

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С И TGF- $\beta$ 1 В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

**А. И. Тарасенко** — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья по инновационному развитию, заместитель директора, кандидат медицинских наук; **А. Н. Россоловский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, заместитель директора, доцент, доктор медицинских наук; **О. Л. Березинец** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Д. А. Дурнов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, научный сотрудник; **М. Л. Чехонацкая** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, руководитель отдела лучевой диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **В. С. Лойко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **Д. А. Бобылев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, младший научный сотрудник; **Г. Н. Маслякова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYSTATIN C AND TGF- $\beta$ 1 IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA

**A. I. Tarasenko** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Research Institute of Urology and Reproductive Health, Deputy Director for Innovative Development, PhD; **A. N. Rossolovsky** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Deputy Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Associate Professor, DSc; **O. L. Berezinets** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Research Assistant, PhD; **D. A. Durnov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Research Assistant, PhD; **M. L. Chekhonatskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Head of Department of Radiation Diagnostics, Professor, DSc; **V. S. Loiko** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Urology, PhD; **D. A. Bobylev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Junior Research Assistant; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Тарасенко А. И., Россоловский А. Н., Березинец О. Л., Дурнов Д. А., Чехонацкая М. Л., Лойко В. С., Бобылев Д. А., Маслякова Г. Н.** Клиническое значение цистатина С и TGF- $\beta$ 1 в оценке почечной функции при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 786–792.

**Цель:** оценка возможности использования цистатина С и TGF- $\beta$  в качестве прогностических маркера ухудшения функции почек и неблагоприятных онкологических результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака (ПКР). **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов с ПКР. Пациенты разделены на 3 группы: после нефрэктомии (1-я группа); после лапароскопической нефрэктомии (2-я группа); после лапароскопической резекции опухоли (3-я группа). Всем больным перед операцией 7–10-е сутки, через 1–3 года послеоперационного наблюдения методом твердофазного ИФА произведено исследование концентраций в сыворотке крови цистатина С и TGF- $\beta$ . **Результаты.** У большинства больных в группах выявлено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с контролем, и через три года после нефрэктомии большинство пациентов имели ХБП С<sub>3а</sub>-стадию. Содержание цистатина С во всех группах больных ПКР имело статистически значимое повышение по сравнению с контролем (2664, 3103 и 2709 нг/мл в 1, 2 и 3-й группах против 143 нг/мл соответственно) ( $p \leq 0,05$ ). **Заключение.** У большей части пациентов с ПКР, в послеоперационном периоде происходит инициация и прогрессирование «хирургической» хронической болезни почек (ХБП), сохраняющаяся через три года после оперативного лечения. Цистатин С может рассматриваться в качестве предиктора высокой противоопухолевой активности у больных ПКР и требует пристального наблюдения в отдаленный послеоперационный период.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, биомолекулярные маркеры, цистатин С, хроническая болезнь почек, функция почек.

**Tarasenko AI, Rossolovsky AN, Berezinets OL, Durnov DA, Chekhonatskaya ML, Loiko VS, Bobylev DA, Maslyakova GN.** Clinical significance of cystatin C and TGF- $\beta$ 1 in the assessment of renal function in the surgical treatment of renal cell carcinoma. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 786–792.

**Objective:** to evaluate the possibility of using cystatin C and TGF- $\beta$  as prognostic markers of renal impairment and unfavorable oncological results of surgical treatment of renal cell carcinoma (RCC). **Material and Methods.** We examined 60 patients with RCC. Patients were divided into 3 groups: with RCC after nephrectomy (group 1); after laparoscopic nephrectomy (group 2); after laparoscopic resection of the tumor (group 3). All patients before the operation on the 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> day, after 1–3 years of postoperative follow-up, the concentrations of cystatin C and TGF- $\beta$  in the blood serum were studied by solid-phase ELISA. **Results.** The majority of patients in the groups showed a significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) compared to the control, and 3 years after nephrectomy, most patients had stage C3A chronic kidney disease (CKD). The Cystatin C content in all groups of patients with RCC had a statistically significant increase compared to the control (2664, 3103, and 2709 ng/ml in groups 1, 2 and 3 versus 143 ng/ml, respectively) ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusion.** In the majority of patients with RCC, postoperative initiation and progression of “surgical” CKD occurs, which persists 3 years after surgical treatment. Cystatin C can be considered as a predictor of high antitumor activity in patients with RCC, and requires monitoring in the long-term postoperative period.

