

МЕДВЕДЕВ ПАВЕЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ

**Трансартериальная эмболизация и лапароскопическая
билатеральная нефрэктомия в комбинированном лечении пациентов
с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек
и терминальной стадией хронической почечной недостаточности**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор медицинских наук

Трушкин Руслан Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Лоран Олег Борисович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Арзуманов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, руководитель группы трансплантации и заместительной почечной терапии отдела общей и реконструктивной урологии Научно – исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» декабря 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://transpl.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета ДСТИО 001.21
Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Осложненное течение аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек (АДПБП) резко ухудшает качество жизни пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тХПН). Отсутствие достаточного места для почечного трансплантата практически нивелирует шансы пациентов на пересадку почки. Количество пациентов данной группы в программах диализа и трансплантации на сегодняшний день составляет порядка 10% [Клинические рекомендации: Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки, 2020].

Основным вариантом хирургического лечения пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности, а также в рамках подготовки к пересадке почки является нефрэктомия нативных почек с применением лапароскопических технологий в различных модификациях. К сожалению, смертность после данной операции по – прежнему крайне высока и по результатам разных авторов достигает порядка 35 - 75% ввиду высокой травматичности и сложности только самой операции [Трушкин Р.Н., 2015].

Сегодня ряд авторов уже внедрили использование лапароскопических технологий в различных модификациях в хирургию поликистоза, что позволило снизить частоту осложнений и летальность после нативной нефрэктомии, однако отсутствие чётких рекомендаций по тактике нефрэктомии нативных почек у пациентов с осложненным течением подтверждает актуальность данного вопроса и необходимость оптимизации хирургических методов [Дайнеко В. С., 2019].

В литературе с 90-х годов прошлого века появились сообщения о применении трансартериальной эмболизации почечных артерий в качестве альтернативы нефрэктомии у пациентов с высокими хирургическими рисками. Данная методика позволять уменьшить объем поликистозной почки, для того чтобы освободить место для почечного трансплантата, улучшить качество жизни пациентов, однако результаты данных исследований крайне разнородны, что не позволяет определить место данной методики и возможность ее использования в комбинации с лапароскопическим подходом к нефрэктомии нативных почек [Вторенко В.И., 2023].

Какая же тактика хирургического лечения осложненного течения аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек будет более эффективной?

Факторы, приводящие к уменьшению объема поликистозной почки, возможность внедрения методики трансартериальной эмболизации поликистозных почек в рутинную практику хирургического лечения таких больных, определение показаний к

трансартериальной эмболизации и эффективность данной методики у больных с поликистозом в рамках комбинированного подхода, отсутствие понимания причин неэффективности эмболизации, а главное отсутствие алгоритма отбора пациентов для данной методики – всё это являются нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

Цель исследования

Оптимизация результатов лапароскопической билатеральной нефрэктомии у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности с помощью применения трансартериальной эмболизации поликистозных почек.

Задачи исследования

1. Определить факторы, ассоциированные с уменьшением объема поликистозно – измененной почки после трансартериальной эмболизации у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек, терминальной стадией почечной недостаточности и осложненным течением заболевания.

2. Оценить клинические результаты и эффективность применения трансартериальной эмболизации почек у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек, терминальной стадией почечной недостаточности и осложненным течением заболевания на основании анализа динамики лабораторных и инструментальных данных.

3. Проанализировать факторы, ассоциированные с неэффективностью применения трансартериальной эмболизации у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек, терминальной стадией почечной недостаточности и осложненным течением заболевания.

4. Изучить особенности клинического течения интра- и раннего послеоперационного периодов у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией почечной недостаточности после комбинированной лапароскопической билатеральной нефрэктомии и лапароскопической билатеральной нефрэктомии без предварительной эмболизации.

5. Определить показания к применению трансартериальной эмболизации поликистозных почек у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек, терминальной стадией почечной недостаточности и сформулировать алгоритм отбора пациентов для данной методики.

Научная новизна

Впервые описан опыт и результаты применения комбинированной методики билатеральной лапароскопической нефрэктомии с предварительной билатеральной трансартериальной эмболизацией поликистозных почек у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек и осложненным течением основного заболевания.

Подробно описаны факторы, приводящие к уменьшению объема поликистозно – измененной почки после эмболизации у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией почечной недостаточности.

Произведена оценка маркеров некроза почечной паренхимы у пациентов после эмболизации с целью определения динамики некроза поликистозно – измененных почек и ее взаимосвязи с редукцией объема почек.

Разработана и внедрена новая методика комбинированной билатеральной лапароскопической нефрэктомии с предварительным применением трансартериальной эмболизации, позволяющая уменьшить травматичность оперативного пособия, уменьшить частоту и тяжесть интраоперационных и послеоперационных осложнений, уменьшить сроки стационарного лечения.

