

Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией

А.В. Максимов¹, А.Г. Мартов², П.А. Неустроев³, В.А. Алексеев⁴, Д.В. Перетолчин⁵, Л.А. Кларов¹,
Е.И. Неустроев⁶, Н.П. Кладкин¹

¹ГАОУ РС (Я) «Республиканская больница № 1» Минздрава Республики Саха (Якутия) — «Национальный центр медицины»; Россия, 677010 Якутск, Сергеляхское шоссе, 4;

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111539 Москва, ул. Вешняковская, 23;

³ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»; Россия, 677000 Якутск, ул. Белинского, 58;

⁴ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; Россия, 677000 Якутск, ул. Ярославского, 6/3;

⁵ГАОУ «Технопарк «Якутия»; Россия, 677000 Якутск, проспект Ленина, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Якутская государственная сельскохозяйственная академия»; Россия, 677007 Якутск, Сергеляхское шоссе, 3

Контакты: Александр Васильевич Максимов taximov_alex1971@mail.ru

Цель исследования — разработать методику резекции опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией, оценить степень фиксации химиопрепарата в паренхиме почки.

Материалы и методы. В исследование включены результаты экспериментов над 14 лабораторными кроликами, которым выполнено внутриартериальное введение красящего вещества Понсо S и определена его концентрация в паренхиме почек после фиксации гемостатическим швом на протяжении 8 сут после введения маркера. Также включены результаты 13 исследований концентрации контрастных веществ ультравист и гадовист в почечной ткани у больных после резекции новообразования с внутриартериальным введением контрастного вещества в паренхиму оперируемой почки.

Результаты. Результаты исследования показали наличие высокой концентрации в ткани почки введенного в почечную артерию вещества и фиксированного в краях раны гемостатическим швом на протяжении 6–8 сут послеоперационного периода.

Заключение. Резекция злокачественной опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии, дополненная введением в почечную артерию таргетного химиопрепарата является высокоэффективным, безопасным и простым методом хирургического лечения рака почки с усиленной противорецидивной защитой ввиду высоких концентраций химиопрепарата в крае резекции.

Ключевые слова: рак почки, баллонная химиоэмболизация

Для цитирования: Максимов А.В., Мартов А.Г., Неустроев П.А. и др. Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией. Онкоурология 2020;16(4):49–58.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-49-58

CC BY 4.0

Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization

A.V. Maksimov¹, A.G. Martov², P.A. Neustroev³, V.A. Alekseev⁴, D.V. Peretolchin⁵, L.A. Klarov¹, E.I. Neustroev⁶, N.P. Kladkin¹

¹Republican Hospital No. 1, Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) — National Center of Medicine; 4 Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk 677010, Russia;

²D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 23 Veshnyakovskaya St., Moscow 111539, Russia;

³M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; 58 Belinskogo St., Yakutsk 677000, Russia;

⁴Yakutsk Research Center of Complex Medical Problems; 6/3 Yaroslavskogo St., Yakutsk 677000, Russia;

⁵Yakutiya Technopark; 1 Prospekt Lenina, Yakutsk 677000, Russia;

⁶Yakutsk State Agricultural Academy; 3 Sergelyakhskoe Shosse, Yakutsk 677007, Russia

Objective: to develop a method of laparoscopic resection of a kidney tumor with super selective balloon occlusion of the segmental renal artery and targeted chemoembolization. Another purpose is to estimate the degree of fixation of the chemotherapy drug in the kidney parenchyma.

Materials and methods. The study included the results of experiments on 14 laboratory rabbits, who underwent an intra-arterial injection of the coloring substance of Ponceau S and there were determined its concentration in the renal parenchyma after fixation with a hemostatic suture for 8 days after the injection of the marker. Besides, there were included the results of 13 studies of the contrast substance of ultravist and gadovist concentration in the renal tissue of patients after resection of the neoplasm with intra-arterial injection of the contrast substance into the parenchyma of the operated kidney.

Results. The implemented study showed the presence of a high concentration of a substance injected into the renal artery and a hemostatic suture fixed to the wound edges in the kidney tissue for 6–8 days of the postoperative period.

Conclusion. Laparoscopic resection of a malignant kidney tumor with a super-selective balloon occlusion of the segmental renal artery, supplemented by the injection of a targeted chemotherapy agent into the renal artery is a highly effective, safe and simple method of surgical treatment of kidney cancer with enhanced anti-relapse protection due to high concentrations of chemotherapy in the resection area.

Key words: kidney cancer, balloon-occluded chemoembolization

For citation: Maksimov A.V., Martov A.G., Neustroev P.A. et al. Resection of a kidney tumor with superselective targeted balloon-occluded chemoembolization. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):49–58. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак составляет 2–3 % в структуре всех злокачественных новообразований у взрослых, при этом заболеваемость раком почки возрастает в большинстве развитых стран – ежегодный прирост составляет 1,5–5,9 % [1, 2].

Локализованный рак почки стадии T1 все чаще становится показанием к резекции почки [3]. Большинство случайно обнаруженных опухолей (до 70 %) имеют малые размеры и протекают бессимптомно [4].