**Keywords:** renal cell carcinoma, biomolecular markers, cystatin C, chronic kidney disease, kidney function.

**Введение.** Несмотря на значительный прогресс в направлении лекарственного и комбинированного лечения онкоурологических заболеваний, основным методом лечения ПКР остается хирургическое вмешательство. При отсутствии ограничений, связанных со стадией заболевания и особенностями гистологической характеристики опухоли, при которых резекция почки при ПКР может представлять повышенный онкологический риск или вероятность хирургических осложнений, предпочтение отдается малоинвазивной нефронсберегающей хирургии (Nephron sparing surgery (NSS)) [1].

Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов, при размере опухоли до 4 см выполнение резекции почки обязательно, при размере в пределах 4–7 см — предпочтительно [2]. При этом и резекция и нефрэктомия при ПКР связаны с потерей массы действующих нефронов, сопровождающейся снижением СКФ, что может привести к развитию ХБП [3].

Проведенные за последнее десятилетие исследования указывают на то, что при наличии технической возможности, резекция почки обеспечивает эквивалентные нефрэктомии онкологические результаты, максимально сохраняя при этом функцию почек [3–5]. Кроме того, в ряде исследований доказано преимущество резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией, не только для улучшения послеоперационной функции почек, но и общей выживаемости [5, 6]. Вместе с тем все еще существуют противоречия относительно преимуществ резекции почки с точки зрения канцерспецифической выживаемости больных ПКР, включая единственное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее два вышеуказанных вмешательства [7]. В то же время в данном исследовании не оценивалась почечная функция и ее влияние на сердечно-сосудистый риск и общую выживаемость.

В исследовании D.A. Cozzi с соавт. доказано, что потеря значительного объема функционирующей паренхимы почек связана с повышенным риском клинически значимого ухудшения почечной функции, даже у здоровых пациентов в результате донорской нефрэктомии [8]. Это согласуется с гипотезой Бреннера, которая обосновывает развитие компенсаторной гиперfiltrации сохранившихся нефронов, а также сопутствующей протеинурии и артериальной гипертензии в ответ на потерю части функциональных почечных единиц. Возникающие при этом изменения в почке, вторичные по отношению к функциональной нагрузке, могут инициировать как острую почечную дисфункцию, так и приводить к непрерывно прогрессирующему почечному повреждению на фоне имеющейся ХБП и дальнейшим неблагоприятным последствиям, которые часто становятся очевидными только через десятилетия после односторонней нефрэктомии [3].

Одним из основных направлений развития современной биомедицины, позволяющих объективировать показания к различным видам оперативного лечения, является поиск универсальных биомаркеров, позволяющих определить оптимальный баланс между онкологической безопасностью и сохранением функции почки. Несмотря на многочисленные исследования, на настоящий момент нет достоверного предиктора прогноза при ПКР, поэтому поиск новых значимых прогностических маркеров данного забо-

левания является актуальной задачей [9]. В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется участию матричных металлопротеиназ в опухолевом росте, а также оценке функции почек на основании определения концентрации в сыворотке крови цистатина С.

Широко экспрессируемый в жидкостных средах организма цистатин С представляет собой секретируемый ингибитор цистеиновой протеазы. Цистатин С свободно фильтруется клубочками, в связи с чем в основном используется как маркер для оценки функции почек из-за его относительно небольшой молекулярной массы и легкого обнаружения. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что цистатин С напрямую связан со многими патологическими процессами через различные механизмы. Кроме того, цистатин С может предотвращать прогрессирование опухоли путем ингибирования активности семейства лизосомальных цистеиновых катепсинов. Доказано, что снижение уровня сывороточного цистатина С коррелирует с увеличением метастазов различных опухолей [10]. Кроме того, локальная сверхэкспрессия цистатина С в микроокружении ткани хозяина может привести к успешному снижению метастазирования посредством ингибирования цистеинового катепсина в экспериментальной модели опухоли [11]. Таким образом, колебания уровня цистатина С могут иметь серьезные клинические последствия, а не просто являться отражением функционального состояния почек.