Доказана эффективность комбинированной методики нативной нефрэктомии в сравнении со стандартной лапароскопической билатеральной нефрэктомией у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности на основании сравнительного анализа интра- и послеоперационных клинических результатов.

Разработан алгоритм отбора пациентов для применения комбинированного метода лапароскопической билатеральной нефрэктомии с использованием трансартериальной эмболизации поликистозно – измененных почек.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в детальном анализе и описании факторов, являющихся элементами механизма уменьшения объема поликистозно – измененной почки после трансартериальной эмболизации.

Комбинированная методика хирургического лечения пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности достоверно улучшила результаты лапароскопической билатеральной нефрэктомии.

Применение трансартериальной эмболизации поликистозно – измененных почек у пациентов с последующим проведением лапароскопической нефрэктомии нативных

почек позволило сократить объем интраоперационной кровопотери, снизить частоту применения гемостатических препаратов в раннем послеоперационном периоде, предотвратить необходимость проведения гемотрансфузий и уменьшить сроки стационарного лечения, что обеспечивает более быстрое восстановление пациентов после операции, а также создает предпосылки для последующего выполнения трансплантации почки.

Разработанный оптимизированный подход позволил сделать выполнение лапароскопической билатеральной нефрэктомии более безопасным для пациента.

Методология и методы исследования

Работа основана на анализе 65 больных с осложнённым течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни и терминальной стадией хронической почечной недостаточности получающих заместительную почечную терапию с 2022 по 2024 годы. Оперативные вмешательства были выполнены 65 пациентам, из них 35 получили рентгенэндоваскулярное вмешательство в виде трансартериальной эмболизации поликистозных почек: 5 – монолатерально, 30 - билатерально. Все 65 пациентов в последующем получили оперативное лечение в объеме билатеральной лапароскопической нефрэктомии с целью лечения осложнений и подготовки к трансплантации почки в дальнейшем. При выполнении работы использовались данные лабораторных и инструментальных исследований, включая мультиспиральную компьютерную томографию с оценкой объема почек при помощи ручной планиметрии DICOM - изображений и магниторезонансную томографию с оценкой индекса коэффициента диффузии, а также морфологических исследований удаленных препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Трансартериальная эмболизация почек у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью и терминальной стадией почечной недостаточности приводит к уменьшению объема поликистозно – измененных почек.
2. Комбинированный подход к лапароскопической билатеральной нефрэктомии позволил достоверно уменьшить частоту и тяжесть осложнений в интра- и раннем послеоперационном периодах.
3. Общий объем почек ≥ 6600 мл до эмболизации, уровень С – реактивного белка на 10 сутки после трансартериальной эмболизации ≥ 146 мг/л и уровень лактатдегидрогеназы при поступлении $< 124,2$ мг/л являются прогностически значимыми факторами, ассоциированными с неэффективностью трансартериальной эмболизации у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной

поликистозной болезни почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечена чёткой постановкой задач, репрезентативным объемом клинических наблюдений и проведенных исследований, длительностью и регулярностью наблюдения за пациентами, перенесшими трансартериальную эмболизацию поликистозно – измененных почек; использованием клинико-лабораторных, инструментальных методов исследования и современных методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 20 сентября 2024 года на заседании совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на IV Московском Объединенном Съезде Нефрологов (Москва, 2023), XXIV Конгрессе Российского общества урологов (Екатеринбург, 2024); XII Всероссийском съезде трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Полученные результаты используются в практической деятельности урологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52»), 1 хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и постановке задач исследования; принимал участие в проведении оперативного лечения включенных в исследование пациентов. Самостоятельно производил сбор материала для исследования, формирование базы данных, статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

Публикации по теме диссертации

На основании изученных и полученных диссертантом данных опубликовано 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 118 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованной литературы, включающий в себя 94 библиографических источника, из которых 19 отечественных и 75 зарубежных. Работа содержит 15 таблиц, 39 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных

Представленная диссертационная работа является проспективным моноцентровым сравнительным исследованием, включающим результаты хирургического лечения 60 пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией почечной недостаточности, которые находились на ЗПТ и имели осложненное течение основного заболевания.

Все включенные в исследование пациенты получали хирургическое и/или эндоваскулярное лечение в урологическом и РХМДиЛ (рентгенхирургических методов диагностики и лечения) отделениях ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» в период с 2022 по 2024 гг.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. АДПБП с терминальной стадией ХПН, находящихся на диализе (программный гемодиализ, перитонеальный диализ),
2. Общий объем почек >5200 мл, измеренный методом ручной планиметрии на DICOM изображениях МСКТ и/или МРТ почек.
3. Увеличение размеров почек, скелетотопически достигающих условную линию, соединяющую гребни подвздошных костей в их наивысшей точке или определяющиеся каудальнее на МСКТ.
4. Болевой синдром различной интенсивности, вследствие нефромегалии.
5. Рецидивирующие внутрикистозные кровоизлияния, приводящие к анемизации больного.
6. ОФВ1 <80% и ЖЕЛ <80% при спирометрии.
7. Нарушение функции желудочно - кишечного тракта (кахексия, запор), выявленные при сборе анамнеза и физикального осмотра.

