

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МАРКЕРЫ СТРУКТУРНОГО И КЛЕТОЧНОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ЛОКАЛИЗОВАННОМ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Е. М. Франциянц¹, Н. Д. Ушакова^{1,2}, Д. А. Розенко¹, Н. Н. Попова^{1,2✉},
А. Д. Розенко³, А. В. Шульга¹

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

3. НИИ-ККБ №1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ показателей молекулярных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке (ПКР) с определением характера исходного уровня нарушений функционального состояния почек до начала лечения.

Пациенты и методы. В исследование включено 46 больных, находившихся на плановом хирургическом лечении по поводу локализованного рака почки в онкоурологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В качестве группы сравнения использовали клинично-лабораторные данные 13 относительно здоровых людей, сопоставимых с группой больных ПКР по возрасту и полу. Изучали: цистатин С, ИЛ-18 (интерлейкин-18), КИМ-1 (молекула-1 повреждения почек (Kidney Injury Molecule-1)), L-FABP (жировой кислотный связывающий белок печени (Fatty Acid Binding Protein)), NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин-2 (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)) в крови и моче.

Результаты. Оценка функционального состояния почек больных ПКР показала, что при исходных значениях креатинина сыворотки крови и скорости клубочковой фильтрации соответствующих референтным показателям здоровых людей имели место статистически значимые отличия в соотношении концентрации цистатина С в крови и моче у всех больных по сравнению с нормальными показателями. Исследование показателей L-FABP у больных ПКР в сравнении с группой здоровых людей показало, что концентрация данного показателя плазмы крови была в 2,5 раза выше нормальных значений, а концентрация ИЛ-18 в моче превышала нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Показатели концентрации NGAL и КИМ-1 в крови и моче не имели значимых различий с группой сравнения.

Заключение. Развитие локализованного ПКР сопровождается формированием тубулоинтерстициальной дисфункции с нарушением фильтрационной способности почек. У всех больных ПКР были выявлены повышенные показатели эндогенных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения – цистатина С, L-FABP и ИЛ-18.

Ключевые слова:

локализованный рак почки, острое почечное повреждение, цистатин С, интерлейкин 18, NGAL, L-FABP

Для корреспонденции:

Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Розенко А. Д., Шульга А. В. Маркеры структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке до начала лечения. Южно-Российский онкологический журнал. 2022; 3(1): 31-39. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-4>.

Статья поступила в редакцию 26.12.2021; одобрена после рецензирования 05.02.2022; принята к публикации 14.03.2022.

© Франциянц Е. М., Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Попова Н. Н., Розенко А. Д., Шульга А. В., 2022

MARKERS OF STRUCTURAL AND CELLULAR RENAL DAMAGE IN LOCALIZED RENAL CELL CARCINOMA BEFORE TREATMENT

E. M. Frantsiyants¹, N. D. Ushakova^{1,2}, D. A. Rozenko¹, N. N. Popova^{1,2✉}, A. D. Rozenko³, A. V. Shulga¹

1. National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

3. Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. The purpose of the study was to analyze parameters of molecular markers of structural and cellular renal damage in localized renal cell carcinoma (RCC) with determining the nature of the initial abnormalities in the kidney functional state before the treatment.

Patients and methods. The study included 46 patients receiving elective surgical treatment for localized renal cancer in the Department of Oncology, National Medical Research Centre for Oncology. The comparison group included the clinical and laboratory data of 13 healthy people comparable with the RCC patients in terms of age and gender. Cystatin C, IL-18, KIM-1, L-FABP, NGAL were determined in blood and urine in all patients.

Results. Evaluation of the kidney functional state of RCC patients showed that the initial values of serum creatinine and the glomerular filtration rate were similar to the reference levels in healthy people, but statistically significant differences were found in the ratios of cystatin C concentrations in the blood and urine in all patients, compared with normal values. Determination of L-FABP indices in RCC patients showed that their levels were 2.5 times higher than normal values, and the urine concentration of IL-18 was 1.7 times higher than normal values ($p < 0.05$). Blood and urine levels of NGAL and KIM-1 did not differ significantly from the comparison group.

Conclusions. The development of localized RCC is accompanied by the formation of tubulointerstitial dysfunction with impaired renal filtration capacity. All RCC patients showed elevated endogenous markers of structural and cellular renal damage – cystatin C, L-FABP, and IL-18.