Рак почки встречается в виде 2 форм – наследственной и ненаследственной. Развитие ненаследственного почечно-клеточного рака в 65 % случаев связано с инактивацией опухоль-супрессорного гена *von Hippel–Lindau (VHL)* вследствие мутаций. В результате инактивации опухоль-супрессорного гена *VHL* происходит гиперпродукция факторов роста и их рецепторов, что является основным механизмом реализации ангиогенеза в опухолевой ткани [5].

В нормальных условиях α -субъединица фактора, индуцированного гипоксией (hypoxia-inducible factor- α , HIF- α), реагирует с белком – продуктом гена *VHL*, в результате чего происходит разрушение HIF- α . При мутации гена *VHL* продукция белка-инактиватора прекращается, это сопровождается накоплением HIF- α и активизацией выработки элементов, индуцированных гипоксией, что приводит к гиперпродукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и трансформирующего фактора роста α и β (transforming growth factor- α , - β ; TGF- α , - β), активизирующих эндотелиоциты, находящиеся непосредственно около опухолевой ткани для формирования новой патологической сосудистой сети. Развитие неососудов вокруг опухолевой ткани повышает ее оксигенацию и снабжение питательными веществами, что позволяет опухоли расти дальше.

На ранних стадиях опухоль окружена сосудами здоровой паренхимы, кровоснабжающими только окружающую нормальную ткань. В этом случае новообразование получает необходимое питание только путем диффузии, и адекватное снабжение опухоли посредством диффузии может быть получено только при незначительном ее размере (1–2 мм³) [6]. Недопу-

щение развития патологических опухолевых сосудов на данном этапе неминуемо приведет к гипоксии и гибели злокачественных клеток.

Под влиянием ангиогенных факторов развитие неососудов происходит путем поступления из костного мозга циркулирующих эндотелиальных предшественников и клеток-предшественников гемопоэза [7], на поверхности которых имеются рецепторы к наиболее активному промотору ангиогенеза – вазоэндотелиальному сосудистому фактору (VEGF).

Раскрытие молекулярных механизмов онкоангиогенеза привело к открытию новых препаратов для лечения рака почки, относящихся к группе ингибиторов ангиогенеза: сунитиниб, сорафениб, темсиролиму, бевацизумаб и др. Основным патогенетическим механизмом всех этих препаратов является антиангиогенный эффект, направленный на предотвращение неоангиогенеза опухоли [8].

Цель исследования – разработать методику резекции опухоли почки с суперселективной баллонной окклюзией сегментарной почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией, оценить степень фиксации химиопрепарата в паренхиме почки.

Предлагаемая методика хирургического лечения опухолей почки направлена на предотвращение возможного рецидивирования злокачественного новообразования почки и основывается на антиангиогенном эффекте таргетной терапии.

Материалы и методы

Методика резекции опухоли с суперселективной баллонной таргетной химиоэмболизацией. Под рентгеновским контролем в гибридной операционной любым артериальным доступом выполняют селективную почечную ангиографию. Определяют сегментарную артерию, питающую сегмент с опухолью, ее размер, участок кровоснабжения паренхимы. В выбранную артерию устанавливают коронарный баллон-катетер с коаксиальным каналом в спавшемся состоянии с диаметром баллона, соответствующим диаметру артерии. Баллон раздувают, перекрывая кровоток в выбранном сегменте паренхимы органа. Выполняют контроль качества окклюзии контрольной ангиографией. Затем в коаксиальный канал баллон-катетера вводят таргетный

химиопрепарат (бевацизумаб или другое вещество), который таким образом доставляется в обескровленный сегмент паренхимы почки и создает там определенную необходимую концентрацию химиопрепарата на время, необходимое для резекции опухоли и его дальнейшей фиксации в зоне резекции. После этого выполняют резекцию новообразования в пределах неповрежденной ткани любым доступом. Резекцию проводят отступя на 3–5 мм от края опухоли. После удаления препарата ушивают рану паренхимы почки отступя на 3–5 мм от края раны П-образными швами. После резекции и ушивания раны почки баллон сдувают, запуская кровоток в ишемизированный участок.

Таким образом, баллонная окклюзия создает необходимый временный интраоперационный гемостаз в зоне резекции, что дает возможность для полноценной, контролируемой и экономной резекции паренхимы с опухолью. Отсутствие необходимости в выделении почечных сосудов и всей поверхности почки положительно сказывается на продолжительности оперативного пособия. Выключение артериального кровотока в сегменте почки предоставляет возможность для насыщения паренхимы, прилежащей к опухоли определенным количеством таргетного химиопрепарата, препятствующего росту патологических сосудов для питания потенциальных рецидивных новообразований. Последующий вслед за резекцией опухоли гемостатический шов краев раны создает участок стаза в тонком слое паренхимы, прилежащем к опухоли и имеющем риск рецидивного роста, что создает условия для дальнейшей фиксации химиопрепарата и его пролонгированного воздействия на возможные очаги рецидивирования. Запуск кровотока после наложения гемостатических швов восстанавливает кровоснабжение в ишемизированном сегменте паренхимы почки и элиминирует лишний химиопрепарат из ткани органа, сводя к минимуму его токсическое действие. Создаваемая на продолжительное время высокая фиксированная концентрация таргетного препарата в зоне края резекции препятствует образованию новых питающих потенциальную опухоль сосудов именно в то время, когда происходит максимальный их рост, тем самым наиболее эффективно и безопасно устраняя риск рецидива злокачественной опухоли.