Как известно, почечный фиброз является исходом многочисленных прогрессирующих заболеваний почек, а трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) играет важную роль в его развитии, регулируя синтез белков матрикса, ингибируя деградацию матрикса и изменяя межклеточное взаимодействие [12]. Нарушение экспрессии генов, связанных с внеклеточным матриксом и адгезией, может быть универсальным признаком прогрессирования рака, в том числе ПКР. В исследовании J. Voguslowska и соавт., показано, что TGF- $\beta$  способствует измененной экспрессии внеклеточного матрикса и генов, связанных с адгезией [13].

В то же время известно, что на ранних стадиях TGF- $\beta$  подавляет пролиферацию клеток и способствует дифференцировке нормальных клеток и некоторых опухолей, таким образом выступая в качестве фактора супрессии опухолей. Однако при запущенном раке он усугубляет прогрессирование опухоли и метастазирование, тем самым действуя как онкогенный фактор [14].

**Цель:** оценка возможности использования цистатина С и TGF- $\beta$  в качестве прогностического маркера ухудшения функции почек и неблагоприятных онкологических результатов хирургического лечения ПКР.

**Материалы и методы.** В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, получавших хирургическое лечение в клинике урологии Клинической больницы имени С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ с 2016 по 2019 г.

Основной группой являлись 20 (33,3%) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых определяли техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу 4–6 баллов по шкале Padua (Padua Prediction Score for Risk of VTE) и/или 4–9 баллов по шкале RENAL ((R)adius (максимальный диаметр опухоли), (E)xophytic/endophytic (экзофитный или эндофитный рост опухоли), (N)earness (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее сину-

Ответственный автор — Маслякова Галина Никифоровна  
Тел.: +7 (927) 1620316  
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

су), (A) nterior (a)/posterior (p)/not anterior or posterior (x) (расположение опухоли по передней, задней или не по передней или задней поверхности почки) и (L) ocation (расположение опухоли по отношению к полюсной линии)). Вторую группу (сравнения) составили 20 (33,3%) больных, которым выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. В 3-ю группу (сравнения) вошли 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом. Выявленные опухоли почек у пациентов 2-й и 3-й групп соответствовали нефрометрическому индексу 4–8 баллов по шкале Padua и/или 6–11 баллов по шкале RENAL.

Медиана возраста 60 больных, вошедших в исследование, составила 57,8 (41–77) года. Соотношение мужчин и женщин — 1,2:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа — 37 (61,6%), слева — 23 (38,4%)). В 1-й группе преобладали новообразования среднего сегмента (34 (56,7%)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имелись в 14 (23,3%) и 12 (20%) наблюдениях соответственно. Пациентам, которым выполняли резекцию почки, большинство опухолей выходило за полюсную линию (12 (60%)), в том числе более чем на 50% (5 (25%)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 (2,0–5,2) см.

Среди больных 1-й группы категория со стадией T<sub>1a</sub> диагностирована у 14 (70%), cT<sub>1b</sub> — у 6 (30%) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Во 2-й и 3-й группах также преобладали новообразования среднего сегмента (48 (80%)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки наблюдались в 8 (13,3%) и 4 (6,7%) случаев соответственно. У пациентов, которым выполняли нефрэктомию, большинство опухолей располагалось интрапаренхиматозно, в непосредственной близости от магистральных сосудов. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,64 (от 3,0 — до 7,7) см.

Категория больных со стадией T<sub>1</sub> составила 41 (68,2%) человек, с T<sub>2</sub>-стадией — 11 (18,2%), стадия T<sub>3</sub> диагностирована у 8 (13,6%) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Исходную функцию почек оценивали у всех больных, пациентам в предоперационном периоде определяли уровень сывороточного креатинина (сКр) и выполняли динамическую нефросцинтиграфию (ДНСГ) с отдельным аппаратным расчетом нормализованной с учетом поверхности тела СКФ.

Кроме того, всем пациентам в ранний (7–10 суток) и средне-отдаленный периоды (через 1–3 года) методом твердофазного ИФА произведено исследование концентрации в сыворотке крови цистатина С и TGF-β с использованием коммерческих наборов реагентов (производитель BioVendor (Чехия)).

Всем пациентам основной группы выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В че-

тырех (20%) случаях резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 16 (60%) — в условиях теплового пережатия почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), медиана длительности которой составила 21 мин (10–32) мин. Энуклеация выполнена в 6 (30%), резекция — в 14 (70%) случаях. Резекция элементов собирательной системы потребовалась в ходе четырех (20%) операций. Для осуществления гемостаза формировали гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивали.

