

# РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ПОСТРЕНАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

Ю. С. Сидоренко, Н. Д. Ушакова, А. А. Маслов, А. В. Яшкина

ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

## Renal Reperfusion Lesion in Patients with Postrenal Obstruction

Yu. S. Sidorenko, N. D. Ushakova, A. A. Maslov, A. V. Yashkina

Rostov Research Oncological Institute

**Цель исследования** — определить роль реперфузионного поражения почек в развитии почечной недостаточности у онкологических больных после устранения длительно формирующейся окклюзии мочевых путей. **Материалы и методы.** Основу исследования составили 26 больных, течение онкологического заболевания у которых осложнилось формированием обструкции мочевых путей с развитием почечной недостаточности. Всем больным выполняли хирургическое лечение, направленное на устранение окклюзии мочевых путей. Во всех случаях в раннем послеоперационном периоде наблюдали прогрессирование нарушений функционального состояния почек. В целях изучения механизмов развития почечной недостаточности после проведения хирургического вмешательства изучали динамику показателей микроциркуляции, газообмена, показателей оксидантно-антиоксидантного баланса, функционального состояния почек. Анализ показателей клинико-лабораторного обследования проводили до операции, на 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода. **Результаты.** Проведенные исследования выявили важную роль реперфузионного поражения почек в развитии почечной недостаточности у онкологических больных после устранения длительно формирующейся обструкции мочевых путей, что необходимо учитывать при подготовке больных к операции и ведению их в послеоперационном периоде — включение в терапию мембранстабилизирующих, антиоксидантных препаратов и дезинтоксикационного лечения. **Ключевые слова:** почечная недостаточность, обструкция мочевых путей, опухоли.

**Objective:** to define a role of renal reperfusion lesion in the development of renal failure in cancer patients after elimination of longstanding urinary tract occlusion. **Subjects and methods.** The study covered 26 patients in whom cancer disease was complicated by the development of urinary tract obstruction with evolving renal failure. All the patients received surgical treatment aimed at eliminating urinary tract occlusion. In the early postoperative period, progression of renal dysfunction was seen in all cases. The time course of changes in microcirculation, gas exchange, oxidative-antioxidative balance, and renal function were investigated to study the mechanisms responsible for the development of renal failure after surgery. Clinical and laboratory indices were analyzed before and 1 and 2 days after surgery. **Results.** The study has revealed that renal reperfusion lesion plays a prominent role in the development of renal failure in cancer patients after elimination of longstanding urinary tract obstruction, which should be borne in mind when preparing patients for surgery and managing them in the postoperative period, namely, to include membrane-stabilizers, antioxidants, and detoxicant therapy. **Key words:** renal failure, urinary tract obstruction, tumors.

Частичная или полная обструкция мочевых путей с нарушением почечных функций у больных со злокачественными новообразованиями встречается значительно чаще, чем в общей популяции. Постренальная обструкция в большом проценте случаев сопровождается развитием рака простаты, мочевого пузыря, шейки или тела матки, часто выявляется при наличии забрюшинно расположенных опухолевых узлов, спаечно-склерозирующем процессе после лучевой терапии (Murphy S. W. et al., 2000). Зачастую даже длительно существующая почечная недостаточность, связанная с онкологическим заболеванием, обратима при проведении этиотропного лечения — устранении окклюзии мочевых путей. Вместе с тем, в ряде случаев, после восстановления пассажа мочи наблюдается сохранение, либо прогрессирование нарушений почечных функций, что служит причиной

для отказа в проведении специфического противоопухолевого лечения, ухудшает прогноз заболевания.

Развитие постренальной почечной недостаточности связано с афферентной почечной вазоконстрикцией, как ответ на резкое повышение внутрилоханочного и внутриканальцевого давления, с последующим выбросом ангиотензина II и тромбоксана A<sub>2</sub>, нарушением микрогемодиализации почек, формированием ишемии почечной ткани. Известно, что в условиях ишемии повреждаются ферментные системы биологического окисления, доступность кислорода тканям резко снижается, в митохондриях прекращается окислительное образование энергии, включается анаэробный путь гликолиза Эмбдена-Мейерхофа. Недостаток кислорода и энергии способствует изменению функций клеточных мембран по поддержанию трансмембранного потенциа-

