

Фумараты в профилактике гипоксических и реперфузионных повреждений почки: далеко ли до хирургии?

Fumarates in the prevention of hypoxic and reperfusion kidney injury: how far is it to surgery?

Рецензия на статью «Расширение показаний антигипоксикантного инфузионного раствора
фумарата натрия в хирургии рака почки: обзор литературы»

Review of the article "Expanding the indications of antihypoxant infusion solution
of sodium fumarate in kidney cancer surgery: literature review"

Резекция почки – широко используемая при лечении почечно-клеточного рака органосохраняющая операция, сопровождающаяся гораздо лучшими функциональными и сопоставимыми онкологическими результатами по сравнению с радикальной нефрэктомией. При этом вмешательство нередко является крайне предпочтительным, а иногда и облигатным при компрометированном контралатеральном органе, наличии системного заболевания, отсутствии второй почки или ее функции [1].

Однако выполнение резекции почки, как правило, сопровождается ее ишемическим повреждением при пережатии почечной артерии или ее ветвей [2]. Даже при использовании так называемой безышемической техники ишемизация почки все равно происходит в большей или меньшей степени за счет перегиба или спазма сосудов при ее позиционировании. В этом контексте фармакологическая противоишемическая защита не теряет своей актуальности, прежде всего при резекции единственной или единственной функционирующей почки.

Ишемическое-реперфузионное повреждение, являющееся основной причиной острого повреждения почек, до сих пор не только не имеет эффективных методов профилактики и лечения, но и также четкого понимания всех механизмов его развития. Одним из важнейших механизмов ишемических и реперфузионно-ассоциированных расстройств структуры и функций почки является угнетение биосинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях эпителиоцитов проксимальных канальцев [3].

Последствия дефицита АТФ в этих клетках заключаются в деструкции и некротической гибели эпителия канальцев, прежде всего в проксимальном сегменте, накапливании в просветах канальцевой системы фрагментов разрушенного эпителия. Кроме того, происходит сдавление канальцев извне за счет гипоксия-опосредованной вазоконстрикции в корковом слое с шунтированием крови в медуллярную зону. Все это приводит к повышению внутриканальцевого давления и сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации.

Одним из направлений поиска медикаментозной антигипоксической органопротекции является применение сукцинатобразующих средств, способных оказывать непосредственное влияние на энергетический обмен. Авторы возвращают нас к целому ряду исследований, берущих свое начало в 60-е годы прошлого столетия, посвященных влиянию экзогенного введения производных фумаровой кислоты в качестве сукцинатобразующих средств на образование АТФ. Эти работы, а также приведенные собственные экспериментальные данные авторов показали, что на фоне применения фумаратов после 30-, 60- и 90-минутной ишемии было отмечено гораздо меньше микроструктурных изменений в клетках эпителия проксимальных канальцев и нарушений проходимости дистальных канальцев и собирательных трубочек за счет скопления в них рыхлого хлопьевидного материала по сравнению с контрольными животными. Это косвенно подтверждалось и меньшим подъемом уровня креатинина сыворотки.

Такое существенное влияние экзогенного фумарата авторы, как и некоторые другие исследователи, связывают с инверсной работой в условиях отсутствия кислорода сукцинатдегидрогеназы, образующей сукцинат из фумарата. При этом фумарат играет роль акцептора электронов от комплекса I электронтранспортной цепи, что обеспечивает перенос протонов в межмембранное пространство митохондрий с их возвращением обратно в матрикс через АТФ-синтазу. Таким образом энергообразование «переключается» на сукцинатоксидазный путь биосинтеза АТФ в условиях гипоксии.