Всем пациентам групп сравнения (2-я и 3-я группы) выполнена радикальная нефрэктомия (открытая — 20, лапароскопическая — 20). У пациентов, которым было выполнено органосохраняющее оперативное лечение, чаще всего опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (15 (37,5%)) или полностью эндофитным ростом (17 (42,5%)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 12 (30%) больных. При этом ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien — Dindo не превышали I класс во всех группах.

Степень дифференцировки опухоли (Fuhrman grade) установлена у всех больных раком почки: G1–27 (45%), G2–24 (40%), G3–3 (5%), G4–6 (10%).

Пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии (люмботомическим или лапароскопическим доступом), и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ( $p > 0,05$  для всех) (табл. 1).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Рассчитывали медиану и квартильный диапазон (25%; 75%). Различия в клинических данных и клинические переменные сравнивали с помощью ранговых корреляций Спирмена и *t*-критерия. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

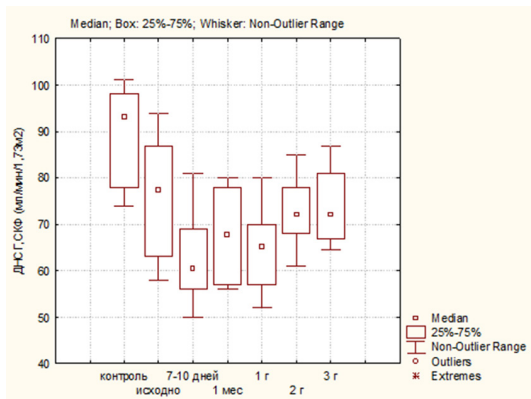
**Результаты.** Выполняемая всем пациентам исходная оценка функции почек на дооперационном этапе с применением ДНСГ не выявила существенных различий между группами больных ( $p \geq 0,05$ ). Наряду с этим у большинства больных в группах выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению с контролем. Так, медиана СКФ составила 76, 66 и 77 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно и 93 ммоль/л — в группе контроля ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1)

В ранний послеоперационный период отмечается дальнейшее снижение СКФ также во всех группах,

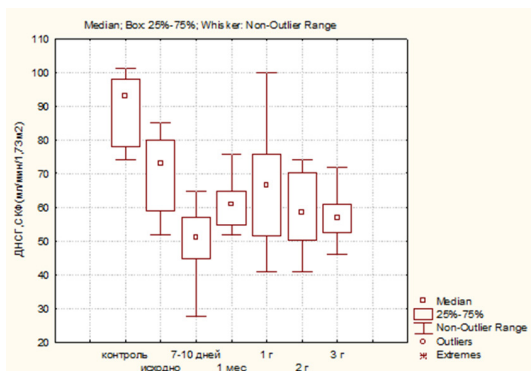
Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп больных

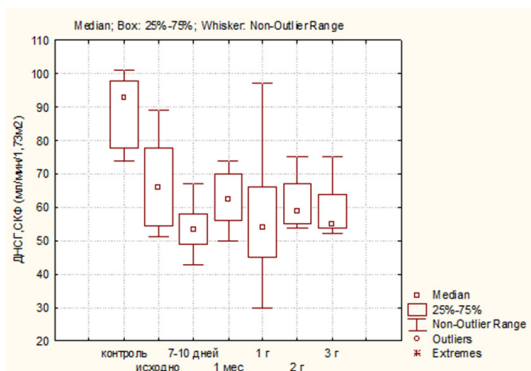
Группы больных	Пол		Средний возраст, лет	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Оценка по шкале Padua, балл
	муж.	жен.			
Резекция почки лапароскопическим доступом	11	9	52,6	76	4–5
Нефрэктомия лапароскопическим доступом	12	8	64,3	66	5–8
Открытая нефрэктомия	13	7	58,6	77	4–8



а)



б)

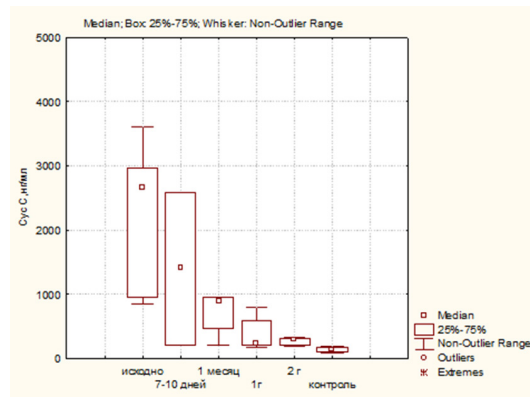


в)