ла, нарушается соотношение внутри- и внеклеточных ионов калия, кальциевого баланса с резким повышением его внутриклеточной концентрации. Эти изменения сопровождаются ростом внутриклеточной осмолярности, что при восстановлении кровотока в условиях повышенной проницаемости клеточных мембран приводит к «капиллярной утечке жидкости», отеку тканей, увеличению тканевого давления, нарушению гемодинамики. Одновременно рост оксигенации на фоне истощения механизмов антиоксидантной защиты приводит к дополнительному образованию активных форм кислорода, нарушению продукции пероксида водорода и супероксидных радикалов, дальнейшему повреждению структуры и изменению физико-химических свойств клеточных мембран с последующей активацией локальных и системных повреждений [1–4]. В настоящее время доказана важная роль реперфузионного повреждения тканей в генезе органных нарушений при многих патологических состояниях, в том числе, и при острой ишемии почек. Вместе с тем, участие механизмов реперфузии в развитии почечной недостаточности после устранения длительной обструкции мочевых путей не изучено.

Цель исследования — определить роль реперфузионного поражения почек в развитии почечной недостаточности у онкологических больных после устранения длительно формирующейся окклюзии мочевых путей.

## Материалы и методы

Основу исследования составили 26 больных, течение онкологического заболевания у которых осложнилось формированием обструкции мочевых путей с развитием почечной недостаточности. Всем больным выполняли хирургическое лечение, направленное на устранение окклюзии мочевых путей. Во всех случаях в раннем послеоперационном периоде наблюдали прогрессирование нарушений функционального состояния почек. В целях изучения механизмов развития почечной недостаточности после проведения хирургического вмешательства изучали динамику показателей микроциркуляции, газообмена, показателей оксидантно-антиоксидантного баланса. Путем биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы с использованием щелевой лампы с кратностью увеличения 50 и подсветом холодного освещения 30 Вт исследовали сосудистые, внутрисосудистые и периваскулярные нарушения периферической циркуляции с последующей балльной оценкой выявленных расстройств микроциркуляции по В. С. Волкову и соавт. (1976). Определяли газовый состав крови (Ciba-Corning 258 рН/ Blood Gas-Analyzer, Англия). Транспорт ( $TO_2$ ), потребление ( $DO_2$ ), коэффициент экстракции кислорода тканями ( $КЭО_2$ ) рассчитывали по стандартным формулам с учетом параметров центральной гемодинамики, полученных методом тетраполярной реовазографии по М. И. Тищенко (1973). Исследовали содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и гемолизатах эритроцитов (Стальная М. Д., Горишвили Т. Д., 1977), суммарную пероксидантную активность (СПА) крови (Внуков В. В., 1979), активность перулоплазмина (ЦП) крови (Колб В. Г., Камышникова В. С., 1982), каталазы (КА) плазмы и эритроцитов (Королюк М. А. и соавт., 1988), супероксиддисмутазы (СОД) (Fried R., 1975). В качестве дополнительного теста функционального состояния клеточной мембраны использовали показатель внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ), величина которого определяется для выведения цифровых значений содержания КА и СОД (Каракашов А. В. и соавт., 1989). Состояние функции почек оценивали по уровню мочевины и креатинина крови, содержанию полипептидов средней

молекулярной массы (ПСММ) и  $\beta_2$ -микроглобулина ( $\beta_2$ -МГ) в крови и моче. Анализ показателей клинико-лабораторного обследования проводили до операции, на 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода.

Полученные результаты обработаны методом вариационного анализа с применением *t*-критерия Student-Fisher на персональном компьютере IBM Pentium III с использованием программы «STATISTICA 6.0».

## Результаты и обсуждение

Анализ исходного состояния выявил, что формирование почечной недостаточности у исследуемых больных сопровождалось выраженными нарушениями микроциркуляции. При биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы наблюдали сосудистые, внутрисосудистые и периваскулярные изменения в терминальном отделе сосудистого русла. Это проявлялось неравномерностью калибра венул и артериол, повышением извитости микрососудов, запустеванием капилляров с образованием аваскулярных зон, замедлением кровотока, сладжированием в венулах и капиллярах форменных элементов крови в виде гранулярного и гранулярно-зернистого тока крови, формированием экстравазатов, развитием диффузного периваскулярного отека. Общий конъюнктивальный индекс этих изменений достигал  $13,59 \pm 1,11$  баллов ( $p < 0,01$ ).