Keywords:

localized renal cell carcinoma, acute renal injury, cystatin C, interleukin-18, NGAL, L-FABP

For correspondence:

Nataliya N. Popova – Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist and reanimatologist, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; assistant at the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Frantsiyants E. M., Ushakova N. D., Rozenko D. A., Popova N. N., Rozenko A. D., Shulga A. V. Markers of structural and cellular renal damage in localized renal cell carcinoma before treatment. South Russian Journal of Cancer. 2022; 3(1): 31-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2022-3-1-4>.

The article was submitted 26.12.2021; approved after reviewing 05.02.2022; accepted for publication 14.03.2022.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным мировой статистики рак почки (РП) ежегодно регистрируется у 403,3 тыс. человек, что соответствует 15 месту среди стандартизированных показателей уровня заболеваемости. В Российской Федерации прослеживается аналогичная тенденция, почечно-клеточный рак (ПКР) диагностируется у 4 % пациентов обоего пола, а среди мужчин выявляется у 4,7 %, занимая 3-е место среди опухолей мочеполовой системы с увеличением заболеваемости до 6,9 % среди мужчин социально-активного возраста 30–59 лет [1; 2]. Рост злокачественных заболеваний почек диктует необходимость более детального подхода к изучению патогенеза заболевания с возможностью ранней диагностики и необходимой коррекции возникших нарушений.

Современные таргетные препараты и актуальные схемы иммунотерапии, а также новые технологии онкохирургии служат гарантией успешного лечения больных ПКР. Стандартом хирургического лечения данной категории больных является выполнение органосохраняющих операций с радикальным удалением опухоли, что, определенно, способствует снижению риска развития кардиоваскулярных осложнений и хронической болезни почек. Согласно данным ряда клинических исследований, общая выживаемость сопоставима у больных после радикальной нефрэктомии и резекции почки. Вместе с тем следует отметить, что частота острого почечного повреждения (ОПП) в послеоперационном периоде составляет 30 % [3; 4]. Это обусловлено факторами, связанными с изменениями в популяции пациентов, широким применением потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, контрастных методов исследования и увеличением комбинированных хирургических вмешательств. Острая дисфункция почек приводит к формированию нефросклероза с последующим развитием и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП), которая имеет явную тенденцию к росту показателей заболеваемости [5]. Как известно, ОПП характеризуется сложным морфофункциональным состоянием, которое формируется как в результате факторов внешнего воздействия, так и вследствие ряда причин, вызывающих первичное повреждение органа. При опухолевом поражении, формирование почечной дисфункции обусловлено сочетанием нескольких патологических процессов: во-первых, механической инвазией опухоли с анатомическим

дефектом структуры почечной ткани и разрушением нефронов; во-вторых, изменением функционального состояния органа вследствие влияния биологически активных компонентов, секретируемых опухолью [6; 7]. Иными словами, проявление ОПП у больных ПКР может быть обусловлено не только уменьшением количества нормально функционирующих нефронов после органосохраняющих операций и хирургической травмы, но и быть непосредственно связано с сопутствующими соматическими заболеваниями и наличием исходных дисфункций почки вследствие развития опухолевого процесса в органе [8].

Безусловно, выявление триггеров ОПП в периоперационном периоде у больных локализованным РП при органосохраняющих хирургических вмешательствах диктует необходимость более детального подхода к изучению патогенеза заболевания с возможностью своевременной коррекции функциональных нарушений [9].

Казалось бы, современные возможности компьютерной томографии, реносцинтиграфии и экскреторной урографии позволяют максимально зарегистрировать нарушения структурно-функционального состояния почки, однако стандартный подход в диагностике не всегда формирует полное представление о характере заболевания и резервных возможностях организма в условиях развития опухолевого процесса. С целью определения выбора оптимального объема хирургического вмешательства применяют критерии нефрометрической диагностической системы R.E.N.A.L. (Radius, Exophytic/endophytic, Nearness, Anterior/posterior, Location), которая основана на анализе комплекса морфометрических характеристик опухолевого процесса с определением уровня сложности планируемой операции. Оценка параметров учитывает эндофитный или экзофитный рост опухоли, диаметр опухолевого узла с определением анатомической особенности опухоли и ее расположения относительно собирательной системы почки [10].