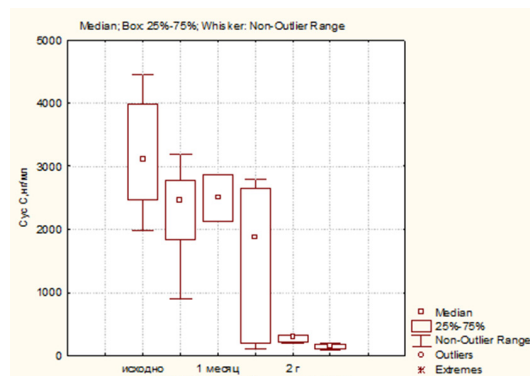
Рис. 1. Динамическая ангионофросцинтиграфия с определением скорости клубочковой фильтрации при различных видах оперативного лечения почечно-клеточного рака. Определение скорости клубочковой фильтрации: а — после лапароскопической резекции; б — после лапароскопической нефрэктомии; в — после открытой нефрэктомии

максимально выраженное у пациентов 3-й группы. При этом стабилизация функции наиболее быстро отмечалась у больных после лапароскопической резекции (ЛР). Вместе с тем через три года после вмешательства достоверно более высокие значения также были выявлены у пациентов после ЛР ( $p \leq 0,05$ ). Как видно из рис. 1, медиана СКФ-ДНСГ через три года после вмешательства составила 72, 57 и 54 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

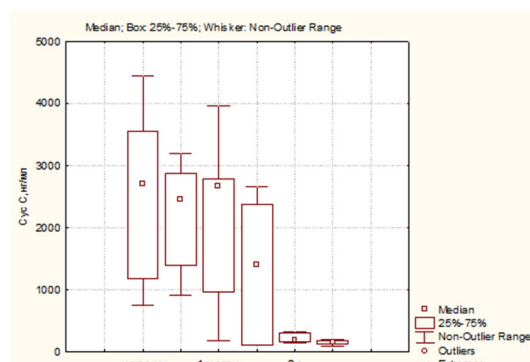
Таким образом, через три года после нефрэктомии большинство пациентов имели ХБП  $C_{3a}$ -стадии, что свидетельствует о высокой вероятности сердечно-сосудистых событий у данных пациентов в средне-отдаленном периоде.



а)



б)



в)

Рис. 2. Динамика цистатина С в группах больных ПКР в различные сроки послеоперационного периода определение цистатина С: а — после лапароскопической резекции (ЛР); б — после лапароскопической нефрэктомии (ЛН); в — после открытой нефрэктомии (ОН)

Содержание цистатина С во всех группах больных ПКР имело статистически значимое повышение по сравнению с контролем (2664, 3103 и 2709 нг/мл в 1, 2 и 3-й группах против 143 нг/мл соответственно) ( $p \leq 0,05$ ). При этом в ранний послеоперационный период и в последующем отмечается постепенное снижение уровней цистатина С во всех группах, в то же время после ЛР отмечается наиболее быстрое снижение показателя и уже через год после операции его значения сопоставимы с контрольными. После нефрэктомии концентрация цистатина С в сыворотке крови сохраняется высокой и более года после операции, а через два года его значения сопоставимы с группой контроля (рис. 2).