Критериями невключения в исследование были:

1. Кистозная болезнь почек (простые кисты почек).
 2. ХБП С1 – С4 (недиализопотребные).
 3. Активный инфекционный процесс (острый пиелонефрит, а также до 6 мес. с момента последнего обострения, нагноение кист почек и печени по данным МРТ с оценкой коэффициента диффузии (DWI – режим), SIRS – синдром, сепсис, катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) а также до 6 мес. с момента последнего обострения).
 4. Почечно - клеточный рак поликистозной почки.
 5. Аллергические реакции на йодсодержащие контрастные препараты.
- Критериев исключения не было.

Рандомизация пациентов производилась методом конвертов на 2 группы (Группа комбинированного лечения [БТАЭ + БЛНЭ] – лапароскопическая билатеральная нефрэктомия с предварительной эмболизацией за 3 месяца до хирургического лечения и группа нефрэктомии [БЛНЭ] - лапароскопическая билатеральная нефрэктомия без предварительной эмболизации).

В группу комбинированного лечения [БТАЭ + БЛНЭ] вошли 30 пациентов с АДПБП и терминальной стадией ХБП, получающие лечение диализом. Возраст пациентов группы был от 21 до 70 лет, медиана возраста составляла 51,00 [45,25; 58,75] лет, из них женщин – 15 (50 %), мужчин 15 (50%) человек. ИМТ, кг/м² у пациентов составлял от 19,40 до 40,40, среднее значение 26,50±5,03 медиана 25,75 [22,85; 28,40] кг/м².

В группу нефрэктомии [БЛНЭ] также вошли 30 пациентов средний возраст которых был от 21 до 67 лет, медиана возраста составляла 55,50 [49,25; 60,00] лет, из них женщин – 16 (53,33 %), мужчин 14 (46,67%) человек. ИМТ, кг/м² у пациентов составлял от 19,30 до 39,70, среднее значение 26,03±5,02 медиана 25,05 [22,38; 27,80] кг/м² (Таблица 1)

Таблица 1 - Анализ различий биометрических показателей в группах. Количественные показатели представлены в виде медианы и квартилей Me [LQ; UQ]

Показатель	БТАЭ + БЛНЭ (N=30) Me [LQ; UQ]	БЛНЭ (N=30) Me [LQ; UQ]	Уровень Р
Возраст	51,00 [45,25; 58,75]	55,50 [49,25; 60,00]	0,3827
Рост, (см)	173,50 [165,00; 178,75]	169,50 [163,25; 177,75]	0,5994
Вес, (кг)	78,00 [65,25; 87,75]	72,75 [65,00; 83,50]	0,3362
ИМТ, кг/м ²	25,75 [22,85; 28,40]	25,05 [22,38; 27,80]	0,6466

Примечание: [БТАЭ + БЛНЭ] – билатеральная трансартериальная эмболизация + билатеральная лапароскопическая нефрэктомия, [БЛНЭ] - билатеральная лапароскопическая нефрэктомия, ИМТ – индекс массы тела.

У пациентов в группах комбинированного лечения и нефрэктомии не выявлено статистически значимых отличий по основным характеристикам: возрасту, росту, весу и ИМТ ($p > 0,05$).

Клинико-функциональные методы исследования

Группе комбинированного лечения после тщательного предоперационного обследования была произведена трансартериальная эмболизация поликистозных почек по методике Сельдингера с последующей оценкой динамики лабораторных маркеров некроза почечной паренхимы (СРБ, ЛДГ, лейкоциты крови до эмболизации и на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки и через 3 мес. после ТАЭ). Сбор анамнеза с подробным описанием симптомов (боли в животе и поясничной области, одышка, слабость, чувство нехватки воздуха, запор, кахексия). Оценка ОФВ1 при спирометрии. При повторной госпитализации через 3 месяца пациентам повторно производилось измерение объема почек с помощью MPT (Toshiba Vantage Titan (Япония)) и/или МСКТ (Toshiba Aquilion Prime (Япония)), лабораторный скрининг маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, лейкоциты крови, оценка ОФВ1 при спирометрии). Выполнена лапароскопическая билатеральная нефрэктомия по стандартной методике.

В группе нефрэктомии в рамках предоперационной подготовки было произведено обследование в объеме: оценка лабораторных маркеров (СРБ, ЛДГ, лейкоциты крови). Сбор анамнеза с подробным описанием симптомов компрессии (боли в животе и поясничной области, одышка, слабость, чувство нехватки воздуха). Оценка ОФВ1 при спирометрии. Была выполнена лапароскопическая билатеральная нефрэктомия по стандартной методике (без предварительной эмболизации).