Общепризнанное применение данной шкалы ориентирует хирурга в выборе объема планируемой операции, но не позволяет, в полной мере, оценить функциональное состояние почечной паренхимы с определением прогноза развития почечной недостаточности в послеоперационном периоде. Согласно Kidney Disease Improving Global Outcomes – «Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек» (KDIGO) [11], – ОПП диагностируется при стойком, в течение 48 часов

и более, максимальном изменении уровня сывороточного креатинина и/или его повышении в 1,5 раза в течение 7 дней по сравнению с исходным уровнем. В данной связи, следует отметить, что на современном этапе терапии ПКР особую актуальность приобретает оценка динамики показателей маркеров функционально-структурного и клеточного почечного повреждения в процессе противоопухолевого лечения. Так, выявление доклинических признаков метаболической дисфункции почки, в итоге может оказаться важным предиктором в развитии острой почечной недостаточности при проведении радикального хирургического лечения [5; 12]. Ранняя диагностика дисбаланса молекулярных маркеров предопределяет конечный эффект терапии и течение заболевания у больных ПКР.

В связи с этим, с целью прогноза развития и ранней диагностики ОПП, наше внимание было обращено на применение маркеров поражения структуры почек. Специфичные маркеры цистатин С, интерлейкин-18 (IL-18), жировой кислотный связывающий белок печени/Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), нейтрофильный желатино-ассоциированный липокалин-2/Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), молекула-1 повреждения почек/Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1) имеют важное практическое значение, определяя тактику лечения пациентов с нарушенной функцией почек. Следует отметить, что цистатин С является основным и наиболее точным маркером в диагностике почечного повреждения и оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9]. Интерлейкин-18 относится к провоспалительным цитокинам. Данный маркер секретируется в дистальных канальцах почек при воздействии на организм человека различных нефротоксичных факторов, а также после состоявшегося эпизода ишемии. Активная форма IL-18 поступает в мочу при развитии ОПП. Однако, следует учитывать, что повышенный уровень плазменного IL-18 характерен не только для ОПП, но и для аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в том числе сепсиса [5]. Нейтрофильный липокалин-2 (NGAL) относится к наиболее изученным маркерам структурного повреждения почек. Данный белок секретируется различными тканями организма в том числе, эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек в результате повреждения органа. Доказанным является факт, что повышение концентрации NGAL в моче и крови регистрируется

в случаях состоявшейся ренальной дисфункции и развития ХБП [13; 14]. Молекула повреждения почек-1 (КИМ-1) является трансмембранным гликопротеином с молекулярной массой 90 кДа. В норме при неизмененных тканях почки молекулы КИМ-1 в крови и моче не обнаруживаются. Высокая экспрессия белка определяется в клетках регенерирующих проксимальных канальцев почек после повреждений токсического или ишемического характера и мало специфично для других повреждающих агентов [14–16]. Выявление L-FABP в крови и моче пациента фиксируется в ответ на повреждение почечных структур. Увеличение экскреции L-FABP в моче свидетельствует о прогрессировании повреждения почек [14]. Учитывая проблему формирования ОПП в раннем послеоперационном периоде у больных ПКР исследование маркеров структурного и клеточного почечного повреждения до начала лечения позволит оптимизировать раннюю диагностику, определить сроки и тактику нефропротективной терапии.

Цель исследования: провести анализ показателей молекулярных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения при локализованном почечно-клеточном раке с определением характера исходного уровня нарушений функционального состояния почек до начала лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России при одобрении Этического комитета учреждения и добровольного согласия на участие и обработку персональных данных в соответствии со стандартами Декларации Хельсинки (1964) в редакции 2013 г. Обследовали 59 пациентов. Критерии включения: возраст старше 18 лет, документированное согласие пациента на проведение исследования, нормальные показатели креатинина крови. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании, повышенные показатели уровня креатинина крови. У всех пациентов в рамках данного исследования изучали показатели: цистатин С, интерлейкин-18 (ИЛ-18), молекула-1 повреждения почек/Kidney Injury Molecule-1 (КИМ-1), жировой кислотный связывающий белок печени/Fatty Acid Binding Protein (L-FABP), нейтрофильный желатино-ассоциированный липокалин-2/Neutrophil

Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) в плазме крови и моче.