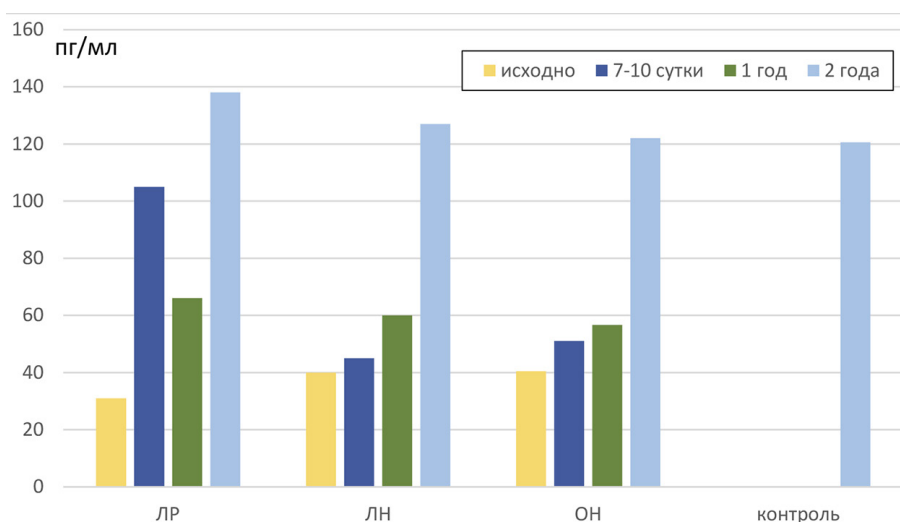


Рис. 3. Динамика TGF-β в группах больных почечно-клеточным раком в различные сроки послеоперационного периода: после лапароскопической резекции (ЛР); лапароскопической нефрэктомии (ЛН); «открытой» нефрэктомии (ОН)

При этом обращает на себя внимание отсутствие четкой зависимости между концентрацией цистатина С в сыворотке крови и СКФ у больных ПКР. Кроме того, имеется обратная корреляция между размерами опухоли и величиной цистатина С ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

Значения TGF-β в сыворотке крови исходно во всех группах больных были сопоставимы и не превышали контрольные значения (рис. 3). В ранний послеоперационный период отмечался наиболее значимый прирост данного показателя у больных 1-й группы ( $p\geq 0,05$ ), который в последующем (через два года наблюдения) сохранялся, но также не имел статистически значимых различий по сравнению с контролем.

**Обсуждение.** Хотя резекция почки, несомненно, приводит к сохранению значительной массы действующих нефронов и более высокой послеоперационной функции почек в среднем, все еще существуют противоречия относительно преимуществ данного объема оперативного вмешательства с точки зрения результатов выживания. Так, и резекция и нефрэктомия при ПКР приводят к определенному функциональному дефициту и хирургической травме с немедленной активацией механизмов прогрессирования нефросклероза, что служит морфологическим проявлением почечного повреждения. Почечное повреждение после хирургического лечения ПКР, как правило, сопровождается острым нарушением функции почек/почки в ранний послеоперационный период, а впоследствии может привести к формированию ХБП, сопровождающейся развитием атрофических и склеротических процессов в паренхиме и строме [15].

Немаловажное значение для принятия решения относительно объема оперативного лечения имеет исходная функция почек у больного ПКР. В проведенном исследовании у большинства больных ПКР в группах выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению с контролем. Однако СКФ < 60 мл/мин на  $1,73\text{ м}^2$  выявлялась у незначительного числа больных 2-й и 3-й групп. Учитывая, что потеря части действующей паренхимы почки в результате хирургического вмешательства должно рассматриваться как фактор риска ухудшения функции почек с течением времени, проведенная работа является весьма актуальной в эпоху роста ХБП и должна способство-

вать привлечению внимания к оценке функции почек у больных ПКР как в ранний послеоперационный, так и в средне-отдаленный периоды. Известно, что инцидентная ХБП, определяемая как СКФ < 60 мл/мин на  $1,73\text{ м}^2$ , сохраняющаяся в течение трех месяцев или более, имеет клиническое значение независимо от основной причины ее возникновения [3].

В последних рекомендациях международной организации, занимающейся проблемами ХБП и ее исходов во всем мире (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)), подчеркивается, что не все ХБП одинаковы и что ХБП следует определять не только по расчетной СКФ, но также по этиологии и степени альбуминурии. При этом ХБП, возникающая в первую очередь за счет хирургического удаления нефронов — так называемая «хирургическая» ХБП, может иметь лучший прогноз, чем ХБП вследствие непрерывно прогрессирующего ХБП любой другой этиологии [16]. Аргумент, который часто приводится для сведения к минимуму риска развития ХБП после нефрэктомии, заключается в том, что нет убедительных доказательств последующего снижения СКФ (прогрессирующей ХБП) у пациентов с «хирургической» ХБП. В проведенном исследовании продемонстрировано, что в ранний послеоперационный период отмечается дальнейшее постепенное снижение СКФ во всех группах пациентов, максимально выраженное у больных 3-й группы. Потеря части действующей паренхимы почки в результате хирургического вмешательства должна рассматриваться как фактор риска ухудшения функции почек с течением времени. В данной работе проводилось наблюдение за пациентами не только в ранний послеоперационный период, но и на протяжении трех лет после вмешательства. Через три года после вмешательства медиана СКФ-ДНСГ у исследованных больных составила 72, 57 и 54 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Таким образом, в данной работе доказано, что у большей части пациентов с ПКР, даже не имеющих исходно значимого снижения СКФ на дооперационном этапе, происходит развитие и дальнейшее прогрессирование «хирургической» ХБП через три года после оперативного лечения.