Другими исследователями было показано в эксперименте на крысах снижение индуцированного после ишемии-реперфузии роста уровня креатинина сыворотки после предварительного перорального введения диметилфумарата (DMF) в течение 14 дней [4]. Антиоксидантный потенциал DMF подтверждался увеличением экспрессии матричной РНК ядерного фактора эритроида 2 (Nrf2) в почках и подавлением маркеров воспаления, таких как митогенактивируемая протеинкиназа p38 и фактор некроза опухоли α . DMF значительно повышал уровни «протективных»

белков гемеоксигеназы 1 (HO-1) и NAD (P) H-дегидрогеназы хинона 1 (NQO1) [5]. При этом опосредованные DMF положительные эффекты не наблюдались у мышей с дефицитом Nrf2.

Более противоречивые результаты показаны в экспериментальном исследовании роли фумарата при его добавлении в консервирующий раствор Висконсинского университета (UW) для промывки почечных трансплантатов крыс [6]. Исследователи отметили умеренный протективный эффект добавления фумарата в отношении протеинурии в ближайшем периоде – через 10 дней после трансплантации. Удивление вызвал факт обнаружения интимальной и мышечной гиперплазии стенки артерий, а также тубулоинтерстициальных повреждений аллотрансплантатов и изотрансплантатов в группах крыс с использованием фумарата в консервирующем растворе через 6 мес после пересадки.

Представленный обзор, в том числе приведенные собственные данные исследователей, порождают ряд вопросов. При вроде бы понятном биохимическом основании использования фумаратов абсолютное большинство работ в отношении профилактики ишемических и реперфузионных повреждений почки остаются экспериментальными и все преимущества показаны на лабораторных животных. Чем объясняется, что за 6 десятилетий эта идея так и не нашла значимого развития в клинической практике? Кроме того, на основании экспериментальных исследований редко можно судить об отдаленных результатах.

На сегодняшний день мы не знаем механизмов фумарат-ассоциированного хронического повреждения ренальных трансплантатов, показанного в одном из исследований (тоже экспериментальном). Кроме того, остается неясным, распространяется ли это явление на собственную почку. Поэтому вопрос широкого внедрения фумаратсодержащих препаратов для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений в органосохраняющей хирургии почки, доставшийся нам из прошлого, пока остается темой дальнейших исследований в будущем. В любом случае понимание основ биохимических процессов, лежащих в основе ишемических и реперфузионных повреждений, необходимо и, пожалуй, без этого уже сейчас не стоит заниматься хирургией почки.

Статья поднимает целый ряд вопросов, которые, безусловно, должны заинтересовать урологов, нефрологов, онкологов и патофизиологов.

Д.В. Перлин, д.м.н., профессор

(ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр»)

D.V. Perlin, MD, PhD, Professor

(Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; Volgograd Regional Uronephrology Center)

Литература / References

1. Liu N.W., Khurana K., Sudarshan S. et al. Repeat partial nephrectomy on the solitary kidney: surgical, functional, and oncologic outcomes. J Urol 2010;183(5):1719–24. DOI: 10.1016/j.juro.2010.01.010
2. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. “Zero ischemia” partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. Eur Urol 2011;59(1):128–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.002
3. Oh C.J., Kim M.J., Lee J.M. et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. Kidney Int 2023;104(4):724–39. DOI: 10.1016/j.kint.2023.06.022
4. Ragab D., Abdallah D.M., El-Abhar H.S. The dual reno- and neuro-protective effects of dimethyl fumarate against uremic encephalopathy in a renal ischemia/reperfusion model. Pharmacol Rep 2020;72(4):969–83. DOI: 10.1007/s43440-020-00076-4
5. Zhen X., Jindong L., Yang Z. et al. Activation of Nrf2 pathway by dimethyl fumarate attenuates renal ischemia-reperfusion injury. Transplant Proc 2021;53(7):2133–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2021.07.017
6. Ploetz C., Janssen H., Zakrzewicz A. et al. Fumarate in the preservation solution aggravates chronic allograft nephropathy. J Surg Res 2011;166(2):306–13. DOI: 10.1016/j.jss.2009.05.044