В состав основной группы вошли 46 больных ПКР, проходивших лечение в онкоурологическом отделении. Возрастные критерии больных РП на момент исследования представлены: мужчины 30–44 лет – 2 пациента (6,6 %), 45–59 лет – 6 пациентов (20,3 %), 60–74 лет – 15 пациентов (49,7 %), 75 лет и старше – 7 пациентов (23,4 %); женщины 30–44 лет – 1 пациентка (6,2 %), 45–59 лет – 5 пациенток (31,3 %), 60–74 лет – 9 пациенток (55,8 %), 75 лет и старше – 1 пациентка (6,2 %). Медиана возраста составила 58 (29–76) лет. Следует отметить, что в когорте больных преобладали лица мужского пола – 30 из 46 человек (65,3 %). Наши данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что среди мужчин заболеваемость ПКР в 1,5–2 раза выше, чем у женщин [17]. По данным предоперационного обследования распределение по стадиям онкологического процесса представлено T_{1a}N₀M₀ у 25 больных (54,3 %), T_{1b}N₀M₀ у 21 больных (45,7 %). Морфологическая характеристика опухоли представлена: ПКР светлоклеточный вариант строения – у 19 из 46 (41,3 %); папиллярный – у 16 (34,8 %); хромофобный – у 11 (23,9 %) больны; с преобладанием высокодифференцированных процессов – у 23 больных

(50,0 %). Сопутствующие заболевания у больных ПКР представлены в таблице 1.

Необходимо отметить, что по данным общеклинического и анамнестического обследований подавляющее большинство больных (91,3 %) имели сопутствующие заболевания, которые относят к модифицируемым факторам риска развития и прогрессирования хронической болезни почек [11].

В качестве группы сравнения использовали клиничко-лабораторные данные 13 относительно здоровых людей, сопоставимых с группой больных ПКР по возрасту и полу.

Показатели маркеров почечного повреждения проводили до лечения и определяли методом иммуноферментного анализа с применением стандартных тест-наборов: цистатин С (BioVendor, Чехия), IL-18 (Bender Medsystems, США), NGAL (BCM Diagnostics, США), КИМ-1 (BCM Diagnostics, США), L-FABP (Hycultbiotech, Нидерланды).

Статистическое обеспечение осуществляли с использованием пакета сертифицированных прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Значимость различий средних значений показателя осуществляли по t-критерию Стьюдента-Фишера для независимых выборок с достоверными показателями при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Сопутствующие заболевания в группе больных ПКР

Сопутствующие заболевания	Больные ПКР (n = 46)	
	Абс. ч.	%
Нет	4	5,3
Заболевания, не влияющие на функцию почек		
ХОБЛ	3	3,9
Бронхиальная астма	1	1,3
Хронические заболевания гепатобилиарной зоны	7	9,2
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	14	19,4
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	2	2,6
Заболевания, влияющие на функцию почек		
Сахарный диабет	7	9,2
Артериальная гипертензия	13	17,6
Сердечно-сосудистые заболевания	9	11,8
Мочекаменная болезнь	3	3,9
Хронические инфекционные заболевания мочевых путей	2	2,6
Ожирение/метаболический синдром	5	6,6

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка функционального состояния почек больных ПКР показала, что исходные значения креатинина сыворотки крови соответствовали референтным показателям здоровых людей – от 50 до 110 мкмоль/л – и составили $63,9 \pm 26,8$ мкмоль/л ($41,1-101,8$) ($p < 0,05$). Вычисление исходной СКФ производили по формуле Modification of Diet in Renal Disease study с классификацией по системе National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative classification National Kidney Foundation [18]. Медиана СКФ составила 73 ($55-103$) мл/мин/1,73 м². Данные показатели, на первый взгляд создают представление о нормальном функционировании органа при развитии злокачественной опухоли у больного. Однако, согласно современной концепции развития ОПП, концентрация креатинина и СКФ в плазме крови при развитии почечной дисфункции не являются достаточно информативными критериями. Так, вариабельность концентрации креатинина зависит от многих факторов таких, как пол, вес, возраст, состав пищевого рациона, индекс массы тела и др. [19–21].

