

Динамика маркеров острого почечного повреждения при резекции почки по поводу рака

Е. М. Франциянц, Н. Д. Ушакова, О. И. Кит, Д. А. Розенко, С. Н. Димитриади, А. Н. Шевченко, Ю. А. Погорелова, Н. Д. Черярина, Л. С. Козлова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

The Dynamics of Acute Renal Impairment Markers During a Surgery for Kidney Cancer

Elena M. Frantsiyants, Natalia D. Ushakova, Oleg I. Kit, Dmitry A. Rozenko, Sergey N. Dimitriadi, Aleksey N. Shevchenko, Yulia A. Pogorelova, Natalia D. Cheryarina, Larisa S. Kozlova

Rostov Scientific Research Oncological Institute, Ministry of Health of Russia, 63 14th Line Str., Rostov-na-Donu 344037, Russia

Цель исследования — изучить влияние эпидуральной блокады на функциональное состояние почек у больных локализованным раком при проведении резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материал и методы. Обследовали 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) локализованным раком почки $T_1N_0M_0$ в возрасте $56,5 \pm 8,7$ года. Всем больным выполнили резекцию почки в условиях тепловой ишемии (15–20 минут). Больных разделили на 2 группы: основную (25 человек), в которой в периоперационном периоде применяли эпидуральную блокаду, и контрольную (20 пациентов) — без эпидуральной блокады. В крови и моче методом ИФА исследовали — цистатин С, L-FABP, КИМ-1, ИЛ-18, а также СКФ. Обследование проводили за 1 час до операции, через 20 минут после этапа тепловой ишемии, в 1-е и 3-и сутки. По исходной концентрации цистатина С в крови больные каждой группы были разделены на 2 подгруппы: 1 — концентрация цистатина С 1000 нг/мл и ниже, 2 — выше 1000 нг/мл. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» по *t*-критерию Стьюдента для 2-х независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Установили, что при выполнении резекции почки в условиях тепловой ишемии функциональные показатели почек к 3-м суткам после операции на фоне проводимой в периоперационном периоде эпидуральной блокады соответствовали исходным. В контрольной группе наблюдали нарушения со стороны тубулоинтерстиция и гломерулярного аппарата. Значения СКФ у больных основной группы к 3-м суткам сохранялись в пределах нормальных значений, тогда как у больных контрольной группы СКФ была снижена относительно исходных значений на 38,8% ($p < 0,05$).

Заключение. Применение в периоперационном периоде эпидурального блока у больных локализованным раком почки, подвергнутых резекции органа в условиях тепловой ишемии, оказывает нефропротективное влияние, обеспечивая сохранение функциональных показателей почек на исходном уровне.

Ключевые слова: локализованный рак почки; тепловая ишемия; острое почечное повреждение; маркеры острого почечного повреждения; эпидуральная блокада

The purpose of the study is to investigate the effect of epidural block on the functional state of the kidneys in patients with localized cancer during kidney resection under the conditions of warm ischemia.

Materials and methods. We examined 45 patients (25 men and 20 women) with a localized kidney cancer ($T_1N_0M_0$) aged 56.5 ± 8.7 years. All the patients underwent kidney resection performed under conditions of warm ischemia (15–20 minutes). Patients were divided into 2 groups: the main group (25 subjects) in which the perioperative epidural block was applied and the reference group (20 patients) without the epidural block. The following parameters were tested in blood and urine using the ELISA technique: cystatin C, L-FABP, KIM-1, IL-18, and GFR. The test was carried out 1 hour prior to surgery, 20 minutes after the warm ischemia stage, and on Days 1 and 3. Based on the baseline cystatin C level, the patients in each group were divided into 2 subgroups: subgroup 1 — cystatin C is 1000 ng/ml and lower; subgroup 2 — more than 1000 ng/ml. The statistical processing of the findings was performed using the Statistica 6.0 software based on the *t*-test for two independent samples. Differences were considered to be statistically significant at $P < 0.05$.

Results. It has been demonstrated that functional parameters of kidneys were recovered to the baseline values by the 3rd day after the kidney resection under the warm ischemia due to perioperative epidural block. Impairment of the tubulointerstitium and glomerular apparatus were observed in the reference group. GFR values in the patients

Адресс для корреспонденции:

Наталья Ушакова
E-mail: ndu2000@rambler.ru

Correspondence to:

Nataliya Ushakova
E-mail: ndu2000@rambler.ru

of the main group were within normal limits by Day 3, whereas in the patients of the GFR was lower by 38.8% as compared to the baseline ($P<0.05$).

Conclusion. The use of the perioperative epidural block in patients with localized kidney cancer who underwent the organ resection under the warm ischemia demonstrated the nephroprotective effect, while maintaining the functional parameters of kidneys at the baseline level.

Keywords: *localized kidney cancer; warm ischemia; acute renal injury; markers of acute renal damage; epidural block*

DOI:10.15360/1813-9779-2017-6-38-47

Введение

Основным методом лечения локализованного рака почки остается хирургический. В настоящее время доказано, что нефрэктомия или резекция почки, выполненные при локализованном раке, обеспечивают одинаковую онкологическую выживаемость [1]. При этом одним из важных преимуществ резекции почки в сравнении с радикальной нефрэктомией является максимально возможное сохранение паренхимы оперируемого органа, что позволяет снизить вероятность развития острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде. Вместе с тем, необходимо отметить, что в основном резекция почки при опухолевом поражении выполняется в условиях тотальной ишемии с пережатием почечных сосудов. Исследования результатов резекций почек, выполненных в условиях тепловой ишемии и без ишемии, проведенные R. H. Thompson et al. (2010) показали, что вероятность развития ОПП была значительно выше в группе больных, перенесших вмешательство в условиях ишемии, при этом каждая минута пережатия почечных сосудов усиливала этот риск [2,3]. O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi и соавт. (2015) в эксперименте доказали, что при моделировании ишемии/реперфузии одной почки признаки ОПП были выявлены как со стороны ишемизированного, так и контрлатерального органа. Установлено, что существенную роль в формировании ОПП принадлежит реализации нейрогуморальных механизмов, «окислительного стресса», усилению транскрипционной активности про- и антиапоптозных генов [4–7]. F. Porpiglia et al. (2012) изучили отдаленные последствия перенесенной тепловой ишемии почек. Авторы отмечали стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации через 3 месяца после операции, что свидетельствовало о формировании хронической почечной недостаточности у данной категории больных [8].