Методика резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии лапароскопическим доступом описана в работах авторов [9] и с успехом применяется в повседневной практике. Всего выполнено 47 подобных операций с отличным функциональным результатом. Дополнение метода резекции почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии таргетной химиоэмболизацией призвано повысить противорецидивный эффект лапароскопических резекций почки по поводу злокачественных новообразований.

Оценка фиксации химиопрепарата в крае резекции почки. Для количественного и качественного определения фиксации химиопрепарата в зоне резекции использованы 3 модели:

- введение маркера в артериальное русло почки подопытным животным с последующей фиксацией в паренхиме почки и количественной оценкой содержания маркера в паренхиме почки в течение контрольного времени;
- введение маркера в артериальное русло почки больного человека с опухолью с последующей резекцией образования и количественной оценкой содержания маркера в крае резекции методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в течение контрольного времени;
- введение маркера в почечную артерию пациента с опухолью с последующей резекцией опухоли и качественной оценкой содержания маркера в крае резекции методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) в течение контрольного времени.

Методика определения концентрации красителя Понсо S в паренхиме почки лабораторного животного.

В качестве подопытных животных первой серии экспериментов были использованы 14 лабораторных кроликов породы «новозеландский белый» массой 2400–2600 г. Во время лабораторных испытаний животные содержались на стандартном рационе и в обычных условиях, рекомендованных для этого вида животных. В работе с лабораторными кроликами были использованы рекомендации руководства Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments, подготовленного National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals In Research [10].

Под масочным эфирным наркозом в 1 день была проведена срединная лапаротомия 2 животным (рис. 1).

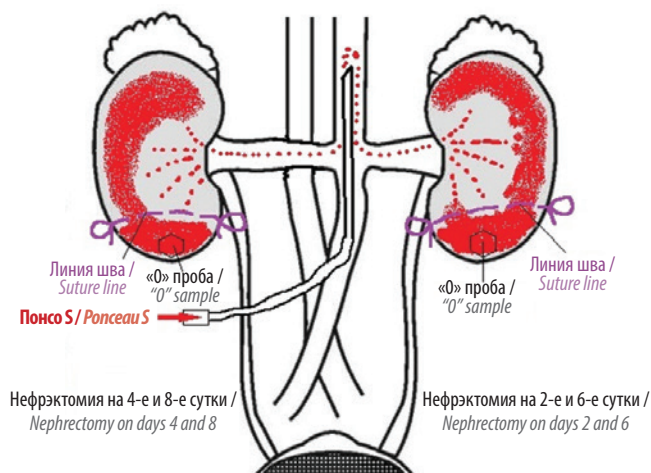


Рис. 1. Схема операции на подопытных животных
Fig. 1. Scheme of the operation on experimental animals

Далее выполняли мобилизацию обеих почек из прилежащей жировой ткани. Верхний сегмент выделенной почки прошивали 2–3 П-образными швами таким образом, чтобы при затягивании узлов вызвать достаточную ишемию сегмента. Узлы на данном этапе не затягивали, чтобы не вызвать преждевременную ишемию почки. Выделение инфраренального отдела аорты не представляло значительных трудностей. В просвет аорты вводили канюлю размером 21 G, длиной 25 мм таким образом, чтобы конец канюли располагался выше уровня почечных артерий. Через установленную канюлю в аорту вводили раствор красителя Понсо S в физиологическом растворе в концентрации 100 мг/л в количестве 5 мл. В момент введения красителя затягивали все предварительно наложенные на почку швы. Таким образом, мы получили модель резекции части почки с гемостатическим швом края паренхимы и фиксацией раствора красителя в зоне резекции почки. После затягивания швов на почках выполняли резекцию небольшого участка паренхимы ишемизированного сегмента почки размером 2 × 3 мм для определения начальной концентрации красителя в паренхиме.

Количественное определение Понсо S в исследуемых образцах почек проводили спектрофотометрическим методом. Исследуемые образцы гомогенизировали термомеханическим способом, затем проводили экстракцию дистиллированной водой в течение 30 мин в соотношении 1:50. Спектрофотометрические исследования выполняли на спектрофотометре Cary 100 UV-Vis в кварцевых кюветах с толщиной слоя 10 мм при длине волны 520 нм. В качестве раствора сравнения использовали экстракт образца почки без введения искомого препарата.

Получили 4 начальных значения концентрации Понсо S в зоне резекции. Операцию заканчивали ушиванием лапаротомной раны. Через 2 сут послеоперационного периода у 1 лабораторного животного под масочным наркозом выполняли релапаротомию с последующей нефрэктомией одной из почек (для удобства наблюдения — левой). В изъятой почке определяли концентрацию красителя в паренхиме зоны резекции (прошитого сегмента) и в зоне интактной паренхимы почки. Получили значения концентрации Понсо S в ишемизированной зоне резекции и кровоснабжаемой зоне с экспозицией 2 сут. Через 4 сут послеоперационного периода у того же животного выполняли повторную релапаротомию с удалением второй почки. Во второй почке аналогично измеряли концентрацию красителя в паренхиме ишемизированного и кровоснабжаемого сегментов. Второе животное из этой пары оценивали через 6 и 8 сут. Все экспериментальные животные выводились из опыта путем введения в просвет аорты раствора калия в целях кардиopleгии после повторной нефрэктомии.