На фоне нарушений микроциркуляции отмечали включение в патологический процесс всех механизмов транспорта кислорода с развитием гипоксии смешанного типа. Выявили изменения как газового состава крови, так и системного транспорта  $O_2$ . Уменьшение парциального давления  $O_2$  в артериальной крови до  $76,0 \pm 3,7$  мм рт. ст. (норма — 80–100 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), насыщения и содержания  $O_2$  в артериальной крови — до  $92,3 \pm 1,1\%$  (норма — 95–98%,  $p < 0,05$ ) и  $126,3 \pm 0,16$  мл/л (норма — 160–200 мл/л,  $p < 0,01$ ) и в венозной крови — до  $64,5 \pm 2,9\%$  (норма — 70–76%,  $p < 0,05$ ) и  $87,9 \pm 0,20$  мл/л (норма — 125–160 мл/л,  $p < 0,01$ ), снижение транспорта  $O_2$  до  $431,2 \pm 12,6$  мл/мин  $m^2$  (норма — 550–680 мл/мин  $m^2$ ,  $p < 0,01$ ), повышение  $КЭО_2$  до  $30,4 \pm 0,7\%$  (норма — 24–28%,  $p < 0,05$ ) свидетельствовали о формировании кислородной задолженности в тканях.

Одновременно с развитием гипоксии наблюдали активацию процессов липидной пероксидации при параллельном снижении активности факторов антиоксидантной защиты организма. Отмечали увеличение МДА в плазме и гемолизатах эритроцитов до  $14,45 \pm 0,44$  нмоль/мг Нб (контроль —  $7,56 \pm 0,76$  нмоль/мг Нб,  $p < 0,01$ ) и  $5,81 \pm 0,11$  нмоль/мг Нб (контроль —  $1,75 \pm 0,16$  нмоль/мг Нб,  $p < 0,01$ ), суммарной пероксидантной активности крови до  $8,13 \pm 0,36$  ед/мл (контроль —  $3,33 \pm 0,44$  ед/мл,  $p < 0,01$ ), уменьшение содержания эритроцитарной КА до  $42,41 \pm 4,97$  ед/мг Нб (контроль —  $73,08 \pm 6,42$  ед/мг Нб,  $p < 0,01$ ) и супероксиддисмутазы до  $2,11 \pm 0,27$  ед/мг Нб (контроль —  $3,33 \pm 0,44$  ед/мг Нб,  $p < 0,01$ ). При этом отсутствие снижения КА плазмы связывали с выходом ее из эритроцитов вследствие нарушения проницаемости клеточных мембран, либо их деструкции в результате патологического воздействия продуктов ПОЛ. Это косвенно подтверждалось повышением уровня внеэритроцитарного гемоглобина до

Таблица 1

**Динамика показателей биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы  
после устранения окклюзии мочевых путей (n=12)**

| Показатель                        | Значение показателей на этапах исследования в баллах ( $M \pm m$ ) |             |             |
|-----------------------------------|--|-------------|-------------|
|                                   | до операции  | 2-е сутки   | 3-и сутки   |
| Индекс периваскулярных изменений  | 1,43±0,06  | 0,73±0,08*  | 1,01±0,09*# |
| Индекс внутрисосудистых изменений | 2,99±0,12  | 2,64±0,12*  | 2,67±0,13*  |
| Индекс сосудистых изменений       | 10,25±0,24   | 9,38±0,24*  | 10,79±0,20# |
| Общий конъюнктивальный индекс     | 14,67±0,42   | 12,75±0,44* | 14,27±0,42# |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: \* —  $p < 0,01-0,05$  в сравнении с исходом; # —  $p < 0,01-0,05$  в сравнении со 2-и сутками.