К наиболее точным и перспективным в оценке почечного повреждения эндогенным марке-

ром относится цистатин С, который продуцируется ядерными клетками организма и поступает в кровоток равномерно, сохраняя постоянный уровень концентрации в плазме крови. Цистатин С является ингибитором лизосомальных протеиназ, основная функция которого направлена на защиту организма от неконтролируемой активации протеолиза собственных белков. Низкое сродство к другим сывороточным белкам и небольшая молекулярная масса позволяет цистатину С свободно экскретироваться в почечных клубочках. За счет мегалин-кубулин-опосредованного эндоцитоза цистатин С способен максимально метаболизироваться в эпителиоцитах проксимальных канальцев почек [22]. Повышение экскреции цистатина-С и увеличение его концентрации в моче свидетельствует о нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах и формировании тубулярной дисфункции [23].

В нашем исследовании определение концентрации цистатина С до начала лечения показало, что у 21 больного (45,7 %) в плазме крови данный показатель варьировался в пределах нормальных значений, у 25 больных (54,3 %) содержание цистатина-С превышало 1000 нг/мл. В дальнейшем все больные основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1-я – цистатин-С 1000 нг/мл и ниже, 2-я –

Таблица 2. Показатели маркеров почечного повреждения в плазме крови у больных ПКР до начала лечения и здоровых пациентов (М ± m)

Показатель	Группа исследования		
	Здоровые люди (n = 13)	Больные ПКР	
		1-я подгруппа (n = 21)	2-я подгруппа (n = 25)
Цистатин С крови (нг/мл)	877,1 ± 81,9	787,4 ± 110,3 (638,9–919,3)	1284,0 ± 113,7 ¹ (1196,8–1335,7)
Цистатин С мочи (нг/мл)	1068,7 ± 83,4	2154,1 ± 223,6 ¹ (194,8–4086,4)	1088,2 ± 86,4 (510,5–2035)
L-FABP крови (нг/мл)	0,42 ± 0,03	0,37 ± 0,07 (0,21–0,6)	0,92 ± 0,09 ¹ (0,7–0,33)
L-FABP мочи (нг/мл)	0,34 ± 0,21	0,28 ± 0,03 (0,15–0,49)	0,69 ± 0,05 ¹ (2,04–0,018)
IL-18 крови (пг/мл)	33,7 ± 2,7	20,0 ± 1,8 (8,7–44,4)	90,7 ± 8,6 ¹ (18,7–259)
IL-18 мочи (пг/мл)	19,8 ± 2,2	18,0 ± 2,4 (6,3–32,2)	28,6 ± 2,4 ¹ (3,4–56,3)
NGAL крови (нг/мл)	3,06 ± 0,30	2,65 ± 1,00 (1,7–4,1)	3,57 ± 0,80 (2,2–6,3)
NGAL мочи (нг/мл)	1,11 ± 0,21	0,23 ± 0,05 (0,06–0,17)	0,31 ± 0,05 (0,02–0,46)
KIM-1 крови (нг/мл)	0,21 ± 0,01	0,18 ± 0,02 (0,07–0,36)	0,14 ± 0,01 (0,06–0,27)
KIM-1 мочи (нг/мл)	0,55 ± 0,21	1,30 ± 0,10 (0,09–2,6)	1,50 ± 0,20 (0,4–2,8)

Примечание: ¹ – достоверность отличий в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$). IL-18 – интерлейкин-18; L-FABP – жировой кислотный связывающий белок печени; KIM-1 – молекула повреждения почек-1; NGAL – нейтрофильный липокалин-2.

цистатин С выше 1000 нг/мл. Результаты исследования цистатина С в крови показали, что у всех больных с нормальными значениями цистатина-С скорость клубочковой фильтрации соответствовала физиологическим величинам, при повышенной концентрации цистатина С–СКФ была почти в 1,5 раза ниже в сравнении со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (табл. 2).

При оценке данных определено, что статистически значимые отличия имели место в соотношении концентрации цистатина С в крови и моче у всех больных по сравнению с нормальными показателями. Так, в подгруппе 1, концентрация цистатина С в крови была ниже в 1,8 раза, а в подгруппе 2 – выше в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми. Содержание цистатина С в моче в подгруппе 1, при нормальной СКФ и значениях сывороточного креатинина было повышено практически в 2 раза ($p < 0,05$). В подгруппе 2, при повышенном уровне цистатина-С плазмы крови со сниженной СКФ были зафиксированы показатели в пределах нормальных значений. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения концентрации цистатина-С, как наиболее точного и раннего показателя развития почечного повреждения на доклинической стадии. Характер данных изменений содержания концентрации цистатина С, можно связать с наличием почечной дисфункции, обусловленной опухолевым поражением почки [23].