Таким образом, получили значения концентрации красителя Понсо S в паренхиме почек с экспозицией в 2, 4, 6 и 8 сут послеоперационного периода.

Методика определения степени фиксации контрастного вещества в паренхиме резецированной почки методом МСКТ и МРТ. По поводу почечно-клеточного рака стадии T1N0M0 выполнена резекция почки 13 пациентам, давшим письменное согласие на проведение экспериментальных исследований. Левостороннюю локализацию опухоли имели 8 больных, правостороннюю — 5. Нижний сегмент был поражен у 7 больных, в средней части почки опухоль располагалась в 3 случаях и у 3 больных была верхне-сегментарная локализация образования. Размеры опухолей варьировались от 18 до 56 мм. Ни в одном случае не было роста в коллекторную систему почки. Средний балл по шкале R.E.N.A.L. по данным МСКТ составил 5,6. Всем больным выполнена открытая атипичная резекция почки люмботомным доступом в пределах здоровой ткани с пережатием предварительно выделенной почечной артерии. Окончательный гемостаз был проведен ушиванием раны почки П- и Z-образными швами. У 10 больных гистологически подтвердился светлоклеточный вариант почечно-клеточного рака, у 3 пациентов выявлен папиллярный рак почки.

Дизайн исследования заключался в следующем. После пережатия почечной артерии последнюю пунктировали дистальнее уровня пережатия и через просвет почечной артерии в паренхиму почки вводили раствор контрастного вещества: 7 пациентам — ультравист 20 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора для МСКТ, 6 больным — гадовист 7,5 мл, разведенный в 50 мл физиологического раствора для оценки степени фиксации методом МРТ. Далее выполняли резекцию опухоли в пределах здоровых тканей с ушиванием раны паренхимы гемостатическим швом, отступая на 2–3 мм от края раны. После финального гемостаза проводили запуск кровотока. Время тепловой ишемии не превышало 20 мин.

В результате наложения гемостатических П- и Z-образных швов на паренхиматозную рану возникает участок гемостаза в паренхиме почки шириной 2–3 мм, в котором фиксирован маркерный препарат. Степень его фиксации определяли путем выполнения МСКТ без контрастирования сразу после операции и на 6-е сутки послеоперационного периода и МРТ на 2-е и 6-е сутки с определением степени контрастирования области края резекции почки, интактной паренхимы и контралатеральной почки в случае компьютерной томографии и качественного определения содержания гадовиста в тканях оперированной почки по данным МРТ.

Магнитно-резонансное томографическое исследование выполняли на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тл, по T1-градиентному протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях. МСКТ — на аппарате General Electric Optima 66064 среза без контрастного усиления.

Результаты и обсуждение

Патогенетическое обоснование противорецидивного механизма способа баллонной химиоэмболизации. В основе патогенеза рецидивирования опухолевого процесса лежит механизм опухолевого ангиогенеза. В ответ на возникшую гипоксию опухолевая клетка выделяет фактор роста сосудов, который активирует гены, ответственные за неоангиогенез. Вновь образованные кровеносные сосуды обеспечивают оставшиеся злокачественные клетки необходимым количеством кислорода и питательными веществами для дальнейшего их роста. Острая гипоксия опухолевой ткани в момент оперативного вмешательства приводит к массивному выбросу фактора роста сосудов и, следовательно, к мощной активации опухолевого ангиогенеза. Введение ингибиторов онкоангиогенеза в послеоперационном периоде и даже в раннем послеоперационном периоде будет оказывать тормозящий эффект только на вновь создающиеся неососуды, не действуя на уже образованные патологические сосуды, которые успели появиться с момента оперативного вмешательства.

Временной фактор опухолевого ангиогенеза играет важнейшую роль в процессе рецидивирования опухоли. Как только прекращается кровоснабжение опухоли в результате резекции образования, сразу выделяется фактор роста сосудов, и если в этот момент в крае резекции останется хоть какое-то количество опухолевых клеток, то разрастающиеся патологические сосуды обеспечат оставшиеся клетки опухоли необходимыми веществами и кислородом для поддержания их жизнедеятельности и дальнейшего распространения. Наличие в момент удаления опухоли в крае резекции паренхимы вещества — ингибитора факторов роста сосудов — блокирует активацию генов, запускающих ангиогенез, тем самым будет препятствовать разрастанию патологических сосудов, обрекая уцелевшие злокачественные клетки на гипоксический апоптоз, поскольку раковые клетки, обладая высоким уровнем метаболизма, очень чувствительны к гипоксии. Важное значение имеет также продолжительность действия таргетного препарата — злокачественные клетки, обладая высоким метаболизмом, также обладают повышенным запасом жизнеспособности. Оставшиеся после резекции органа онкоциты некротизируются в течение некоторого времени, в процессе которого происходит постоянный выброс фактора роста сосудов, что обуславливает необходимость в пролонгации достаточной концентрации таргетного препарата в крае резекции для недопущения роста патологических сосудов для отмирающих злокачественных клеток.