Таким образом, нивелирование отрицательных эффектов тепловой ишемии в периоперационном периоде является весьма актуальной задачей при проведении органосберегающих хирургических вмешательств у больных локализованным раком почки. В настоящее время в клинической медицине диагностика ОПП традиционно базируется на росте уровня креатинина крови, снижении

Introduction

The surgery remains the main treatment option for localized kidney cancer. At present, it has been confirmed that nephrectomy or kidney resection due to localized cancer ensure the same cancer survival rate [1]. At that, the maximum possible preservation of the parenchyma of the operated organ is one of important benefits of kidney resection as compared to radical nephrectomy, thus helping to reduce the likelihood of acute kidney injury (AKI) during the postoperative period. However, it should be noted that kidney resection due to tumoral lesions is basically performed under conditions of total ischemia with cross-clamping of renal vessels. Studies of results of the kidney resection performed under warm ischemia and without ischemia conducted by R. H. Thompson et al. (2010) demonstrated that the likelihood of AKI was significantly higher in the group of patients undergoing intervention under conditions of ischemia; at that, each minute of cross-clamping of renal vessels increased the risk [2, 3]. O.I. Kit, E. M. Frantsiyants, S.N. Dimitriadi et al. (2015) proved in an experiment that signs of AKI were found in both the ischemized and contralateral organ in modeling ischemia/reperfusion of one kidney. It has been demonstrated that implementation of neurohumoral mechanisms, oxidative stress, enhancement of the transcription activity of pro- and antiapoptotic genes contribute significantly to the development of AKI [4–7]. F. Porpiglia et al. (2012) have studied the long-term effects of the warm ischemia of kidneys. The authors noted the persistent decrease of the glomerular filtration rate 3 months after the surgery, thus indicating the formation of chronic renal failure in this category of patients [8].

Thus, correction of negative effects of the warm ischemia in the perioperative period is a very topical task in conducting organ-saving surgical interventions in patients with localized kidney cancer. At present, the AKI diagnosis in clinical medicine is traditionally based on the growth of blood creatinine, decreased glomerular filtration rate, and the volume of daily urination. However, azotemia and oliguria is usually a sign of already occurred renal tissue damage. Early and adequate diagnosis at the stage of structural-functional abnormalities permits to prevent the development of the AKI. At that, it must be timely, functional, pathophysiologically substantiated, thus requiring an assessment of organ func-

скорости клубочковой фильтрации и объеме суточного диуреза. Однако наличие азотемии и олигурии, как правило, является признаком уже состоявшегося повреждения почечной ткани. Ранняя и адекватная диагностика на этапе структурно-функциональных нарушений позволяет предупредить развитие ОПП. При этом она должна быть своевременной, функциональной, патофизиологически обоснованной, что требует оценки функции органа в раннем послеоперационном периоде. В последние годы для ранней диагностики ОПП используют новые маркеры раннего почечного повреждения, которые представляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек и в условиях острого повреждения органа в повышенных количествах выделяются в мочу. К ним, в том числе, относятся цистатин С, КИМ-1 (молекула-1 повреждения почек), L-FABP (жировой кислотный связывающий белок печени), ИЛ-18 (провоспалительный цитокин — интерлейкин-18) [9].

В последние годы проводится большое число исследований по нивелированию эффектов ишемии/реперфузии: ишемическое, фармакологическое кондиционирование, дистантное ишемическое прекодиционирование и другие варианты протекторного направления [10–15]. В этой связи интерес представляет изучение нефропротективного влияния эпидуральной блокады при хирургии почек, сопровождающейся интраоперационной ишемией органа. Цель настоящего исследования — изучить влияние эпидуральной блокады на функциональное состояние почек у больных локализованным раком при поведении резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материал и методы

Проведение данного научного исследования одобрено Этическим Комитетом ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского института» МЗ России (протокол №24 от 27.11.2015). Основу составили 45 больных (25 мужчин и 20 женщин), находившихся на лечении по поводу локализованного рака почки в период с 2015 по 2017 года. Средний возраст — 56,5±8,7 года (45–67). Всем больным было произведено хирургическое лечение в объеме резекции почки (открытой или лапароскопической), выполненной в условиях тепловой ишемии продолжительностью 15–20 минут по поводу локализованного рака почки в стадии T₁N₀M₀ с характеристиками опухоли по нефрометрическому индексу R.E.N.A.L. — 7,11±1,02 баллов (5–10). Все больные дали добровольное информированное согласие на операцию, проведение анестезиологического пособия и участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; проведение оперативного вмешательства по поводу локализованного рака почки в объеме резекции органа, проводимой в условиях тепловой ишемии длительностью 15–20 минут; нормальные исходные значения уровня креатинина крови; объем интраоперационной кровопотери не более 6,5–7% от массы тела

в условиях в раннем послеоперационном периоде. Новые маркеры повреждения почек уже применяются для ранней диагностики АКЛ, включая те, которые вырабатываются в клубочковом аппарате почек и выводятся с мочой при остром повреждении органа. К ним относятся цистатин С, КИМ-1 (kidney injury molecule-1), L-FABP (liver-type fatty acid binding protein), ИЛ-18 (proinflammatory cytokine: interleukin-18) [9].

Многочисленные исследования по коррекции эффектов ишемии/реперфузии, проведенные в последние годы, включали ишемическое, фармакологическое, дистантное ишемическое прекодиционирование, и другие защитные варианты [10–15]. Нефропротективные эффекты эпидуральной блокады при хирургии почек с интраоперационной ишемией органа остаются малоисследованными. Целью исследования было изучить влияние эпидуральной блокады на функциональные параметры почек у пациентов с локализованным раком почки во время резекции органа в условиях тепловой ишемии.

Materials and Methods

The study was approved by the Ethical Committee of the Rostov Scientific Research Institute, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 24 as of 27.11.2015). Forty five patients (25 men and 20 women) who underwent treatment for localized kidney cancer in 2015–2017 were enrolled in the study. Median age was 56.5±8.7 years (45–67). All the patients underwent surgical treatment in the form of kidney resection (open or laparoscopic) performed under warm ischemia for 15–20 minutes; the surgery was performed for localized kidney cancer at the T₁N₀M₀ stage with tumor characteristics of 7.11±1.02 scores (5–10) according to the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system. All patients signed the voluntary informed consent form for surgery, anesthetic support, and participation in the study.

Inclusion criteria: 18 years of age or older; surgery for localized kidney cancer in the form of organ resection carried out under warm ischemia minutes 15–20 minutes; normal baseline values of blood creatinine; the volume of intraoperative blood loss is no more than 6.5–7% of the body weight (12% CBV). Exclusion criteria: below 18 years of age; warm ischemia duration is less than 15 minutes and more than 20 minutes; initially elevated blood creatinine; the volume of intraoperative blood loss is more than 6.5–7% of body weight (12% CBV).

All patients are randomly divided into main and reference groups. The main study group included 25 subjects (13 men and 12 women) who underwent the epidural block as a part of a complex anesthetic/intensive care support. The reference group consisted of 20 patients (12 men and 8 women) for whom no perioperative epidural block was applied. The groups of patients were comparable by sex, age, nosological forms of cancer, type and scope of surgical intervention, history of clinically significant concomitant somatic diseases, and risks of anesthesia according to the ASA (American Association of Anaesthetists) scale. In all cases, the combined endotracheal anesthesia was performed using noninhalation and inhalation anesthetics and muscle relaxants. The complex of anesthetic/intensive care support for patients in the main group in the perioperative period included epidural blockade. Directly before the surgery, the epidural space catheterization was performed at the Th_{4–9} level followed by intraoperative introduction of a mixture

(12% ОЦК). Критерии исключения: возраст до 18 лет; длительность тепловой ишемии менее 15 минут и более 20 минут; исходно повышенный уровень креатинина крови; объем интраоперационной кровопотери более 6,5-7% от массы тела (12% ОЦК).