С целью прогнозирования развития ОПП у больных, которым планировали хирургическое лечение в объеме резекции почки провели более детальное исследование уровней маркеров: L-FABP, ИЛ-18. Данные приведены в таблице 2.

При изучении концентраций L-FABP и провоспалительного цитокина ИЛ-18 в плазме крови и моче у больных ПКР до начала хирургического лечения выявили существенные отличия по сравнению со здоровыми людьми (табл. 2). L-FABP – жирной кислотный связывающий белок печени, который относится к маркерам семейства цитоплазматических белков с молекулярной массой 15 кДа и участвует во внутриклеточном транспорте длинноцепочечной жирной кислоты с экспрессией клетками печени в ответ на действие повреждающего фактора. Известно, что L-FABP также экспрессируется в прямых и извитых частях почечных канальцев при остром повреждении интерстициальной ткани и не выявляется в моче у здоровых

людей. Рядом исследователей отмечена важная роль L-FABP в развитии окислительного стресса в качестве эффективного цитопротектора [24]. Анализ клинических данных показал, что в предоперационном периоде показатели L-FABP в плазме крови выше показателей в группе сравнения в 1,9 раза ($p < 0,05$). Концентрация L-FABP в моче была увеличена в 2,3 раза ($p < 0,05$) только у больных подгруппы 2, у которых ранее выявлена повышенная концентрация цистатина С и снижение СКФ с диагностированной доклинической стадией ХБП. Вероятно, данное повышение уровня L-FABP у пациентов с ПКР по сравнению с группой здоровых лиц свидетельствует о функциональных нарушениях с поражением эпителия проксимальных канальцев почек, что может быть расценено, как доклиническое изменение функционально-структурных компонентов почек. Полученные результаты можно сопоставить с проведенными исследованиями Kamijo-Ikemori A. у пациентов на ранней стадии недиабетической ХБП, в которых уровень концентрации L-FABP в моче был значительно выше референтных значений [18; 21]. При оценке показателей ИЛ-18 было выявлено, что в сравнении с группой здоровых пациентов у больных ПКР концентрация данного показателя плазмы крови была в 2,5 раза выше нормальных значений, а концентрация ИЛ-18 в моче превышала нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Согласно данным литературы, увеличение концентрации ИЛ-18 и L-FABP в моче наблюдается при развитии почечной недостаточности [24–26]. Одновременное увеличение маркеров ИЛ-18 и L-FABP в крови больных ПКР до лечения, нами расценено, как признак, связанный с развитием злокачественного процесса в почке. Дополнительно, для оценки полной картины изменений структурно-функционального состояния почек при злокачественном процессе нами были изучены и проанализированы маркеры NGAL и KIM-1. Как видно из таблицы 2, показатели концентрации NGAL и KIM-1 в крови и моче не имели значимых различий с группой сравнения. Соответственно, данные маркеры не целесообразно использовать с целью определения нарушений функций почек на ранних стадиях заболевания. Однако, на современном этапе развития онкологии, динамику показателей молекулярных маркеров почечного повреждения KIM-1 и NGAL необходимо рассматривать в качестве предиктора эффективного противоопухолевого лечения больных ПКР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данного исследования установлено, что развитие локализованного рака почки сопровождается формированием тубулоинтерстициальной дисфункции с нарушением фильтрационной способности почек. Так, у всех больных ПКР были выявлены повышенные показатели эндогенных маркеров структурного и клеточного почечного повреждения – цистатина С, L-FABP и ИЛ-18. При этом, клинических проявлений почечной дисфункции у данных больных зафиксировано не было, а исходные значения СКФ и креатинина были в пределах референтных значений. Таким образом, рутинное определение показателей креатинина и скорости