Наиболее эффективным общепризнано парентеральное введение лекарственных препаратов непосредственно в кровеносное русло. С током крови лекарственное вещество быстро достигает всех тканей, где имеется кровоснабжение. Внутриаартериальное селективное введение

препаратов предпочтительнее ввиду точности доставки лекарственного вещества, быстрого создания необходимой концентрации препарата в точке приложения и минимального системного воздействия на весь организм благодаря уменьшению количества вводимого препарата. Недостатками являются трудность в артериальном доступе, ограниченность пролонгированного введения, опасность тромботических осложнений.

Внутриаартериальное селективное введение таргетного химиопрепарата при временной артериальной окклюзии приведет к наиболее полному насыщению препаратом паренхимы интересующего участка почки. Отсутствие артериального кровотока минимизирует элиминацию препарата из паренхимы, прилежащей к опухоли. Резекция образования почки с последующим наложением гемостатических швов на края паренхиматозной раны закономерно вызовет стаз в крае раны, в котором концентрация таргетного химиопрепарата будет выше, чем в окружающей ткани после запуска кровотока. Поскольку кровоток в крае резекции, прошитом гемостатическим швом, отсутствует полностью или минимален, то элиминация химиопрепарата будет происходить в основном только за счет диффузии вещества или его инактивации, а так как процесс этот длительный и неоднородный, то ожидается пролонгированная фиксация таргетного химиопрепарата в крае резекции, непосредственно прилежавшем к опухолевой массе. Пролонгированная персистенция препарата в самый нужный момент в исключительно необходимом месте оказывает свое протективное противорецидивное действие, снижая риск рецидивирования опухоли, особенно при операции в варианте энуклеации или энуклеорезекции почки.

Определение концентрации красителя Понсо S в паренхиме почки лабораторных животных после моделирования резекции почки. Введение в артериальную систему почки вещества-маркера в момент прекращения кровотока в части почки четко моделирует процесс фиксации химиопрепарата в крае резекции почки с баллонной химиоэмболизацией: прекращение кровотока в процессе введения маркера путем прошивания и перевязки части почечной паренхимы имитирует процесс прошивания края почечной паренхимы гемостатическими швами после резекции почки с введением через почечную артерию в паренхиму почки таргетного химиопрепарата. Для количественной оценки концентрации маркера в почечной паренхиме и оценки скорости его элиминации за определенный промежуток времени измеряли исходную концентрацию в день введения красителя в 4 почках у 2 животных, а затем — концентрацию маркера в зоне ишемизированной паренхимы через 2 и 4 сут после введения красителя у одного животного и через 6 и 8 сут у второго животного. Параллельно оценивали значение концентрации красителя в здоровой паренхиме, свободной от ишемического прошивания в те же сроки. Анализ полученных данных проводили с использованием статистических пакетов

Таблица 1. Концентрация красителя Понсо S в паренхиме почки, мг/л ($p = 0,024$)

Table 1. Ponceau S concentration in kidney parenchyma, mg/l ($p = 0.024$)

Показатель Parameter	2-е сутки Day 2	4-е сутки Day 4	6-е сутки Day 6	8-е сутки Day 8
Исходная концентрация Baseline concentration	27,25	26,4	22,96	28,4
Концентрация в ишемизированной паренхиме Concentration in ischemic parenchyma	16,55	15,18	12,65	14,82
Концентрация в здоровой паренхиме Concentration in normal parenchyma	7,7	3,36	2,45	2,46

SPSS (Windows, версия 7.5.2). Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты, полученные после статистической обработки экспериментальных данных, представлены в табл. 1.

Если принять исходную концентрацию красителя за 100 %, то получается удельный вес содержания маркера в паренхиме почки по отношению к первоначальной концентрации, распределенный по времени (табл. 2).

В более наглядном виде динамика элиминации маркера представлена на рис. 2. Видно, что вымывание вещества, введенного через артерию из ишемизированной части паренхимы, меньше, чем из здоровой паренхимы, свободной от ишемии, причем концентрация маркера в крае резекции снижается в 1,64 раза от первоначального значения на 2-е сутки после введения и фиксации, а в кровоснабжаемой паренхиме снижается в 3,57 раза. Снижение концентрации препарата продолжается и далее, но темп снижения в зоне резекции гораздо более пологий, чем в интактной паренхиме. Это говорит о том, что вещество, введенное в паренхиму почки и фиксированное там прошиванием гемостатическими швами, сохраняется в паренхиме до более половины своего исходного уровня на протяжении 8 сут, в то время как то же самое вещество, введенное в кровоснабжаемый участок почки, теряет более 90 % своего количества в результате сохраненного кровотока.