Всех больных случайным образом разделили на 2 группы исследования — основную и контрольную. Основную группу составили 25 человек (13 мужчин и 12 женщины), которым в комплекс анестезиолого-реанимационного обеспечения была включена эпидуральная блокада. В контрольную группу вошли 20 больных (12 мужчин и 8 женщин), которым в периоперационном периоде эпидуральной блокады не применяли. Группы больных по полу, возрасту, нозологическим формам онкологического процесса, характеру и объему хирургического вмешательства, наличию в анамнезе клинически значимых сопутствующих соматических заболеваний, риску анестезиологического пособия по шкале ASA (American Association of Anaesthetists) были сопоставимы. Во всех случаях проводили комбинированную эндотрахеальную анестезию с использованием ингаляционных и ингаляционных анестетиков, миорелаксантов. У больных основной группы в периоперационном периоде в комплекс анестезиолого-реанимационного обеспечения включали эпидуральную блокаду. Непосредственно перед началом операции осуществляли катетеризацию эпидурального пространства на уровне Th₄₋₉ с последующим интраоперационным введением с помощью эластомерной микродозной помпы смеси ропивакаина в дозе 2–3 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–14 мл/час. В послеоперационном периоде в течение 3-х суток в эпидуральное пространство вводили смесь ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл со скоростью 6–10 мл/час. Интраоперационную инфузионную терапию проводили с учетом методики анестезии, действия применяемых для анестезии лекарственных препаратов, потерях жидкости во время хирургического вмешательства, особенностей характера течения сопутствующих соматических заболеваний. Программа инфузионной терапии как интраоперационно, так и в течение 3-х суток послеоперационного периода была идентична в обеих группах наблюдения. Нефротоксичные препараты (антибиотики, НПВС и пр.) в периоперационном периоде не применяли.

Наряду с общеклиническим обследованием определяли концентрации в крови и моче маркеров раннего ОПП — цистатин С, L-FABP, КИМ-1, ИЛ-18. Содержание маркеров ОПП исследовали методом ИФА: цистатин С (BioVendor, Чехия), КИМ-1 (BCMDiagnostics, США), ИЛ-18 (BenderMedSystems, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды). Согласно международным клиническим рекомендациям по диагностике, классификации и лечению хронической болезни почек (KDIGO, 2017) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Е. Hoek et al. (2003): СКФ=80,35/цистатин С — 4,32. Следует подчеркнуть, что в настоящее время цистатин С признан самым точным эндогенным маркером СКФ, по своим диагностическим характеристикам значительно превосходящим креатинин. Это связано с тем, что показатели сывороточного креатинина варьируют в зависимости от многих неренальных факторов (возраст, пол, мышечная масса, ожирение, степень обезвоживания и др.); его повышение не всегда специфично для заболеваний почек (может повышаться при различных хронических заболеваниях, употреблении

of ropivacaine at a dose of 2–3 mg/mL and adrenaline at a dose of 2 µg/mL at a rate of 6–14 mL/h using an elastomeric microdose pump. A mixture of ropivacaine at a dose of 2 mg/mL and adrenaline at a dose of 2 µg/mL at a rate of 6–10 mL/h was introduced into the epidural space during the postoperative period for 3 days. The intraoperative infusion therapy was carried out taking into account the procedure of anesthesia, effects of drugs used for anesthesia, fluid loss during surgery, and characteristics of the course of concurrent somatic diseases. The infusion therapy program was identical in both observations groups both intraoperatively and within 3 days of the postoperative period. Nephrotoxic drugs (antibiotics, NSAID'S, etc.) were not applied in the perioperative period.

Along with the general clinical examination, the concentration of markers of early AKI in the blood and urine were studied: cystatin C, L-FABP, KIM-1 and IL-18. The AKI markers concentration was tested using the ELISA technique: cystatin C (BioVendor, Czech Republic), KIM-1 (BCMDiagnostics, United States), IL-18 (BenderMedSystems, United States), L-FABP (Hycultbiotech, the Netherlands). According to the international clinical guidelines for diagnosis, classification and treatment of chronic kidney disease (KDIGO, 2017) the glomerular filtration rate (GFR) was calculated according to the formula by E. Hoek et al. (2003): GFR=80.35/cystatin C — 4.32. It should be noted that currently cystatin C is considered the most accurate endogenous GFR marker based on its diagnostic characteristics which are significantly superior to those of creatinine. This is due to the fact that the levels of serum creatinine vary depending on different extrarenal factors (age, gender, muscle weight, obesity, dehydration degree, etc.). The elevation of creatinine is not always specific for kidney diseases (increased levels are obvious for various chronic diseases and eating meat). Creatinine as a GFR marker has a «blind spot»: in the GFR range from 40 to 90 mL/min per 1.73 m² there is no correlation between the elevated blood creatinine and decreased GFR; and within this range creatinine levels provide false negative results with no indications of the onset of renal disorder in the early stages of AKI; informative rise in creatine level begins only after at GFR decrease of 50% and more [16–18].

Values of studied parameters obtained in 13 relatively healthy men and women without cancer, whose average age was comparable with the age of described patients were considered as the normal values. The test was conducted one hour prior to the intervention (baseline values), 20 minutes after the warm ischemia phase, as well as on the 1st and 3rd day of the postoperative period. Based on the baseline cystatin C level, the patients in each group were divided into 2 subgroups: 1st subgroup: cystatin C concentration is 1000 ng/mL and below, which corresponds to its normal values (healthy people: 871.7±89.1 ng/ml); 2nd subgroup: the concentration is more than 1000 ng/ml.

The statistical processing of the findings was performed using the Statistica 6.0 software based on the *t*-test for two independent samples. Differences were considered to be statistically significant at *P*<0.05.

Results and Discussion

The study findings are presented in the table. As it can be seen from the table, at the baseline (1 hour prior to the surgery), in patients of the 1st subgroups of main and reference groups (cystatin C is 1000

мясной пищи); у креатинина, как у маркера СКФ, есть «слепая зона» (в диапазоне СКФ от 40 до 90 мл/мин/1,73 м² нет пропорциональности между повышением концентрации креатинина крови и снижением СКФ, в этом диапазоне креатинин дает ложноотрицательные результаты и не указывает на начало развития ренальных нарушений при ранних стадиях ОПП, а повышение данного показателя начинается только после снижения СКФ на 50% и ниже) [16–18].

В качестве нормальных значений исследуемых показателей приняты значения, полученные у 13-и обследованных относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, средний возраст которых сопоставим с возрастом описываемых больных. Обследование проводили за 1 час до начала оперативного вмешательства (исходные значения), через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии, а также в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. По исходному содержанию цистатина С в сыворотке крови больные обеих групп были разделены на две подгруппы: 1-я – концентрация цистатина С 1000 нг/мл и ниже, что соответствовало его нормальным значениям (здоровые люди – 871,7±89,1 нг/мл); 2-я – выше 1000 нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования представили в таблице. Как следует из таблицы, в исходном состоянии (за 1 час до проведения оперативного вмешательства) у больных 1-х подгрупп основной и контрольной групп наблюдения (цистатин С 1000 нг/мл и ниже) показатели СКФ варьировали в пределах нормальных значений, тогда как во 2-х подгруппах (цистатин С выше 1000 нг/мл) на фоне нормального содержания креатинина крови регистрировали в среднем на 30,2% статистически значимое снижение показателей СКФ по сравнению со здоровыми людьми (подгруппы наблюдения – от 56 мл/мин/1,73 м² до 66 мл/мин/1,73 м²; здоровые люди – 85,5±5,2 мл/мин/1,73 м²; $p < 0,05$). Это указывало на наличие у больных с исходной концентрацией цистатина С крови выше 1000 нг/мл хронической болезни почек (ХБП), не выявленной по данным анамнестического обследования при поступлении в стационар [17].