В обеих группах было произведено сравнение времени оперативного вмешательства (лапароскопической билатеральной нефрэктомии), объема кровопотери, частоты тромбоза артериовенозной фистулы, гиперкалиемии и развитие гнойно - септических осложнений в раннем послеоперационном периоде с целью определения эффективности комбинированного подхода (трансартериальная эмболизация почек с последующей билатеральной лапароскопической нефрэктомией) для лечения пациентов с осложненным течением поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности находящихся на диализе.

Производилась оценка эффективности трансартериальной эмболизации на основании критериев конечной комбинированной точки исследования, характеризующей эффективность эмболизации в группе комбинированного лечения: уменьшение общего объема почек через 3 месяца после ТАЭ <5200 мл и уменьшение болевого синдрома или улучшение функции внешнего дыхания $ОФВ1 > 75\%$ при спирометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, ассоциированные с уменьшением объема поликистозно – измененной почки после трансартериальной эмболизации у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек, терминальной стадией почечной недостаточности и осложненным течением заболевания

С амбулаторного приёма на базе КДЦ ГБУЗ ГKB №52 случайным образом были отобраны 5 пациентов соответствующие критериям включения и невключения в дизайн основного исследования. Пациентам планировалось выполнение монолатеральной трансартериальной эмболизации поликистозной почки, с последующим (через 3 месяца) выполнением лапароскопической билатеральной нефрэктомии по стандартной методике. Целью данного исследования было выявление ключевых факторов редукции почечного объема в поликистозной почке после эмболизации.

В отобранной группе приняло участие 5 пациентов, среди которых 4 женщины и 1 мужчина. Средний возраст пациентов составлял 62,2 года. Средний общий объем почек составлял 5402 мл. Средняя продолжительность гемодиализа составляла 39,4 месяца. Эмболизация правой поликистозной почки была выполнена 3 пациентам, левой поликистозной почки у 2 пациентов. Все пациенты предъявляли жалобы на боли в животе, анемию, одышку, увеличение живота, рецидивирующие кровоизлияния в полости кист, были консультированы трансплантологами и выставлены противопоказания для трансплантации почки в связи с отсутствием свободного места. Эмболизация была успешна у всех пациентов, что проявлялось уменьшением объема эмболизированной почки в среднем на 19,34 % за 3 месяца (Таблица 2).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов в группе монолатеральной эмболизации (n=5)

№	Пол	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Прод. ГД (мес.)	R/ L Сторона эмболизации	V правой почки до ТАЭ, мл	V левой почки до ТАЭ, мл	V правой почки 3 мес. после ТАЭ, мл	V левой почки 3 мес. после ТАЭ, мл	% редукции после ТАЭ	Давление в кистах 3 – 5 см в диаметре (среднее в 10) после ТАЭ, мм.рт.ст.	Давление в кистах 3 – 5 см в диаметре (среднее в 10) без ТАЭ, мм.рт.ст.
1	ж	45	29,4	60	R	2985	3134	2225	3134	25,5	14	22
2	ж	65	25,6	48	L	1969	2534	1969	1936	23,6	9	27
3	ж	66	34,8	2	R	2469	3131	2153	3135	13	11	23
4	ж	82	25,7	1	L	2854	1977	2854	1965	0,6	5	19
5	м	53	31,7	64	R	3624	2333	2389	2333	34	2	23

Измерено внутрикистозное давление в поликистозно измененной почке без предварительной эмболизации (слева): в кистах от 3 до 5 см (5 штук) среднее давление – 25 мм рт.ст.

На рисунке 1 просвет артерии среднего калибра выполнен эмболами, вокруг – зона инфаркта, рядом – паретически расширенный капилляр венозного типа, отечный со слабоокрашенной эозинофильной жидкостью. Зоны инфаркта замещены грануляционной тканью (состоящей в основном из сосудов).



Рисунок 1 - Микрофотография почечной артерии с инфарктом. (Leica DM LS2), Ув. х 200, окраска гематоксилин и эозин

С целью определения путей оттока жидкости из полости кист, внутрисветно (в кисты верхнего, среднего и нижнего полюсов под УЗИ контролем) введен краситель синего цвета.

На рисунке 2 представлены результаты микроскопического исследования стенки кисты и интерстициального пространства правой нативной почки, в кисту которой вводили раствор с красителем.