Таблица 2

**Динамика показателей гемодинамики и газообмена  
после устранения окклюзии мочевых путей (n=11)**

| Показатель                              | Значение показателей на этапах исследования в баллах ( $M \pm m$ ) |              |              |
|---|--|--------------|--------------|
|   | до операции  | 2-е сутки    | 3-и сутки    |
| СИ, л·м <sup>2</sup> ·мин <sup>-1</sup> | 3,32±0,19  | 3,57±0,21    | 3,50±0,21    |
| ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>            | 2149,2±54,1  | 1987,3±77,1* | 1994,1±42,1* |
| РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст.           | 76,2±3,4   | 76,7±2,9     | 76,1±3,2     |
| РvО <sub>2</sub> , мм рт. ст.           | 40,5±1,7   | 40,1±1,6     | 40,1±3,0     |
| SaO <sub>2</sub> , %                    | 92,2±0,9   | 94,7±1,1*    | 91,4±1,7#    |
| SvO <sub>2</sub> , %                    | 64,1±2,7   | 60,1±2,1     | 60,4±2,2     |
| CaO <sub>2</sub> , мл/л                 | 125,9±1,8  | 132,3±1,5*   | 123,8±1,6#   |
| CvO <sub>2</sub> , мл/л                 | 87,5±0,9   | 82,2±0,8*    | 89,8±1,6#    |
| ТО <sub>2</sub> , мл/мин м <sup>2</sup> | 418,0±34,2   | 472,3±31,5   | 433,3±33,6   |
| ДО <sub>2</sub> , мл/мин м <sup>2</sup> | 127,5±4,5  | 165,3±2,5*   | 115,5±9,4*#  |
| КЭО <sub>2</sub> , %                    | 30,5±0,8   | 35,0±0,8*    | 26,7±1,0*#   |

Таблица 3

**Динамика показателей ПОЛ и АОС после устранения окклюзии мочевых путей (n=12)**

| Показатель   | Значение показателей на этапах исследования в баллах ( $M \pm m$ ) |            |             |
|--|--|------------|-------------|
|  | до операции  | 2-е сутки  | 3-и сутки   |
| МДА пл., нмоль/мг Нб                                 | 14,29±0,39   | 14,31±0,35 | 14,77±0,41  |
| МДА эр., нмоль/мг Нб                                 | 5,76±0,13  | 5,91±0,14  | 6,27±0,14*  |
| СПА, ед./мл  | 8,11±0,31  | 8,87±0,33* | 8,89±0,32*  |
| КА эр., ед./мг Нб                                    | 42,78±2,51   | 39,12±3,31 | 37,21±2,53* |
| КА пл., нмоль Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мл/мин. | 5,43±0,47  | 5,30±0,23  | 5,04±0,22   |
| СОД, ед./мг Нб                                       | 2,21±0,17  | 1,71±0,12* | 1,71±0,15*  |
| ЦП, мкМ  | 1,80±0,12  | 1,56±0,10* | 1,61±0,11*  |

2,17±0,16 мкМ/л (контроль — 1,46±0,20,  $p < 0,05$ ). Невысокое же содержание ЦП ( $p > 0,05$ ) свидетельствовало об усилении окислительной модификации антиоксидантных ферментов при недостаточности механизмов антиоксидантной защиты организма.

Анализ показателей функционального состояния почек показал, что повышение уровня мочевины до 15,2±4,3 ммоль/л (контроль — 4,7±1,2 ммоль/л,  $p < 0,01$ ) и креатинина крови до 0,378±0,127 ммоль/л (контроль — 0,127±0,946 ммоль/л,  $p < 0,01$ ) сопровождалось увеличением концентрации ПСММ и МГ в крови до 0,422±0,031 у. е. и 12,28±0,76 мг/л (контроль — 0,162±0,035 у. е. и 1,75±0,28 мг/л,  $p < 0,01$ ) и в моче до 0,628±0,041 у. е. и 2134,3±77,1 мкг/л моче (контроль — 0,210±0,093 у. е. и 278,6±15,1 мкг/л,  $p < 0,01$ ), что характеризовало нарушение функционального состояния как клубочкового, так и канальцевого аппаратов почек.

На следующие сутки после устранения окклюзии мочевых путей отмечали снижение выраженности рас-

стройств микроциркуляции ( $p < 0,01$ ), что обычно связывают с улучшением гемодинамики почек в результате уменьшения внутривисцерального давления, устранения лоханочно-почечных, пузырно-мочеточниково-почечного рефлюксов. Однако к 3-м суткам исследования парциальные и суммарный индексы микроциркуляторных нарушений вернулись к исходным величинам (табл. 1).