В проведенной серии опытов с лабораторными животными наглядно продемонстрирована длительность

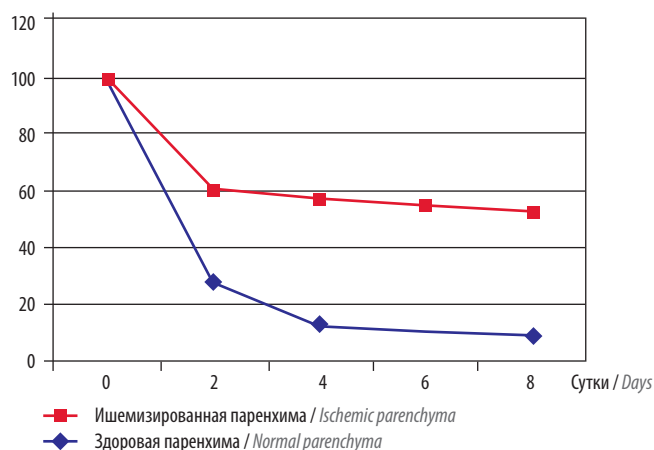


Рис. 2. Динамика элиминации Понсо S из паренхимы почки

Fig. 2. The dynamics of Ponceau S elimination from kidney parenchyma

персистирования вещества в достаточно высокой концентрации, введенного в артериальное русло почки и фиксированного в паренхиме путем наложения гемостатических швов на паренхиматозный край резекции почки. Это доказывает возможную эффективность противорецидивного действия таргетного препарата, суперселективно введенного в артерию почки, пораженной новообразованием, во время резекции опухоли с последующим наложением гемостатических и химиостатических швов. Фактор роста сосудов, выделяемый онкоцитами в процессе резекции опухоли, будет немедленно инактивирован

Таблица 2. Концентрация красителя Понсо S в паренхиме почки, % ($p = 0,024$)

Table 2. Ponceau S concentration in kidney parenchyma, % ($p = 0.024$)

Паренхима Parenchyma	0-е сутки Day 0	2-е сутки Day 2	4-е сутки Day 4	6-е сутки Day 6	8-е сутки Day 8
Ишемизированная Ischemic parenchyma	100	60,73	57,5	55,09	52,85
Здоровая Normal parenchyma	100	28,25	12,72	10,67	8,77

таргетным препаратом, содержащимся в крае паренхимы, прилежащей к опухоли. Пролонгированная с запасом на 8 сут достаточная концентрация химиопрепарата создаст гарантированную защиту от онко-неоангиогенеза, растянутую во времени, достаточном для истощения и ишемического некроза потенциально рецидивогенных опухолевых клеток.

Количественное определение содержания маркера в крае резекции почки методом МСКТ. Для количественного анализа содержания препарата, введенного в артерию почки и зафиксированного прошиванием паренхимы, в почке, пораженной злокачественным новообразованием, был использован раствор йодсодержащего контрастного вещества ультравист 20 мл в 50 мл физиологического раствора, который вводили в паренхиму оперируемой почки через почечную артерию. Метод исследования был основан на сравнении денситометрической плотности нетронутой паренхимы и края резекции почки со злокачественной опухолью и контралатеральной почки сразу после оперативного лечения и через 6 сут послеоперационного периода.

На рис. 3 представлена мультиспиральная компьютерная томограмма больного с опухолью левой почки. Данному пациенту выполнена операция в объеме резекции образования левой почки с интраоперационным внутриартериальным введением йодсодержащего контрастного вещества в паренхиму почки в момент резекции опухоли. После резекции образования края паренхимы почки были стянуты гемостатическим швом, что позволило зафиксировать введенный контрастный препарат. Сразу после оперативного лечения (через 4–5 ч) этому пациенту выполнена контрольная компьютерная томография без контрастного усиления (рис. 4).

На 6-е сутки послеоперационного периода больному была проведена повторная компьютерная томография без контрастного усиления для количественной оценки степени фиксации контрастного вещества в паренхиме почки (рис. 5). Измерения денситометрической плотности тканей паренхимы почки осуществляли в тех же точках, что и предыдущие.



Рис. 3. Опухоль левой почки

Fig. 3. Tumor of the left kidney



Рис. 4. Компьютерная томограмма сразу после операции. Здесь и на рис. 5: 1 – зона резекции почки с фиксацией контрастного вещества; 2 – зона интактной паренхимы, не подвергавшаяся хирургическому воздействию; 3 – зона паренхимы контралатеральной почки для контрольного измерения

Fig. 4. Computer tomography image right after surgery. Here and in fig. 5: 1 – kidney resection area with a fixation of a contrast agent; 2 – zone of intact parenchyma, not exposed to surgical intervention; 3 – an area of the parenchyma of the contralateral kidney for control measurement

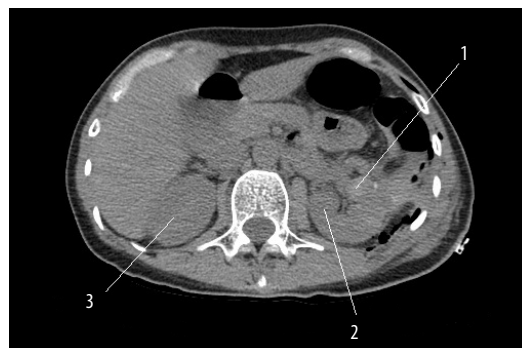


Рис. 5. Компьютерная томограмма на 6-е сутки после операции

Fig. 5. Computed tomogram on the 6th day after surgery

Анализ данных, полученных у 7 пациентов, также выполняли с применением статистических пакетов SPSS (Windows, версия 7.5.2). Достоверность различий между количественными показателями также вычисляли по критерию Стьюдента для нормально распределенных величин. Различия считали значимыми при $p < 0,03$.

