. Kidney injury molecule-1 and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur J Heart Fail* 2011;13(10):1104–10. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr102. PMID: 21846754.
24. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина* 2014;1(4):125–30. [Urazaeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal damage: a literature review. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2014;1(4):125–30. (In Russ.)].