Ряд фундаментальных исследований подтверждают мнение о том, что ХБП, развившаяся у больных ПКР после нефрэктомии, связана с большим ри-

ском смертности по сравнению с пациентами после операции, имеющими СКФ > 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. В частности, на основании исследования, проведенного в Кливлендской клинике и включившего 4246 пациентов с ПКР, доказано, что если оперативное вмешательство при ПКР может привести к развитию «хирургической» ХБП, то, вероятно, лучше выбрать хирургический подход, который сохранит новую исходную СКФ на относительно высоком уровне, т.е. более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, если это возможно [17].

Наряду с этим резекция почки обеспечивает специфическую выживаемость при раке, эквивалентную радикальной нефрэктомии, и технически осуществима как минимум у 50% пациентов с опухолями с T<sub>1b</sub>. При этом сохранение почечной функции было значительно лучше у пациентов с резекцией почки [1]. Эти данные согласуются с результатами проведенного исследования. В данной работе у пациентов 1-й группы после лапароскопической резекции отмечалась достаточно быстрая стабилизация функции почки и ее последующее сохранение через три года после операции.

Несмотря на то, что многие пациенты, имеющие ХБП после оперативного лечения ПКР, не будут иметь дальнейшего значительного снижения СКФ, сохраняя стабильную функцию почек на протяжении длительного времени, данные пациенты имеют более высокие показатели смертности и риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без ХБП [3]. Потому важно соотносить послеоперационную СКФ с тяжелыми клиническими конечными точками. Как видно из проведенного исследования, через три года после нефрэктомии большинство пациентов 2-й и 3-й групп имели нарушение функции почек, соответствующее ХБП С<sub>3a</sub>, что свидетельствует о высокой вероятности сердечно-сосудистых событий у данных пациентов в средне-отдаленный период после операции.

Несмотря на то, что считается доказанной тесная связь концентрации цистатина С в сыворотке крови с СКФ (обратная корреляция), в проведенном исследовании не получено четкой зависимости между данными величинами. Значительное повышение концентрации цистатина С у больных ПКР в данном случае обусловлено другими механизмами. В частности, повышение циркулирующего цистатина С может быть обусловлено активацией провоспалительных механизмов в послеоперационный период. Кроме того, как известно, высокие уровни цистатина С противодействуют передаче сигналов TGF-β, замедляя раковую инвазию, опухолевый рост и метастазирование [18, 19].

В проведенном исследовании концентрации TGF-β были сопоставимы в группах и не превышали референсные значения, в связи с чем не отмечено четкой взаимосвязи между данными показателями. Отсутствие значимого повышения уровня TGF-β может служить благоприятным прогностическим признаком в отношении канцерспецифической выживаемости. При этом нарушение экспрессии генов, участвующих в адгезии и ремоделировании внеклеточного матрикса, коррелирует с плохой выживаемостью при ПКР [13].

Учитывая, что локальная сверхэкспрессия цистатина С может привести к успешному снижению метастазирования в экспериментальной модели опухоли, более высокие исходные значения цистатина С, сохраняющиеся через год после операции, полученные в исследовании у больных 2-й и 3-й групп, вероятно,

обусловлены необходимостью высокой противоопухолевой активности данного маркера у больных ПКР [11]. Подобная находка должна обращать внимание клиницистов в плане дальнейшего более интенсивного наблюдения за больными, имеющими высокие уровни данного маркера в отдаленный послеоперационный период. Кроме того, у пациентов после нефрэктомии отмечалось более значимое снижение функции почек и низкие показатели СКФ через три года после лечения, что также может приводить к повышению цистатина С как маркера почечного повреждения.

Таким образом, почечная травма, возникающая при резекции почки, менее выражена, по сравнению с нефрэктомией, независимо от вида доступа, и в последующем не приводит к развитию нефрофиброза в оперированной почке. Низкие значения TGF-β в сыворотке крови обследованных больных также демонстрируют низкий риск дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса и метастазирования у пациентов во всех группах.