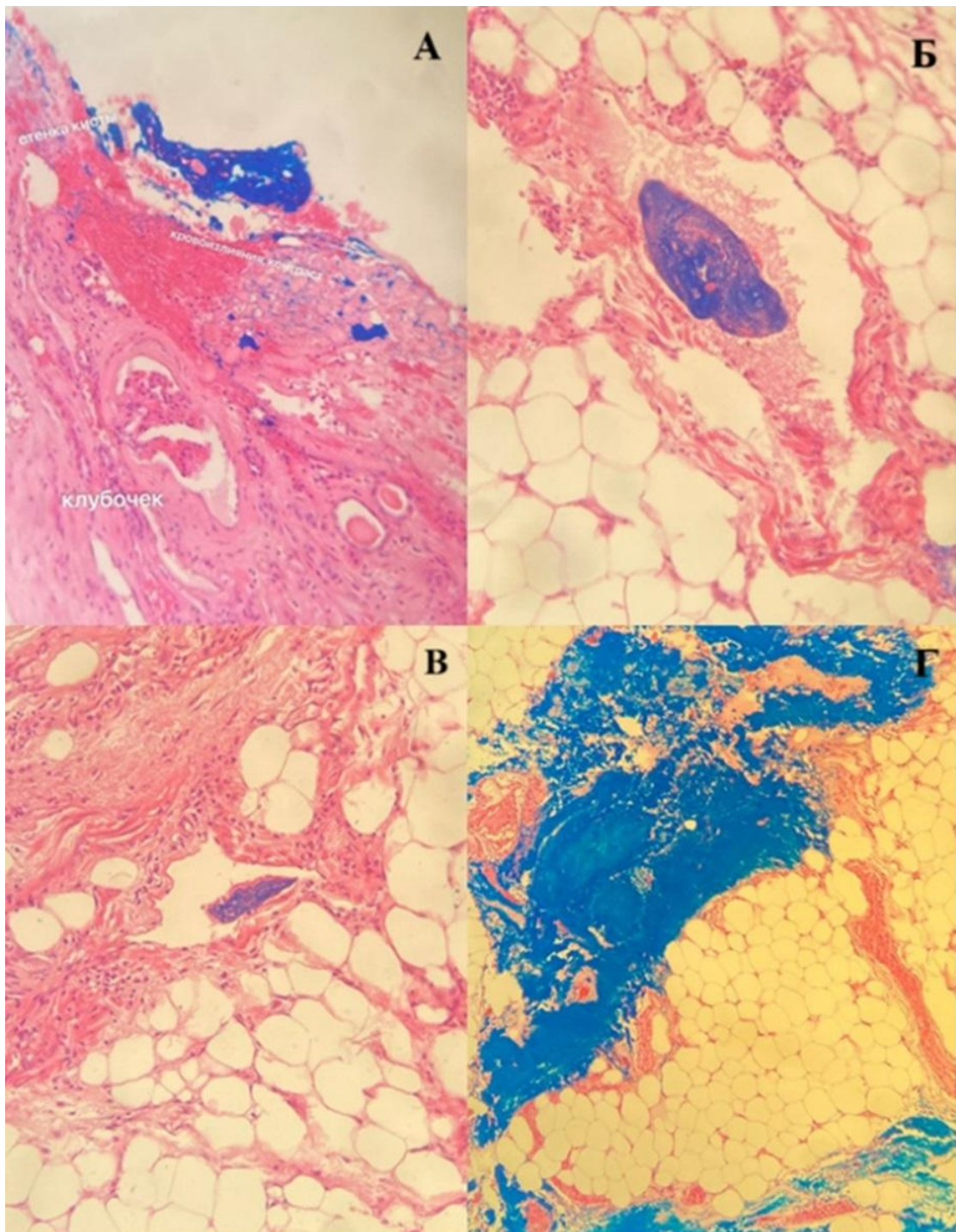


Рисунок 2 – Микроскопическое исследование стенки кисты и интерстициального пространства: А - Накопление контрастного вещества в стенке кисты; Б - накопление препарата (синий цвет) в просвете расширенной вены; В - накопление препарата (синий цвет) в аневризмах и широких пучковообразных лимфатических капилляров микроциркуляторного русла вблизи кисты, заполненной красителем; Г - экстравазация контрастного вещества (Leica DM LS2, Ув. х 200, окраска гематоксилин и эозин)

Отток внутрикистозной жидкости из кист подтвержден снижением внутрикистозного давления, выявленного путем прямой тонометрии почки с и без эмболизации у одного пациента. Однако нами было отмечено интересное наблюдение - в неэмболизированной почке, с другой стороны, отмечено появление “свежих” кровоизлияний в кисты и появление болей в контралатеральной почке, что вероятнее всего связано с перегрузкой объемом в сосудистом русле неэмболизированной почки и расширением кист в объеме, а как следствие и капсулы почки.

В результате проведенного исследования нами подробно описаны факторы, приводящие к уменьшению объема поликистозных почек после эмболизации.

Отсутствие артериального кровенаполнения и склерозирование артериального сосудистого русла приводит к полному прекращению продукции внутрикистозной жидкости. Инфаркт резидуальной почечной паренхимы с замещением ее сначала грануляционной, затем рубцовой тканью в меньшей степени, но также способствует уменьшению почки в объеме.