После статистической обработки данных получены усредненные показатели денситометрической плотности, представленные в табл. 3. Показатель плотности зоны паренхимы контралатеральной почки, взятой для контрольного измерения, принят за 100 %. Таким образом, получены относительные величины содержания контрастного вещества в зоне резекции и интактной паренхиме.

Полученные относительные значения указывают на то, что контрастное вещество, введенное во время операции, более чем в 3 раза повышает денситометрическую плотность паренхимы почки по сравнению со свободной от контраста почечной тканью. Запуск кровотока в ишемизированную почку после выполнения

Таблица 3. Денситометрическая плотность различных участков почки в динамике ($p = 0,021$)

Table 3. Densitometric density of various parts of the kidney over time ($p = 0.021$)

Зона (обозначение на рис. 4) Zone (see fig. 4)	0-е сутки Day 0		6-е сутки Day 6	
	Денситометрическая плотность Density	%	Денситометрическая плотность Density	%
Паренхима контралатеральной почки (3) Parenchyma of the contralateral kidney (3)	75,5	100	32,5	100
Интактная паренхима почки (2) Intact renal parenchyma (2)	95	125,83	33,5	103,07
Резекция и гемостаз (1) Resection and hemostasis (1)	243,5	322,51	71	218,46

основного хирургического приема приводит к тому, что контрастное вещество почти полностью вымывается из оперированного органа: в раннем послеоперационном периоде плотность интактной паренхимы почки, подвергшейся операции, лишь на 25,83 % выше, чем плотность здоровой почки. В то же время плотность края резекции почки, прошитой гемостатическим швом, на 222,51 % больше плотности паренхимы почки, не захваченной в шов. Через 6 сут послеоперационного периода денситометрическая плотность края резекции выше плотности интактной паренхимы на 118,46 %, тогда как показатель плотности этой части оперированной почки почти равен по плотности контралатеральному органу — разница составляет лишь 3,07 %.

Таким образом, относительные величины денситометрической плотности тканей почки в послеоперационном периоде указывают на несомненный факт фиксации в паренхиме контрастного вещества, введенного в артериальное русло почки путем прошивания гемостатическим швом краев раны почки. Концентрация контрастного вещества (коэффициент элиминации) снижается в 1,47 раза за 6 сут послеоперационного периода, т.е. через 6 сут более половины внутриартериально введенного вещества остается в крае паренхимы почки. Серия опытов с контрастным контролем доказывает, что введение через почечную артерию таргетного препарата с последующей фиксацией в течение 6 сут будет сохранять достаточную для антиангиогенного эффекта концентрацию в тканях почки, прилежащих к резецированной опухоли.

Качественное определение наличия парамагнетика в крае резекции почки методом МРТ. В основе данной серии опытов лежит способность регистрации магнитно-резонансного гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенном изображении. Как и в предыдущей серии опытов, 6 больным со злокачественными опухолями почек во время резекции образования через почечную артерию выше уровня пережатия вводили раствор

парамагнетика гадовист 7,5 мл — препарат, содержащий гадолиний — редкоземельный металл, разведенный в 50 мл физиологического раствора. После удаления опухоли края раны почки сшивали гемостатическими швами. Удаленный препарат в тот же день помещали в магнитно-резонансный томограф Siemens Magnetom Avanto с напряженностью 1,5 Тл. Таким образом получили изображение опухоли и прилежащей ткани почечной паренхимы с накоплением парамагнетика (рис. 6). На томограмме препарата отчетливо видна прилежащая паренхима почки с контрастным веществом, накопление парамагнетика капсулой образования и самой опухолью.



Рис. 6. Опухоль почки с окружающей почечной тканью

Fig. 6. Kidney tumor with surrounding renal tissue

На 2-е и 6-е сутки после операции больным, перенесшим резекцию почки с введением парамагнетика, выполняли контрольную МРТ по T1-градиентному протоколу T1-vibe с толщиной среза 3 мм в коронарной и аксиальной проекциях. Сравнивали интенсивность магнитно-резонансного сигнала, исходящего из области резекции почки (рис. 7, 8).

Во всех выполненных парных исследованиях по истечении 6 сут послеоперационного периода определяется неравномерный остаточный контраст по краю резекции, в динамике отмечается незначительное вымывание контрастного агента.

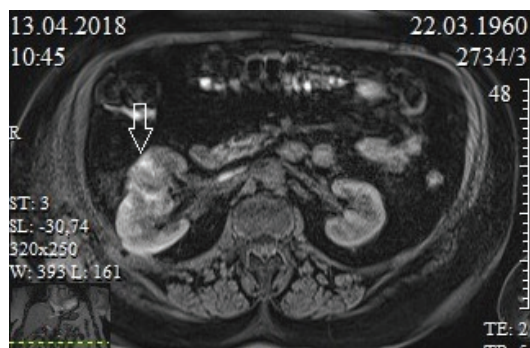


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма на 2-е сутки. Стрелкой указан магнитно-резонансный сигнал, исходящий из области резекции почки
Fig. 7. Magnetic resonance tomogram on the 2nd day. The arrow indicates magnetic resonance signal coming from the area of kidney resection



Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма на 6-е сутки. Стрелкой указан магнитно-резонансный сигнал, исходящий из области резекции почки
Fig. 8. Magnetic resonance tomogram on the 6th day. The arrow indicates magnetic resonance signal coming from the area of kidney resection

Данные выполненной МРТ также наглядно и убедительно показывают, что вещество, введенное в почечную артерию во время резекции опухоли почки и фиксированное гемостатическими швами, сохраняется в крае резекции в течение 6 сут с момента введения.