На 2-е сутки после операции выявили улучшение оксигенации артериальной крови. Это проявлялось повышением насыщения и содержания О<sub>2</sub> в артериальной крови ( $p < 0,01$ ). На этом фоне значительно увеличилось потребление кислорода, КЭО<sub>2</sub>, уменьшилось исходно невысокое содержание О<sub>2</sub> в венозной крови ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о высоком уровне тканевого метаболизма. Последующее снижение к 3-м суткам SaO<sub>2</sub>, CaO<sub>2</sub>, CvO<sub>2</sub>, ДО<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ), а также динамика КЭО<sub>2</sub> характеризовали нарастание кислородного дефицита в тканях (табл. 2).

Одновременно на 2-е сутки после операции выявили увеличение СПА, уменьшение СОД и ЦП, а на 3-и сутки — повышение МДА эритроцитов, снижение уровня эритроцитарной КА (см. табл. 3).

После проведения оперативного вмешательства у всех больных отмечали ухудшение функционального состояния почек. Выявили нарастание уровней ПСММ и 2МГ в крови и моче, увеличение концентрации мочевины и креатинина крови ( $p < 0,01$ ).

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что улучшение кровотока и доступности кислорода к ишемизированным тканям почки после устранения длительно формирующейся обструкции

мочевых путей у онкологических больных сопровождается развитием относительной гипероксии в почке, где процессы гиперпероксидации липидов преобладают над активностью факторов антиоксидантной защиты. Это приводит к дальнейшей интенсификации ПОЛ, ослаблению ответных реакций факторов антиоксидантной системы, ухудшению гемодинамики, увеличению кислородного дефицита в тканях, высокой активности воспаления, нарастанию эндотоксемии. Такие изменения характерны для развития «синдрома реперфузии». Эти обстоятельства необходимо учитывать при подготовке больных к операции и ведению их в послеоперационном периоде — включение в терапию мембранстабилизирующих, антиоксидантных препаратов и дезинтоксикационного лечения.

### Литература

1. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
2. *Лукьянова Л. Д.* Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции. В кн.: Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. 2001. 56–70.
3. *Неймарк М. И., Меркулов И. В.* Патогенез синдрома «ишемия-реперфузия» и его роль в возникновении полиорганной недостаточ-

ности у больных, перенесших операции на брюшной аорте. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии (избранные лекции) Тр. ГУ НИИОР РАМН 2003; 3. 525–545.

4. *Никонов В. В.* Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. Харьков: Консум; 2002.

Поступила 21.05.07

#### ACCP 2007 — American College of Chest Physicians

From 20/10/2007 to 25/10/2007  
In Chicago, Illinois, United States  
*Phone:* +1 847 498-1400  
*Fax:* +1 847 498-5460  
*Email:* accp@chestnet.org  
*Website:* <http://www.chestnet.org>

#### A.P.I.C.E 2007 International Symposium on Critical Care Medicine 22th Annual Meeting

From 9/11/2007 to 11/11/2007  
In Venice, Italy  
*Phone:* +39 040 660352  
*Fax:* +39 040 660353  
*Email:* apice@keycongressi.it  
*Website:* <http://www.keycongressi.it>

#### SCCM 2008 — Society of Critical Care Medicine — 37th Critical Care Conference

From 2/2/2008 to 6/2/2008  
In Honolulu, Hawaii, United States  
*Phone:* +1 847 827 6888  
*Fax:* +1 847 827 6886  
*Email:* registration@sccm.org  
*Website:* <http://www.sccm.org>

#### ATS 2008 — American Thoracic Society

From 16/5/2008 to 21/5/2008  
In San Francisco, California, United States  
*Phone:* +1 212 315-8658  
*Fax:* +1 212 315-8653  
*Website:* <http://www.thoracic.org>

#### IFFS — International Federation Shock Society

From 28/6/2008 to 2/7/2008  
In Cologne, Germany  
*Phone:* +49 (0)221 98957-0  
*Fax:* +49 (0)221 98957-30  
*Email:* sekretariat-neugebauer@uni-koeln.de

#### Society of Critical Care Medicine: 38th Critical Care Congress

From 31/1/2009 to 4/2/2009  
In Nashville, Tennessee, United States  
*Phone:* +1 847 827-6888  
*Fax:* +1 847 827-6886  
*Email:* info@sccm.org  
*Website:* <http://www.sccm.org>