Мелкие кисты полностью регрессируют и замещаются фиброзной тканью, тогда как отток внутрикистозной жидкости из более крупных кист осуществляется в вены и лимфатические сосуды, что приводит к уменьшению жидкостного компонента в просвете кист. Данный тезис подтвержден прямой тонометрией кист у одноименных пациентов в почках с и без эмболизацией, а перемещение внутрикистозной жидкости сквозь стенку кисты в интерстициальное пространство и далее в венозные и лимфатические сосуды подтверждено при патоморфологическом исследовании с применением красителя.

Таким образом, применение трансартериальной эмболизации у пациентов с аутосомно – доминантной поликистозной болезнью почек и терминальной стадией почечной недостаточности приводит к уменьшению объема поликистозно – измененной почки за счет сосудистого, паренхиматозного и кистозного компонентов.

Оценка эффективности эмболизации у пациентов группы комбинированного лечения

Через 3 месяца наблюдения уменьшение общего объема почек после ТАЭ < 5200 мл у пациентов группы комбинированного лечения было у 20 (66,67%) пациентов, уменьшение болевого синдрома у 24 (80%) и улучшение функции внешнего дыхания $ОФВ_1 > 75\%$ при спирометрии у 27 (90%) пациентов.

Учитывая критерии конечной комбинированной точки исследования – эмболизация признана эффективной у 20 (66,67%) пациентов через 3 месяца наблюдения.

Анализ факторов, ассоциированных с неэффективностью трансартериальной эмболизации поликистозных почек

При детальном обследовании пациентов с неэффективной эмболизацией были выявлены основные причины неудачи эмболизации:

- Рефлюкс эмболизирующего материала из почечных артерий у 4 пациентов (40%);

- у 6 (60%) пациентов отмечена реканализация артериального сосудистого русла, повлекшая восстановление кровообращения в поликистозной почке.

В модели бинарной логистической регрессии проведен анализ факторов, ассоциированных с неэффективностью эмболизации. Факторы, продемонстрировавшие свою значимость в однофакторной модели на уровне $p \leq 0,1$ (Таблица 3).

Увеличение общего объема почек при поступлении прямо ассоциировалось с неэффективностью ТАЭ: повышение общего объема на каждый 1 мл, увеличивало вероятность неэффективности на 0,2% (ОШ 1,002; 95% ДИ: 1,001 – 1,003). Уровень ЛДГ при поступлении имел обратную ассоциацию с неэффективностью эмболизации: увеличение уровня ЛДГ на каждые 1 Ед/л сопровождалось снижением вероятности неэффективности ТАЭ на 4% (ОШ 0,938; 95% ДИ: 0,883 – 0,997). Количество лейкоцитов на 1 сутки после ТАЭ также продемонстрировало обратную ассоциацию с неэффективностью ТАЭ (ОШ 0,584; 95% ДИ: 0,369 – 0,923), что указывает на значительное снижение вероятности неэффективности при более высоком уровне лейкоцитов на 1 сутки.

Концентрация СРБ на 10 сутки после ТАЭ также продемонстрировала статистически значимую обратную ассоциацию с неэффективностью процедуры (ОШ 0,984; 95% ДИ: 0,972 – 0,997), указывая на снижение вероятности неэффективности при росте уровня СРБ.

Таблица 3 - Однофакторный анализ показателей, ассоциированных с неэффективностью трансартериальной эмболизации

<i>Показатель</i>	<i>ОШ (95% ДИ)</i>	<i>p-value</i>
Общий объем почек, мл	1,002 (1,001 - 1,003)	0,0033
Объем правой почки при поступлении мл	1,002 (1,000 - 1,003)	0,0236
Лактатдегидрогеназа (при поступлении), Ед/л	0,938 (0,883 - 0,997)	0,0401
Лейкоциты (при поступлении), $10^9/\text{л}$	0,663 (0,411 - 1,069)	0,0914
Лейкоциты (1 сутки после трансартериальной эмболизации), $10^9/\text{л}$	0,584 (0,369 - 0,923)	0,0214
С-реактивный белок на 5 сут после ТАЭ, мг/л	0,991 (0,982 - 1,001)	0,0695
С-реактивный белок на 7 сут после ТАЭ, мг/л	0,994 (0,988 - 1,000)	0,0561
С-реактивный белок на 10 сут после ТАЭ, мг/л	0,984 (0,972 - 0,997)	0,0149

Пациентам обеих групп была выполнена лапароскопическая билатеральная нефрэктомия по стандартной методике.

Средняя длительность оперативных вмешательств в группах комбинированного лечения и нефрэктомии статистически значимо не отличалась и составила соответственно $215,07 \pm 48,18$ и $256,23 \pm 84,61$ минут ($p > 0,05$).

Имело место статистически значимое отличие в объеме интраоперационной кровопотери, применении гемостатических препаратов, выполнении гемотрансфузий и сроках послеоперационного койко - дня в группах.