клубочковой фильтрации не может являться гарантией нормального функционирования почек. Вероятно, выраженность изменений маркеров клеточного почечного повреждения цистатина С, L-FABP и IL-18 является наиболее прогностически значимыми в определении степени повреждения почечных канальцев и риска развития острого почечного повреждения до хирургического лечения. Следует учитывать, что раннее диагностирование исходных функциональных нарушений является необходимым условием в выборе рациональной тактики нефропротективной терапии с предупреждением развития нежелательных осложнений, в том числе, острого почечного повреждения на этапе хирургического лечения.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, М.: 2020, 252 с.
2. Аксель Е. М., Матвеев В. Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология. 2019;15(2):15–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24>
3. Ракул С. А., Поздняков К. В., Елоев Р. А., Плискачевский Н. А. Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов. Онкоурология. 2018;14(2):44–53. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-44-53>
4. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неопластического и фибринолитического системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:20–23.
5. Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(2):83–95. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95>
6. Donin NM, Suh LK, Barlow L, Hruby GW, Newhouse J, McKiernan J. Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. BJU Int. 2012 Feb;109(3):379–383. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2011.10331.x>
7. Комяков Б. К., Шломин В. В., Гулиев Б. Г., Замятин С. А., Гончар И. С., Товстуха Д. В. Резекция опухоли почки in situ в условиях длительной ишемии. Онкоурология. 2014;10(2):22–25. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-2-22-25>
8. Волкова М. И., Скворцов И. Я., Климов А. В., Черняев В. А., Комаров М. И., Матвеев В. Б. и др. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки. Онкоурология. 2014;10(3):22–30. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-22-30>
9. Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Величко А. В. Нарушение функционального состояния почек при резекции почки и тепловой ишемией у больных локализованным раком. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(3):92–93. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-92-93>
10. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. J Urol. 2009 Sep;182(3):844–853. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.05.035>
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012;1:138.
12. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К., Черярина Н. Д. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. Онкоурология. 2015;11(3):34–39. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-34-39>
13. Xie Y, Wang Q, Wang C, Che X, Shao X, Xu Y, et al. Association between the levels of urine kidney injury molecule-1 and the progression of acute kidney injury in the elderly. PLoS ONE 12(2):e0171076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171076>
14. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. Практическая медицина. 2014;1(4(80)):125–130.

15. Nowak N, Skupien J, Smiles AM, Yamanouchi M, Niewczas MA, Galecki AT, et al. Markers of early progressive renal decline in type 2 diabetes suggest different implications for etiological studies and prognostic tests development. *Kidney Int.* 2018;93(5):1198–1206. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.024>
16. Герштейн Е. С., Набережнов Д. С., Алферов А. А., Бежанова С. Д., Фролова Н. Ф., Матвеев В. Б. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология.* 2020;16(4):39–47. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>.
17. Алексеева Г. Н., Гурина Л. И., Мазалов Б. В., Филиппов А. Г., Волков М. В. Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки. *Онкоурология.* 2015;11(1):20–25. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-1-20-25>
18. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1):S1–266.
19. Mårtensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109(6):843–850. <https://doi.org/10.1093/bja/aes357>
20. 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. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
21. Denic A, Mathew J, Lerman LO, Lieske JC, Larson JJ, Alexander MP, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. *N Engl J Med.* 2017 Jun 15;376(24):2349–2357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614329>
22. Murty MS, Sharma UK, 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. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.111840>
23. Conti M, Moutereau S, Zater M, Lallali K, Durrbach PM, Eschwege P, Loric S. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2006;44(3):288–291. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.050>
24. Пленкина Л. В., Симонова О. В., Попова С. В., Розина В. А. Роль белков, связывающих жирные кислоты, в оценке поражения почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):22–25. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-22-25>
25. Kamijo-Ikemori A, Kimura K. Urinary liver-type fatty acid binding protein and chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2015; 25:263–264. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.150726>
26. Ichikawa D, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ohata K, Hisamichi M, Hoshino S, et al. Utility of urinary tubular markers for monitoring chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(4):308–316. <https://doi.org/10.1111/nep.12998>

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017, Scopus Author ID: 8210961900

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Попова Наталья Николаевна ✉ – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Розенко Андрей Дмитриевич – врач-онколог ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С. В. Очаповского, г. Краснодар, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4957-7997>, SPIN: 2834-5120, AuthorID: 1104761

Шульга Александр Вениаминович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2722-5640>, SPIN: 7430-4810, AuthorID: 735049

Вклад авторов:

Франциянц Е. М. – разработка дизайна исследования;
 Ушакова Н. Д. – написание текста рукописи, анализ полученных данных;
 Розенко Д. А. – консультация;
 Попова Н. Н. – обзор публикаций по теме статьи;
 Розенко А. Д. – обработка и анализ результатов;
 Шульга А. В. – обработка и анализ результатов.