Только у больных при исходно диагностированной в предоперационном периоде ХБП в исходе выявили повышенные уровни маркеров почечного повреждения: L-FABP в крови – в среднем в 1,9 раз (здоровые люди – 0,42±0,03 нг/мл; $p < 0,05$), а в моче – в 2,3 раза (здоровые люди – 0,3±0,02 нг/мл; $p < 0,05$); КИМ-1 в крови – в 1,8 раз (здоровые люди – 0,2±0,01 нг/мл; $p < 0,05$); IL-18 в крови – в 2,6 раза (здоровые люди – 32,7±2,6 пг/мл; $p < 0,05$). Полученные результаты указывают на то, что развитие опухоли при клинически локализованном раке почки I стадии не оказывало существенного влияния на функциональное состояние почек.

ng/mL and lower), the GFR values vary within the normal range, while in the 2nd subgroups (cystatin C is above 1000 ng/ml) on the background of blood normal creatinine there is an average of 30.2% statistically significant decrease of the GFR as compared to healthy subjects (observation subgroups – from 56 ml/min/1.73 m² up to 66 ml/min/1.73 m²; healthy subjects – 85.5±5.2 ml/min/1.73 m²; $P < 0.05$). Data demonstrate the presence of a chronic kidney disease (CKD) that has not been diagnosed on admission based on case history taking in patients with baseline concentration of blood cystatin > 1000 ng/ml [17].

Elevated levels of markers of renal damage were found only in patients with initially diagnosed CKD in the preoperative period: L-FABP in blood – by an average of 1.9-fold (healthy subjects – 0.42±0.03 ng/ml; $P < 0.05$), and in the urine – by 2.3-fold (healthy subjects – 0.3±0.02 ng/ml; $P < 0.05$); KIM-1 in blood – by 1.8-fold (healthy subjects – 0.2±0.01 ng/ml; $P < 0.05$); IL-18 in blood – by 2.6-fold (healthy subject – 32.7±2.6 ng/ml; $P < 0.05$). The findings indicate that the development of tumors in clinically localized stage I kidney cancer did not have a significant influence on the functional state of kidneys.

Cystatin C is one of the main indicators of an ischemic damage of kidneys; it is produced by all nucleated cells; it has a low molecular weight and freely passes through the basal membrane of a glomerule, enters the circulation at a constant rate, is reabsorbed in tubules, is not secreted in renal tubules, and 99% of it is excreted by the kidneys. The elevation of this biomarker concentration in blood serum reflects reduction of the GFR, and its elevation in the urine indicates a tubular dysfunction [17, 21].

The analysis of changes in AKI markers in blood and urine during the intra- and postoperative period demonstrated that the cystatin C blood concentration was elevated in all patients of the main group on the background of epidural block on day 1 after surgery in response to the warm kidney ischemia: in the 1st subgroup – by 1.5-fold, in the 2nd one – by 1.2-fold ($P < 0.05$) with the return to the baseline values by day 3. In the reference group patients, elevated concentrations of blood cystatin C by 1.5-fold were found during the postoperative period: in the 1st subgroup, by day 3 of the postoperative period, in the 2nd subgroup (with concurrent CKD) – by day 1. Unlike the main group, cystatin C blood level was significantly higher in all patients of the reference group by day 3 as compared to the outcome ($P < 0.05$).

Elevated concentrations of cystatin C urine concentrations in the main group were found only in patients of the 2nd subgroup with concurrent CKD. The values of this parameter were 2.6 times as high as the baseline ones on day 1 of the postoperative period, and this level persisted by day 3 of the study ($P < 0.05$). In a reference group of patients, the urine cystatin concentration increased by 2.7-fold by day 1 of the postoperative period in the 2nd subgroup alone ($P < 0.05$).

**Динамика показателей СКФ и маркеров раннего ОПП в крови и моче пациентов.
The dynamics of GFR and markers of early ARI in blood and urine of the patients.**

Parameters	Value of parameters in subgroups on the study stages ($M \pm m$)							
	Before the surgery		20 minutes after		After the surgery			
	1	2	1	2	the warm ischemia		Day 1	Day 3
				1	2	1	2	
Blood cystatin C (ng/mL)								
I	787.4±110.3 ²	1284.0±113.7	927.7±86.5 ³	1062.0±101.3 ³	1200.0±94.2 ^{1,2,3}	1592.0±131.2 ^{1,3}	989.6±121.4 ³	1245.0±110.6 ³
II	889.9±92.7 ²	1226.6±106.5	1003.1±88.3	1089.3±89.1	1098.3±89.4	1894.2±120.3 ¹	1315.2±89.6 ¹	1955.8±87.1 ¹
Urine cystatin C (ng/mL)								
I	2154.1±223.6 ²	1088.2±86.4	2362.2±241.8	1080.1±213.9	1928.5±123.7	2850.4±241.5 ¹	1972.6±148.6	2828.8±614.4 ¹
II	1768.2±187.1	1238.8±112.1	924.4±98.6 ¹	1315.2±202.3	1490.9±222.1	3396.3±204.0 ¹	3737.3±198.2 ¹	3256.2±201.6 ¹
GFR (mL/min/1.73mL)								
I	94.7±1.5	58.3±1.6	92.6±1.7	63.3±1.5	92.7±1.5	58.4±1.2 ³	90.9±1.1 ³	60.2±1.4 ³
II	91.6±1.4	61.0±1.4	89.5±1.6	57.5±1.8	90.2±1.9 ²	40.5±1.9 ¹	56.8±1.8 ¹	36.8±1.8 ¹
Blood IL-18 (pg/mL)								
I	20.0±1.8 ²	90.7±8.6	40.4±4.0 ¹	85.9±8.8	41.3±3.9 ^{1,2}	81.6±7.9	19.5±1.8 ²	85.2±8.3
II	20.5±1.7 ²	77.6±9.6	69.7±2.1 ¹	74.9±2.7	63.7±2 ^{1,2}	100.6±6.7 ¹	68.7±6.62	102.3±8.1 ¹
Urine IL-18 (pg/mL)								
I	18.0±2.4	17.6±1.8	107.5±9.8 ^{1,2}	185.2±17.6 ^{1,3}	23.6±3.4 ²	37.4±3.8	11.8±1.2	15.6±1.3
II	26.6±2.4	30.2±1.3	91.8±6.8 ^{1,2}	116.4±9.9 ¹	53.0±2	34.7±2	29.4±2	16.9±
Blood KIM-1 (ng/mL)								
I	0.18±0.02 ²	0.14±0.01	0.18±0.02 ²	0.13±0.01 ³	0.20±0.03 ^{2,3}	0.11±0.02 ³	0.20±0.02 ^{2,3}	0.12±0.02 ³
II	0.17±0.02 ²	0.04±0.02	0.16±0.02 ²	0.50±0.02 ¹	0.68±0.03 ^{1,2}	0.70±0.04 ¹	0.45±0.04 ^{1,2}	0.67±0.04 ¹
Urine KIM-1 (ng/mL)								
I	1.3±0.1	1.5±0.2	2.2±0.2 ^{1,3}	3.3±0.4 ^{1,3}	2.1±0.2 ^{1,3}	2.9±0.3 ^{1,2}	2.8±0.3 ^{1,2,3}	4.4±0.5 ^{1,3}
II	0.93±0.2	0.9±0.3	0.96±0.3	0.9±0.3	1.0±0.3 ²	2.2±0.4 ¹	1.9±0.4 ¹	1.9±0.3 ¹
Blood L-FABP (ng/mL)								
I	0.37±0.07 ²	0.92±0.09	1.70±0.15 ^{1,2,3}	2.5±0.20 ^{1,3}	0.53±0.09 ^{2,3}	0.76±0.80 ^{1,3}	0.27±0.20	0.28±0.30
II	0.40±0.08 ²	0.65±0.09	1.3±0.13 ^{1,2}	0.95±0.21 ¹	2.7±2.10 ¹	2.1±2.21 ¹	0.30±1.70	0.30±2.10
Urine L-FABP (ng/mL)								
I	0.30±0.03 ²	0.69±0.05	16.10±1.50 ^{1,2,3}	10.40±1.10 ^{1,3}	2.40±2.00 ²	7.60±0.69 ^{1,3}	1.01±0.98 ^{1,2}	3.30±0.32 ¹
II	0.40±0.07 ²	0.70±0.08	4.31±1.20 ¹	4.60±1.30 ¹	2.70±2.10 ¹	2.91±2.30 ¹	2.80±0.91 ^{1,2}	2.90±2.20 ¹