В группе комбинированного лечения средний объем интраоперационной кровопотери составил $212,5 \pm 103,13$ медиана 162,50 [150,00; 242,50] мл, тогда как в группе нефрэктомии объем кровопотери составил $523,77 \pm 238,57$ медиана 485,00 [361,00; 600,00] мл ($p < 0,01$).

Частота применения гемостатических препаратов у пациентов группы комбинированного лечения составляла 2 (6,67%) пациентов, тогда как в группе нефрэктомии у 18 (72,00%) пациентов ($p < 0,01$).

Трансфузии компонентов крови осуществлялись в интра- и раннем послеоперационном периодах у 12 (40,00%) пациентов группы нефрэктомии, тогда как в группе комбинированного лечения трансфузий гемокомпонентов не потребовалось ($p < 0,01$).

В группе комбинированного лечения частота тромбозов АВ – фистулы составила 1 (3,33%), против 4 (13,33%) в группе нефрэктомии ($p > 0,05$).

Гиперкалиемия была зарегистрирована у 6 (20,00%) пациентов в группе нефрэктомии и не встретилась ни у одного в группе комбинированного лечения ($p < 0,05$).

Частота летальности в группе нефрэктомии составила 2 (6,67%) и ни у одного из пациентов группы комбинированного лечения.

Интраоперационные кровотечения в группе комбинированного лечения составили 1 (3,33%) пациентов, против 11 (36,67%) в группе нефрэктомии ($p < 0,05$).

Возникновение колита в послеоперационном периоде было описано у 4 (13,33%) группы нефрэктомии и не было отмечено у пациентов группы комбинированного лечения ($p < 0,05$).

Гнойно – септические осложнения в группе нефрэктомии встречались у 1 (3,33%) пациентов и не были отмечены у больных группы комбинированного лечения.

В группе комбинированного лечения (БТАЭ + БЛНЭ) средний койко - день составил 5 дней, тогда как в группе нефрэктомии (БЛНЭ) 12 дней ($p < 0,001$).

Согласно классификации хирургических осложнений по Clavien – Dindo в группе комбинированного лечения частота осложнений степени 0 составила 28 (98,33%), II степени – 1 (3,33%), IIIa – 1 (3,33%), а осложнений I, IV, V и IIIb степеней не встречалось.

В группе нефрэктомии частота осложнений 0 степени составила 16 (53,33%), I – 2 (6,67%), II степени – 5 (16,67%), IIIa – 2 (6,67%), IIIb – 1 (3,33%) IV - 2 (6,67%), V - 2 (6,67%) (Таблица 4).

Таблица 4 - Классификация хирургических осложнений по Clavien - Dindo в группах ($p < 0,05$)

Осложнения Clavien - Dindo	БТАЭ + БЛНЭ, (N=30)	БЛНЭ, (N=30)	Всего	Уровень Р, (df=6)
0	28 (93,33%)	16 (53,33%)	44	0,0389
II	1 (3,33%)	5 (16,67%)	6	
IIIa	1 (3,33%)	2 (6,67%)	3	
V	(0,00%)	2 (6,67%)	2	
IV	(0,00%)	2 (6,67%)	2	
I	(0,00%)	2 (6,67%)	2	
IIIb	(0,00%)	1 (3,33%)	1	

Примечание: [БТАЭ + БЛНЭ] – билатеральная трансартериальная эмболизация + билатеральная лапароскопическая нефрэктомия, [БЛНЭ] - билатеральная лапароскопическая нефрэктомия

Таким образом, пациенты группы комбинированного лечения характеризовались меньшим числом госпитальных осложнений, снижением частоты применения гемостатических препаратов и трансфузий гемокомпонентов, уменьшением объема интраоперационной кровопотери, а также значимым сокращением послеоперационного койко – дня с лучшим качеством жизни.

Учитывая выявленные позитивные результаты применения комбинированного подхода к лечению осложненного течения поликистозной болезни в взрослых и в рамках подготовки к пересадке почки, нами разработан алгоритм, дополняющий стандартную методику применения лапароскопической билатеральной нефрэктомии с учетом стартового объема почек и клинических характеристик (Рисунок 3).



Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду, СИРС – синдром системной воспалительной реакции, КАИК – катетер – ассоциированная инфекция кровотока

Рисунок 3 - Алгоритм отбора пациентов для применения трансартериальной эмболизации поликистозных почек

Результаты применения комбинированной методики лапароскопической билатеральной нефрэктомии с предварительной трансартериальной эмболизацией нефункционирующих нативных поликистозных почек у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек свидетельствуют о перспективности внедрения предложенной методики в клиническую практику, что позволит уменьшить время операции и её травматичность, предупредить возможные осложнения, сократить послеоперационное нахождение пациента в стационаре, что обеспечивает более быстрое восстановление пациентов после операции, создает предпосылки для последующего выполнения трансплантации почки.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, ассоциированными с уменьшением объема поликистозной почки после эмболизации были: отсутствие артериального кровенаполнения и склерозирование артериального сосудистого русла, инфаркт резидуальной почечной паренхимы с замещением ее рубцовой тканью, фиброз кист и отток внутрикистозной жидкости в вены и лимфатические сосуды.