Гемостатический эффект от финальной обработки краев раны паренхимы почки затрагивает не только геморрагические явления, но также и создает долговременный стаз любого вещества, введенного в край резекции через артериальное русло. Элиминация вещества происходит главным образом за счет диффузионного

эффекта в течение недели снижающего концентрацию инъецированного препарата не более чем наполовину.

Использование таргетного препарата (бевацизумаб, сунитиниб, темсирилимус и др.), введенного в просвет почечной артерии во время резекции опухоли и фиксированного гемо- и химиостатическим швом, также создаст высокую концентрацию препарата, достаточную для предотвращения опухолевого ангиогенеза, исходя из механизмов его реализации и эффектов таргетных препаратов. Пролонгированная высокая концентрация химиопрепарата в крае резекции будет обеспечивать столь же пролонгированную противоопухолевую защиту от возможного рецидива опухоли.

Заключение

Результаты выполненного исследования предлагаемого метода с точки зрения долговременности действия таргетного химиопрепарата убедительно доказывают наличие активного вещества в точке приложения в течение 6–8 сут после прицельного введения препарата. Периоперационное введение таргетных препаратов, исходя из алгоритма онкоангиогенеза и механизма антиангиогенного действия активного вещества, на наш взгляд, наиболее эффективно в отношении предполагаемого рецидива злокачественной опухоли почки именно в момент оперативного удаления опухоли, когда хирургическая атака на опухоль «огнем и мечом» поддерживается пролонгированной во времени «химической» атакой на молекулярном уровне. Внутриаартериальное точечное введение активного вещества создает необходимую его концентрацию именно в точке приложения, тем самым минимизируя системное воздействие препарата. Отсутствие системного взаимодействия активного вещества подразумевает использование препарата, лишенного защитных оболочек (в чистом виде) для большей биодоступности.

Таким образом, резекция почки с временной суперселективной баллонной окклюзией почечной артерии и таргетной химиоэмболизацией предполагает активную противорецидивную защиту почки в раннем послеоперационном периоде и позволяет минимизировать риски рецидива злокачественных образований почки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Godley P.A., Taylor M. Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 2001;13(3):199–203. DOI: 10.1097/00001622-200105000-00012.
- Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2004;54(1):8–29.
- Ramani A.P., Desai M.M., Steinberg A.P. et al. Complications of laparoscopic partial nephrectomy in 200 cases. J Urol 2005;173(1):42–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000147177.20458.73.
- Kane C.J., Mallin K., Ritchey J. et al. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data base. Cancer 2008;113(1):78–83. DOI: 10.1002/cncr.23518.
- Mulders P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinib. Eur Urol Suppl 2008;7(9):579–84.

6. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82(1):4–6. DOI: 10.1093/jnci/82.1.4.
7. Rafii S., Lyden D., Benezra R. et al. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? *Nat Rev Cancer* 2002;2(11):826–35. DOI: 10.1038/nrc925.
8. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2010;58(3):398–406. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.06.032.
9. Максимов А.В., Мартов А.Г., Павлов Л.П. и др. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. *Урология* 2017;(1):31–6. [Maksimov A.V., Martov A.G., Pavlov L.P. et al. Laparoscopic partial nephrectomy with superselective balloon embolization of renal artery. *Urologiya = Urology* 2017;(1):31–6. (In Russ.)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.31-36>.
10. Kilkenny C., Browne W.J., Cuthill I.C. et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PloS Biol* 2010;8(6):e1000412. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000412.

Вклад авторов

А.В. Максимов, А.Г. Мартов: разработка дизайна исследования;
 П.А. Неустроев, В.А. Алексеев, Н.П. Кладкин: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 Д.В. Перетолчин: биохимические исследования;
 Л.А. Кларов: лучевые методы исследования;
 Е.И. Неустроев: работа с лабораторными животными.

Authors' contributions

A.V. Maksimov, A.G. Martov: developing the research design;
 P.A. Neustroev, V.A. Alekseev, N.P. Kladkin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 D.V. Peretolchin: performed biochemical examination;
 L.A. Klarov: performed radiological examination;
 E.I. Neustroev: worked with laboratory animals.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Максимов / A.V. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-1442-3448>
 А.Г. Мартов / A.G. Martov: <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>
 П.А. Неустроев / P.A. Neustroev: <https://orcid.org/0000-0001-8623-0701>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (договор № 15634ГУ/2020 от 07.07.2020).

Financing. The study was performed with the support of Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology (Agreement No. 15634GU/2020 dated 07.07.2020).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУ РС (Я) «Республиканская больница № 1» Минздрава Республики Саха (Якутия) — «Национальный центр медицины».

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Republican Hospital No. 1, Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia) — National Center of Medicine.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Ethical consideration. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 17.07.2020. **Принята к публикации:** 11.01.2021.

Article submitted: 17.07.2020. **Accepted for publication:** 11.01.2021.