Note. ¹ – $P < 0.05$ as compared to the baseline value; ² – $P < 0.05$ as compared to the value in subgroup 2; ³ – $P < 0.05$ as compared to the value in the reference group (II).

Примечание. Parameters – параметры; Value of ... in subgroups on the study stages – значения в подгруппах на этапах исследования; Before the surgery – до операции; minutes after the warm ischemia – минут после тепловой ишемии; After the surgery – после операции; Day – сутки; Blood – крови; cystatin – цистатин; Urine – мочи; GFR – СКФ; IL-18 – ИЛ-18. ¹ – $p < 0,05$ по отношению к исходной величине показателя; ² – $p < 0,05$ по отношению ко 2-й подгруппе; ³ – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (II).

Одним из основных показателей ишемического повреждения почек является цистатин С, который продуцируется всеми ядродержащими клетками, обладая малой молекулярной массой свободно проходит через базальную мембрану клубочка, поступает в кровь с постоянной скоростью, реабсорбируется в канальцах, не секретировается канальцами почек и на 99% выводится почками. Повышение концентрации этого биомаркера в сыворотке крови отражает снижение СКФ, а в моче – указывает на канальцевую дисфункцию [17, 21].

Анализ изменений маркеров ОПП крови и мочи в интра- и послеоперационном периоде показал, что у всех больных основной группы на фоне эпидурального блока на 1-е сутки после операции в ответ на перенесенную тепловую ишемию почки увеличивалось содержание цистатина С крови: в 1-ой подгруппе – в 1,5 раза, во 2-ой – в 1,2 раза ($p < 0,05$) с возвращением к исходным показателям к 3-м суткам. У больных контрольной группы в послеоперационном периоде также отмечали рост концентрации цистатина С крови в среднем в 1,5 раза: в 1-ой подгруппе – к 3-м суткам послеоперационного периода, во 2-ой подгруппе (при сопутствующей ХБП) – к 1-м суткам. В

By day 3 after the surgery, there was a more than 2-fold increase of this parameter in all patients in the reference group in both subgroups as compared to the baseline values ($P < 0.05$).

Therefore, the data presented above indicated the impairment of the glomerular and tubular apparatus in patients of the reference group by day 3 of the postoperative period, whereas in the postoperative period, in the main group possible signs tubular dysfunction were registered only in patients with concurrent chronic kidney disease.

L-FABP is another AKI marker in ischemia. According to the literature data, it belongs to a class of cytoplasmic proteins, whose expression occurs predominantly in the liver and kidneys. Due to their small size, L-FABP quickly leaves dying cells damaged by ischemia, thus increasing its level in the blood serum. The presence of this protein in the convoluted and straight portion of the renal tubules indicates that the growth of its level in the blood and urine can characterize the ischemic damage of the structures of the tubular apparatus in kidneys [22].

The analysis of the dynamics of this renal damage marker demonstrated that in all patients of both

отличие от основной группы, к 3-м суткам после операции у всех больных контрольной группы показатели цистатина С крови были статистически значимо выше, чем в исходе ($p < 0,05$).

Повышение концентрации цистатина С мочи в основной группе выявили только у больных 2-ой подгруппы с сопутствующей ХБП. В 1-е сутки послеоперационного периода значения этого показателя превышали исходные в 2,6 раза с сохранением этого уровня к 3-м суткам исследования ($p < 0,05$). У больных контрольной группы концентрация цистатина С мочи повышалась в 2,7 раза к 1-м суткам послеоперационного периода только во 2-ой подгруппе больных ($p < 0,05$). К 3-м суткам после операции у всех больных контрольной группы регистрировали увеличение этого показателя более чем в 2 раза относительно исходных значений в обеих подгруппах ($p < 0,05$).

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о формировании у больных контрольной группы к 3-м суткам послеоперационного периода нарушений функционального состояния гломерулярного и канальцевого аппарата почек, тогда как в основной группе вероятные признаки канальцевой дисфункции в послеоперационном периоде регистрировали только у больных с сопутствующей хронической болезнью почек.

Другим маркером ОПП при ишемии является L-FABP. По данным литературы он принадлежит к классу цитоплазматических белков, экспрессия которых реализуется большей частью в печени и почках. Из-за своих малых размеров L-FABP быстро выходит из поврежденных ишемией умирающих клеток, что приводит к повышению его уровня в сыворотке крови. Присутствие данного белка в извитой и прямой части почечных канальцев свидетельствует, что рост его уровня в крови и моче может характеризовать ишемическое повреждение структур канальцевого аппарата почек [22].