2. У пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности, применение трансартериальной эмболизации сопровождалось уменьшением общего объема почек после эмболизации на 23,67% через 3 месяца наблюдения ($p < 0,0001$), купированием болевого синдрома у 80% ($p < 0,0001$) и повышением у 90% пациентов объема форсированного выдоха за 1 секунду на 16,78% ($p < 0,0001$). Эффективность эмболизации согласно критериям конечной комбинированной точки (Уменьшение объема почек через 3 месяца после ТАЭ меньше, чем 5200 мл и уменьшение болевого синдрома или улучшение функции внешнего дыхания $ОФВ1 > 75\%$) исследования, была достигнута в 67% случаев ($p < 0,05$).

3. Факторами, ассоциированными с неэффективностью трансартериальной эмболизации у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности являются: общий объем почек « ≥ 6600 мл», ОШ 51,0 ($p = 0,0013$), С – реактивный белок на 10 суток « ≥ 146 мг/л», ОШ 0,028 ($p = 0,0027$) и уровень лактатдегидрогеназы при поступлении « $< 124,2$ мг/л», ОШ 16,00 ($p = 0,0042$).

4. Применение трансартериальной эмболизации почечных артерий у пациентов группы комбинированного лечения по сравнению с группой лапароскопической билатеральной нефрэктомии без предварительной эмболизации позволило сократить объем интраоперационной кровопотери (162,5 мл и 485,0 мл соответственно, ($p < 0,05$)), снизить частоту применения гемостатических препаратов в раннем послеоперационном периоде (6,67% и 72,00% соответственно, ($p < 0,05$)), предотвратить необходимость проведения гемотрансфузий (0% и 40% соответственно, ($p < 0,05$)), уменьшить сроки стационарного лечения (5 и 12 дней соответственно, ($p < 0,05$)).

5. Показаниями к применению трансартериальной эмболизации почек у пациентов с осложненным течением аутосомно – доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией почечной недостаточности являются: общий объем почек ≥ 5200 мл, объем форсированного выдоха за 1 секунду $< 75\%$ и рецидивирующий болевой синдром в животе. Сформулированный алгоритм позволяет отобрать пациентов для выполнения трансартериальной эмболизации, которым выполнение лапароскопической билатеральной нефрэктомии первым этапом не показано.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированный подход с применением трансартериальной эмболизации поликистозно - измененных почек перед предстоящей нефрэктомией может применяться в центрах, владеющих лапароскопическими навыками и методами эндоваскулярных методов обследования и лечения.

2. У пациентов с объемом поликистозных почек ≥ 5200 мл и ≤ 6600 мл, объемом форсированного выдоха за 1 секунду $< 75\%$ при спирометрии и рецидивирующим болевым синдромом в животе рекомендовано выполнение трансартериальной эмболизации поликистозно – измененных почек перед предстоящей лапароскопической нефрэктомией в рамках комбинированного подхода.

3. Перед выполнением трансартериальной эмболизации необходимо проведение мультимодальной анальгезии с целью уменьшения симптомов постэмболизационного синдрома.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1. Трушкин Р.Н., Медведев П.Е., Исаев Т.К., Клементьева Т.М., Морозов Н.В., Иванов К.В. Современные стратегии лечения пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек Клиническая нефрология. – 2022. – № 4. – С. 36-45.**
- 2. Вторенко В.И., Трушкин Р.Н., Медведев П.Е., Виноградов В.Е., Исаев Т.К., Соколов С.А., Бондаренко С.А., Колесников Н.О., Иванов К.В. Применение билатеральной тотальной трансартериальной эмболизации почек с целью комбинированного лечения пациентов с симптоматическим течением аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек и терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Клиническая нефрология. - 2023. - №3. - С. 42-51.**
- 3. Трушкин Р.Н., Медведев П.Е., Лагойская Ю.А., Фетцер Д.В., Клементьева Т.М. Морфологические особенности поликистозной почки при острой окклюзии почечных артерий // Клиническая нефрология. - 2024. - №2. - С. 43-51.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

тХБП - терминальная стадия хронической болезни почек
ООП - общий объем почек
АДПБП - аутосомно - доминантная поликистозная болезнь почек
ЗПТ - заместительная почечная терапия
ПГД - программный гемодиализ
НЭ - нефрэктомия
ЛНЭ - лапароскопическая нефрэктомия
БЛНЭ - билатеральная лапароскопическая нефрэктомия
ТАЭ - трансартериальная эмболизация
БТАЭ - билатеральная трансартериальная эмболизация
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
УЗИ – ультразвуковое исследование
АТП - аутотрансплантация почки
ТП - почечный трансплантат
ПБП - поликистозная болезнь почек
СРБ - С - реактивный белок