Что касается результатов единственного рандомизированного исследования EORTC для доказательства того, что ХБП после хирургического сокращения массы нефрона имеет меньшее клиническое значение, чем ХБП по другим причинам [7], то проведенная работа также опровергает полученные в ней результаты и подтверждает отсутствие убедительной доказательной базы.

В данной работе обоснована необходимость проведения дальнейших исследований, учитывающих, помимо стандартных параметров, возраст пациента и исходную функцию почек, а также поиск дальнейших показателей, позволяющих индивидуализировать подход к хирургическому лечению больных ПКР

**Заключение.** У большей части пациентов с ПКР, даже не имеющих исходно клинически значимой ХБП, в послеоперационный период происходит инициация и дальнейшее прогрессирование «хирургической» ХБП, сохраняющиеся через три года после оперативного лечения, менее выраженное у больных после лапароскопической резекции почки.

В функциональном отношении нефронсберегающая хирургия предпочтительнее радикальной нефрэктомии. Однако для оценки канцер- и кардиоспецифической выживаемости при различных видах хирургического вмешательства требуется более длительное наблюдение.

Цистатин С, являющийся признанным маркером почечной дисфункции, может рассматриваться в качестве предиктора высокой противоопухолевой активности у больных ПКР и требует более пристального наблюдения в отдаленный послеоперационный период.

Оценка уровня TGF-β в сыворотке крови не продемонстрировала значимых изменений в зависимости от вида и объема оперативного лечения, а также стадии опухолевого процесса, в связи с чем его использование у пациентов ПКР не имеет клинического значения.

Определение показаний к резекции почки при наличии опухоли стадии T<sub>2</sub> будет более обосновано при детальном изучении исходного функционального состояния почечной паренхимы.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии «Молекулярные маркеры и золотые наночастицы: применение для целей тераностики в экспериментальной и кли-

нической онкологии» (номер государственной регистрации 0203042330329).

### References (Литература)

1. Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett* 2020; 19 (1): 498–504.
2. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017; 198 (3): 520–9.
3. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol* 2019; 8 (2): S 166-S174.
4. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (7): 1057–69.
5. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 2017; 71 (4): 606–17.
6. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012; (188): 51–7.
7. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; (59): 543–52.
8. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal function up to the 5th decade of life after nephrectomy in childhood: a literature review. *Nephrology* 2018; (23): 397–404.
9. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Varlamov SV, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. *Cancer Urology* 2018; 14 (3): 17–24. Russian (Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы-9 при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2018; 14 (3): 17–24).
10. Kolwijck E, Kos J, Obermajer N, et al. The balance between extracellular cathepsins and cystatin C is of importance for ovarian cancer. *Eur J Clin Invest* 2010; (40): 591–9.
11. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol* 2015; 93 (5): 442–51.
12. Isaka Y. Targeting TGF- $\beta$  Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2532.
13. Bogusiawska J, Rodzik K, Popiawski P. TGF- $\beta$ 1 targets a microRNA network that regulates cellular adhesion and migration in renal cancer. *Cancer Lett* 2018; (412): 155–69.
14. Ning J, Zhao Y, Ye Y. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- $\beta$  and BMP pathways: Implications for cancer progression. *E Bio Medicine* 2019; (41): 702–10.
15. Tarasenko AI, Rossolovsky AN, Berezinets OL, et al. Biomarkers of renal damage and immunohistochemical detection of oncogenesis in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (3): 420–6. Russian (Тарасенко А.И., Россоловский А.Н., Березинетц О.Л. и др. Экспрессия биомаркеров почечного повреждения и иммуногистохимическая детекция онкогенеза при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (3): 420–6).
16. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, et al. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: importance of the new baseline glomerular filtration rate. *Eur Urol* 2015; (68): 996–1003.
17. Wu J, Suk-Ouichai C, Dong W, et al. Analysis of survival for patients with chronic kidney disease primarily related to renal cancer surgery. *BJU Int* 2018; (121): 93–100.
18. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004; 2 (3): 183–95.
19. Jakoš T, Pišlar A, Jewett A, Kos J. Cysteine Cathepsins in Tumor-Associated Immune Cells. *Front Immunol* 2019; (10): 2037.