Анализ динамики этого маркера почечного повреждения показал, что у всех больных обеих групп создание тепловой ишемии при резекции почки сопровождалось развитием клеточного повреждения почечного тубулоинтерстиция. Через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии и восстановления кровотока в оперированной почке у всех больных обеих групп отмечали резкий рост по сравнению с исходными значениями уровня L-FABP: в крови — более чем в 3 раза, в моче — в 20 раз ($p < 0,05$). При этом более значительные изменения наблюдали у больных, исходно имевших нарушения почечных функций в предоперационном периоде (подгруппы 2). При отсутствии существенных межгрупповых отличий со стороны изменений содержания L-FABP в крови, у всех больных основной группы через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии и восстановления почечного кровотока регистрировали более выраженное его повышение в пробах мочи по сравнению с конт-

groups warm ischemia during a kidney resection was accompanied by the development of the cellular damage of renal tubulointerstitium. 20 minutes after the end of warm ischemia and restoration of the circulation in the operated kidney, a sharp increase of L-FABP levels was observed in all patients of both groups as compared to the baseline: in the blood — by more than 3-fold, in the urine — by more than 20-fold ($P < 0.05$). At that, the most significant changes were observed in patients with baseline renal impairment in the preoperative period (subgroup 2). In the absence of significant inter-group differences in the changes of the L-FABP levels in blood, there was a more pronounced elevation of L-FABP in urine samples of all patients of the main group 20 minutes after the warm ischemia phase and renal blood flow recovery compared with the reference group: in the 1st subgroups — by 53.7-fold vs. 10.8; in the 2nd subgroups — by 34.7-fold vs. 11.5 ($P < 0.05$). One day later, L-FABP blood levels in all patients of both groups decreased to the baseline and did not increase by day 3 of the postoperative period. The concentration of this peptide in the urine in both study groups also decreased significantly, but in the main group of patients this dynamics was more pronounced. In the main group patients without concurrent CKD (1st subgroup), the L-FABP level decreased compared with the intraoperative stage of the study by 15.6-fold vs. decrease by 1.5-fold in the reference group ($P < 0.05$); in the main group patients with CKD (2nd subgroup) by 3.2-fold, and in the reference group by 1.6-fold ($P < 0.05$). The obtained results demonstrate the positive impact of the epidural block used in the perioperative period in patients of the main group on the detoxification function of the kidneys: excretion of metabolic substrates produced in case of impaired tissue metabolism during organ ischemia/reperfusion.

KIM-1 is a cell adhesion molecule that contains an immunoglobulin domain; it is expressed at low levels by a normal kidney, but dramatically increases in case of renal ischemia and indicates a damage of proximal tubules [23].

The nature of KIM-1 changes throughout the study had principal differences in both study groups and was more optimistic in the main group. In all patients of the main group, values of this parameter in blood at all study stages did not differ significantly and remained at the baseline level. At that, the KIM-1 concentration in urine increased during the surgery (after completion of warm ischemia): in the 1st subgroup — by 1.7-fold, in the 2nd subgroup — by 2.2-fold ($P < 0.05$). In the postoperative period, the level of this parameter in patients of the 1st subgroup remained unchanged as compared to previous findings; in patients of the 2nd subgroup (concurrent CKD), there was further elevation of its level by 2.9-fold by day 3 of the postoperative period ($P < 0.05$).

Unlike the main study group, in the reference group there was a significant increase of KIM-1 blood

рольной группой: в 1-х подгруппах — в 53,7 раза против 10,8; во 2-х — в 34,7 раза против 11,5 ($p<0,05$). Через сутки значения L-FABP крови у всех больных обеих групп уменьшились до исходного уровня и не повышались к 3-м суткам послеоперационного периода. Содержание этого пептида в моче в обеих группах исследования также существенно снизилось, но у больных основной группы эта динамика была более выраженной. У больных основной группы без сопутствующей ХБП (1-я подгруппа) значения L-FABP снизились по сравнению с интраоперационным этапом исследования в 15,6 раз, контрольной — в 1,5 раза ($p<0,05$); у больных основной группы с ХБП (2 подгруппа) — в 3,2 раза, контрольной — в 1,6 раз ($p<0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии эпидуральной блокады, применяемой в периоперационном периоде у больных основной группы, в отношении детоксикационной функции почек — выведении метаболитических субстратов, продуцируемых в условиях нарушения тканевого метаболизма при ишемии/реперфузии органа.

КИМ-1 представляет собой молекулу клеточной адгезии, содержащей домен иммуноглобулина, экспрессируется на низком уровне в нормальной почке, но резко возрастает при ишемии почек и отражает повреждение проксимальных канальцев органа [23].

Характер изменений КИМ-1 в динамике исследования имел принципиальные отличия в группах наблюдения и был более оптимистичен в основной группе. У всех больных основной группы значения этого показателя в крови на всех этапах исследования существенно не менялись и сохранялись на исходном уровне. При этом содержание КИМ-1 в моче повысилось уже интраоперационно (после завершения этапа тепловой ишемии): в 1-й подгруппе — в 1,7 раза, во 2 — в 2,2 раза ($p<0,05$). В послеоперационном периоде значения этого показателя у больных 1 подгруппы по сравнению с предыдущими оставались неизменными, у больных 2-й подгруппы (сопутствующая ХБП) регистрировали дальнейшее повышение его значений в 2,9 раз к 3-м суткам послеоперационного периода ($p<0,05$).

В отличие от основной группы исследования в контрольной группе регистрировали значительное повышение содержания КИМ-1 крови у всех больных на разных этапах исследования. В 1-й подгруппе рост его содержания в крови в 3,8 раза относительно исхода наблюдали к 1-м суткам послеоперационного периода при отсутствии снижения к 3-м суткам; во 2-й подгруппе его значения в крови увеличились в 13,8 раз уже интраоперационно, продолжали нарастать к 1-м суткам, достигая значений выше исходных в 17,5 раза, с сохранением этого уровня к 3-м суткам после операции ($p<0,05$). Вместе с тем, повышения КИМ-1 мочи у больных контрольной группы интраоперационно не наблюдали. В 1-е сутки после операции рост

level in all patients at different stages of the study. In 1st subgroup, a 3.8-fold increase of its blood level (as compared to the outcome) was observed by day 1 of the postoperative period and it did not decrease by day 3; in the 2nd subgroup, its blood levels increased by 13.8-fold intraoperatively, continued to grow by day 1 reaching values 17.5 times as high as the baseline ones; this level persisted by day 3 after the surgery ($P<0.05$). However, no elevation of the KIM-1 level in the urine in the reference group patients was observed intraoperatively. On day 1 after the surgery, a 2.3-fold increase of its level was found in the 2nd subgroup alone; only on day 3, the 2.3-fold increase in the KIM-1 urine level was registered in patients of the 1st subgroup without concurrent CKD ($P<0.05$).

IL-18, a proinflammatory cytokine, is produced by proximal tubular epithelium of the kidneys. It is now believed that most nephrotoxins, CKD, urinary tract infection, nephrotic syndrome, or prerenal azotemia do not affect its production. Elevated levels of IL-18 in the urine allow to predict the development of the AKI 24 hours before the elevation of serum creatinine [24, 25].

The analysis of changes of IL-18 levels demonstrated its elevation in the blood of only patients from the main group without concurrent CKD (1st subgroup). Intraoperative values of this parameter doubled ($P<0.05$) and returned to the baseline values on day 3 of the postoperative period. In the reference group, the blood level of IL-18 increased in patients of the 1st subgroup by 3.4-fold intraoperatively, and in patients of the 2nd subgroup by 1.3-fold by day 1 after the surgery ($P<0.05$). Unlike the main group, in all patients of the reference group, IL-18 levels were still significantly higher than those at the outcome by day 3 of the postoperative period. At that, no significant inter-group differences in the IL-18 urine level dynamics were registered. All patients in the studied groups demonstrated a sharp statistically significant increase in the levels if this parameter 20 minutes after the warm ischemia phase with subsequent progressive decrease and return to the baseline in the postoperative period.

Therefore, it is clear that the status of the glomerular filtration rate remained unchanged for 3 days if the postoperative period after the organ resection under warm ischemia in patients with localized cancer in case of application of the epidural block during the perioperative period. This is confirmed by the GFR dynamics determined in study groups based on cystatin C (see table). As it can be seen from the table, in all patients of this parameter remains within normal values by day 3 after the surgery, whereas in the reference group patients (both in the 1st and 2nd subgroups) it is decreased as compared to the baseline values by the average of 38.8% ($P<0.05$).

The effect of the epidural block in the study subjects was associated, in our view, with its well-known effects: marked neurovegetative protection, increased blood flow in the microcirculation system, including that

этого показателя в 2,3 раза выявили только во 2-й подгруппе больных, и лишь на 3-и сутки регистрировали увеличение концентрации КИМ-1 мочи в 2,3 раза у больных 1-й подгруппы без сопутствующей ХБП ($p < 0,05$).

ИЛ-18 — провоспалительный цитокин, продуцируется эпителием проксимальных канальцев почек. В настоящее время считается, что на его продукцию не влияет большинство нефротоксинов, ХБП, инфекция мочевых путей, нефротический синдром или преренальная азотемия. Определение повышенного уровня ИЛ-18 в моче позволяет предсказать развитие ОПП за 24 часа до роста уровня сывороточного креатинина [24, 25].

Анализ изменений ИЛ-18 выявил повышение его содержания в крови только у больных основной группы без сопутствующей ХБП (1-я подгруппа). Интраоперационно значения этого показателя увеличились в 2 раза ($p < 0,05$) и вернулись к исходным значениям на 3-и сутки послеоперационного периода. В контрольной группе концентрация ИЛ-18 крови возрастала у больных 1-й подгруппы в 3,4 раза интраоперационно, а у больных 2-й подгруппы в 1,3 раза к 1-м суткам после операции ($p < 0,05$). В отличие от основной группы у всех больных контрольной группы значения ИЛ-18 крови к 3-м суткам послеоперационного периода сохраняли статистически значимые более высокие значения этого показателя по сравнению с исходном. При этом существенных межгрупповых отличий изменений ИЛ-18 мочи не регистрировали. У всех больных исследуемых групп наблюдали резкий статистически значимый рост значений этого показателя через 20 минут после завершения этапа тепловой ишемии с последующим прогрессивным снижением и возвращением к исходным показателям в послеоперационном периоде.

Таким образом, очевидно, что при резекции органа в условиях тепловой ишемии больным локальным раком при применении в периоперационном периоде эпидуральной блокады статус

in the kidneys, which may in turn contribute to modulation of the transcription activity of pro- and antiapoptotic genes under ischemia/reperfusion conditions.

Conclusion

The use of the perioperative epidural block in patients with localized kidney cancer who underwent the organ resection under the warm ischemia demonstrated the nephroprotective effect while maintaining the functional parameters of kidneys at a baseline.

скорости клубочковой фильтрации на протяжении 3-х суток п/о периода сохранялся без изменений. Это подтверждается и динамикой СКФ, определяемой в группах исследования по цистатину С (см. таблицу). Как следует из таблицы, у всех больных основной группы к 3-м суткам после операции этот показатель сохранялся в пределах нормальных значений, тогда как у больных контрольной группы как 1-й, так и 2-й подгрупп он снижался относительно исходных значений в среднем на 38,8% ($p < 0,05$).

Нефропротекторное влияние эпидуральной блокады у исследуемых больных связано, на наш взгляд, с известными ее эффектами — выраженной нейровегетативной защитой, усилением кровотока в системе микроциркуляции, том числе в почках, что, вероятно, в свою очередь способствует нивелированию в условиях ишемии/реперфузии выраженности транскрипционной активности про- и антиапоптотических генов.

Заключение

Применение в периоперационном периоде эпидурального блока у больных локализованным раком почки, подвергнутых резекции органа в условиях тепловой ишемии, оказывает нефропротективное влияние, обеспечивая сохранение функциональных показателей почек на исходном уровне.

Литература

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67 (5): 913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710
2. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 340-345. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756
3. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Campbell S.C., Blute M.L. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 331-336. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.048. PMID: 20557996
4. Кит О.И., Францьянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трештаки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. *Эксперим. клин. урология.* 2014; 4: 12-15.
5. Кит О.И., Димитриади С.Н., Францьянц Е.М., Ушакова Н.Д. Нефропротективное действие паранефральной блокады при резекции почки в условиях тепловой ишемии. *Изв. ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2015; 3: 119-123.
6. Яшкина А.В., Немошкालова Л.А., Ушакова Н.Д., Шевченко А.Н. Роль окислительного стресса в развитии почечной недостаточности у он-

References

1. Ljungberg B., Bensalah K., Canfield S., Dabestani S., Hofmann F., Hora M., Kuczyk M.A., Lam T., Marconi L., Merseburger A.S., Mulders P., Powles T., Staehler M., Volpe A., Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur. Urol.* 2015; 67 (5): 913-924. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.005. PMID: 25616710
2. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Blute M.L., Campbell S.C. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 340-345. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.047. PMID: 20825756
3. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M., Leibovich B.C., Fergany A., Frank I., Gill I.S., Campbell S.C., Blute M.L. Comparison of warm ischemia versus no ischemia during partial nephrectomy on a solitary kidney. *Eur. Urol.* 2010; 58 (3): 331-336. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.048. PMID: 20557996
4. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Dimitriadi S.N., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K. Expression of molecular markers of the acute kidney injury in the dynamics of experimental ischemia. *Экспериментальная и Клиническая Урология.* 2014; 4: 12-15. [In Russ.]
5. Kit O.I., Dimitriadi S.N., Frantsiyants E.M., Ushakova N.D. Nephroprotective impact of novocaine paranephral blockade in partial nephrectomy with warm ischemia. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy. Severo-Kavkazsky Region. Seriya: Estestvennye Nauki.* 2015; 3: 119-123. [In Russ.]
6. Yashkina A.V., Nemoshkalova L.A., Ushakova N.D., Shevchenko A.N. The role of oxidative stress in the development of renal failure in cancer pa-

- кологических больных после разрешения хронической задержки мочи. *Сибирский онкол. журнал*. 2009; S1: 227-228.
7. *Dimitriadi S.N., Kit O.I., Vodolazhsky I.D., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Gudueva E.M., Frantsiyants E.M., Alaverdyan I.A.* Expression of pro- and anti-apoptotic genes in tissues of the kidneys of rats 48 hours after monolateral ischemia / renal reperfusion. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2015; S2: 119-120. [In Russ.]
 8. *Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R., Morra I., Russo R., Piccoli G., Angusti T., Podio V.* Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 130-135. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.001. PMID: 22349568
 9. *Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L.* Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011;2011:328120. DOI: 10.1155/2011/328120. PMID: 22131986
 10. *Lomivorotov V.V., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Efremov S.M., Shilova A.N., Postnov V.G.* Влияние дистантного ишемического preconditionирования на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (1): 33-38. PMID: 26027222
 11. *Лутанов В.П., Максименко А.В.* Протективная ишемия в кардиологии. Формы preconditionирования миокарда. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 96-103.
 12. *Murphy E., Steenbergen C.* Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (2): 581-609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007. PMID: 18391174
 13. *Zhou C.C., Yao W.T., Ge Y.Z., Xu L.W., Wu R., Gao X.F., Song K.W., Jiang X.M., Wang M., Huang W.J., Zhu Y.P., Li L.P., Zhou L.H., Xu Z.L., Zhang S.L., Zhu J.G., Li W.C., Jia R.P.* Remote ischemic preconditioning for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing intravascular contrast administration: a meta-analysis and trial sequential analysis of 16 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 79323-79336. DOI: 10.18632/oncotarget.18106. PMID: 29108311
 14. *Gassanov N., Nia A.M., Caglayan E., Er F.* Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (2): 216-224. DOI: 10.1681/ASN.2013070708. PMID: 24309187
 15. *Колесников С.В., Борисов А.С., Ломivorotov V.V.* Продленная «бескальциевая» гемодиализация у кардиохирургического больного с острым повреждением почек. *Общая реаниматология*. 2016; 12 (3): 71-77. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-71-77
 16. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
 17. *Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Дегтерева О.А.* Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 16-27.
 18. *Devarajan P.* Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2008; 2 (4): 387-398. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800
 19. *Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R., McCarthy E.P., Chertow G.M.* Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4): 1143-1150. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376
 20. *Endre Z.H.* Novel biomarkers of acute kidney injury: time for implementation? *Biomark. Med.* 2014; 8 (10): 1185-1188. DOI: 10.2217/bmm.14.89. PMID: 25525979
 21. *Murty M.S., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B.* Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2013; 23 (3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840. PMID: 23814415
 22. *Xu Y., Xie Y., Shao X., Ni Z., Mou S.* L-FABP: a novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 445: 85-90. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.017. PMID: 25797895
 23. *Nowak N., Skupien J., Niewczas M.A., Yamanouchi M., Major M., Croall S., Smiles A., Warram J.H., Bonventre J.V., Krolewski A.S.* Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2016; 89 (2): 459-467. DOI: 10.1038/ki.2015.314. PMID: 26509588
 24. *Lisowska-Myyjak B.* Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29 (4): 357-365. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065
 25. *Pei C.H.* Острое почечное повреждение. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения. *Медицинский алфавит*. 2013; 4 (26): 43-50.
 7. *Dimitriadi S.N., Kit O.I., Vodolazhsky I.D., Kutilin D.S., Timoshkina N.N., Gudueva E.M., Frantsiyants E.M., Alaverdyan I.A.* Expression of pro- and anti-apoptotic genes in tissues of the kidneys of rats 48 hours after monolateral ischemia / renal reperfusion. *Zlokachestvennyye Opukholi*. 2015; S2: 119-120. [In Russ.]
 8. *Porpiglia F., Fiori C., Bertolo R., Morra I., Russo R., Piccoli G., Angusti T., Podio V.* Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors. *Eur. Urol.* 2012; 62 (1): 130-135. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.001. PMID: 22349568
 9. *Sirota J.C., Klawitter J., Edelstein C.L.* Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011;2011:328120. DOI: 10.1155/2011/328120. PMID: 22131986
 10. *Lomivorotov V.V., Shmyrev V.A., Ponomarev D.N., Efremov S.M., Shilova A.N., Postnov V.G.* Influence of remote ischemic preconditioning on brain injury markers dynamics during cardiopulmonary bypass. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2015; 60 (1): 33-38. PMID: 26027222. [In Russ.]
 11. *Lupanov V.P., Maksimenko A.V.* Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2011; 10 (1): 96-103. [In Russ.]
 12. *Murphy E., Steenbergen C.* Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiol. Rev.* 2008; 88 (2): 581-609. DOI: 10.1152/physrev.00024.2007. PMID: 18391174
 13. *Zhou C.C., Yao W.T., Ge Y.Z., Xu L.W., Wu R., Gao X.F., Song K.W., Jiang X.M., Wang M., Huang W.J., Zhu Y.P., Li L.P., Zhou L.H., Xu Z.L., Zhang S.L., Zhu J.G., Li W.C., Jia R.P.* Remote ischemic preconditioning for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing intravascular contrast administration: a meta-analysis and trial sequential analysis of 16 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 79323-79336. DOI: 10.18632/oncotarget.18106. PMID: 29108311
 14. *Gassanov N., Nia A.M., Caglayan E., Er F.* Remote ischemic preconditioning and renoprotection: from myth to a novel therapeutic option? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25 (2): 216-224. DOI: 10.1681/ASN.2013070708. PMID: 24309187
 15. *Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Lomivorotov V.V.* Treatment of citrate accumulation using continuous «calciumfree» hemodiafiltration in a patient with acute kidney injury undergoing cardiac surgery. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2016; 12 (3): 71-77. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-3-71-77. [In Russ., In Engl.]
 16. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7 (1): 1-59. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
 17. *Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Дегтерева О.А.* The problem of assessment of glomerular filtration rate in modern nephrology: a new indicator — Cystatin C. *Nefrologiya*. 2005; 9 (3): 16-27. [In Russ.]
 18. *Devarajan P.* Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2008; 2 (4): 387-398. DOI: 10.1517/17530059.2.4.387. PMID: 19079800
 19. *Waikar S.S., Curhan G.C., Wald R., McCarthy E.P., Chertow G.M.* Declining mortality in patients with ARF, 1988 to 2002. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17 (4): 1143-1150. DOI: 10.1681/ASN.2005091017. PMID: 16495376
 20. *Endre Z.H.* Novel biomarkers of acute kidney injury: time for implementation? *Biomark. Med.* 2014; 8 (10): 1185-1188. DOI: 10.2217/bmm.14.89. PMID: 25525979
 21. *Murty M.S., Sharma U.K., Pandey V.B., Kankare S.B.* Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2013; 23 (3): 180-183. DOI: 10.4103/0971-4065.111840. PMID: 23814415
 22. *Xu Y., Xie Y., Shao X., Ni Z., Mou S.* L-FABP: a novel biomarker of kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 445: 85-90. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.017. PMID: 25797895
 23. *Nowak N., Skupien J., Niewczas M.A., Yamanouchi M., Major M., Croall S., Smiles A., Warram J.H., Bonventre J.V., Krolewski A.S.* Increased plasma kidney injury molecule-1 suggests early progressive renal decline in non-proteinuric patients with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2016; 89 (2): 459-467. DOI: 10.1038/ki.2015.314. PMID: 26509588
 24. *Lisowska-Myyjak B.* Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif.* 2010; 29 (4): 357-365. DOI: 10.1159/000309421. PMID: 20389065
 25. *Rei S.I.* Acute kidney injury. Current aspects of diagnosis, prevention and treatment. *Meditsinsky Alfavit*. 2013; 4 (26): 43-50. [In Russ.]

Поступила 21.11.16

Received 21.11.16