

Doi: 10.52341/20738080_2024_131_4_27

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ В ПРОЦЕНТАХ КАК МАРКЕР ОЦЕНКИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ И ПРЕДИКТОР ДОЛГОСРОЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЕЕ РЕЗЕКЦИИ



СЕРЁГИН А.А.,
к.м.н., врач-уролог урологического отделения № 41 Московского урологического центра ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры

урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, sasha.seregin@gmail.com



ЧЕХОНАЦКИЙ И.А.,
к.м.н., ассистент кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, chekhonatskiy@rmapo.ru



ТАРАСОВ Р.А.,
клинический ординатор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, rodiontar@mail.ru



СЕРЁГИН А.В.,
д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением № 41 Московского урологического центра ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Мо-

сквы, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач города Москвы, av_seregin@mail.ru



ЛОРАН О.Б.,
академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, действительный член Европейской и Международной ассоциаций урологов, заслуженный деятель науки Российской Федерации, oleg_loran@gmail.com

Существующие критерии оценки острого повреждения почки не позволяют выявить повреждение паренхимы почки небольшой степени тяжести и предсказать долгосрочные функциональные результаты ее резекции. Целью исследования стала оценка показателя процентного снижения скорости клубочковой фильтрации после операции в качестве маркера острого повреждения почки и функционального результата через 1 год после операции.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, функциональные результаты, трифекта, пентафекта, острое повреждение почки.

POST-OPERATIVE PERCENTAGE REDUCTION OF GLOMERULAR FILTRATION RATE AS A MARKER FOR ACUTE KIDNEY INJURY AND WARNING OF LONG-TERM FUNCTIONAL OUTCOME OF ITS RESECTION

Seregin A., Chekhonatskiy I., Tarasov R., Seregin A., Loran O.

The existing criteria of acute kidney injury assessment fail to identify kidney parenchyma damage of small severity and predict long-term outcomes of its resection. The aim of the research was to assess percentage reduction of glomerular filtration rate as a marker for acute kidney injury and functional outcome one year after surgery.

Key words: renal cell carcinoma, partial nephrectomy, functional outcome, trifecta, pentafecta, acute kidney injury.

Введение

Органосохраняющее оперативное пособие в объеме резекции почки (РП) с опухолью всегда приводит к травме паренхимы почки в той или иной степени. Для оценки степени влияния травмы предложен термин «острое повреждение почки» (ОПП). Недавние исследования предполагают, что ОПП – важный фактор риска развития снижения функции почки и прогрессии хронической болезни почек (ХБП) [1, 2]. Этот показатель отражает кратковременное многофакторное нарушение почечной функции, связанное с ишемией, уменьшением объема почечной ткани и другими периоперационными факторами (такими, как острый тубуляр-

ный некроз) вследствие недостаточного восполнения жидкости во время операции [1]. Используемые в настоящее время маркеры и методики оценки возникающего при РП повреждения ткани не позволяют быстро и объективно оценить степень травматизации паренхимы. Предложенные нефрологами критерии ОПП (например, RIFLE, KDIGO) разработаны для оценки необходимости применения методов экстракорпорального очищения крови и характеризуют выраженное повреждение почечной паренхимы, которое редко наблюдается при нефронсберегающих операциях. Кроме того, они являются категорийными и не позволяют предсказывать долгосрочные функциональные результаты РП у большинства пациентов [1, 2].

В связи с этим была предложена оценка снижения скорости клубочковой фильтрации, выраженная в процентах от предоперационного показателя, что позволяет регистрировать повреждение меньшей степени выраженности и демонстрировать результат в виде непрерывной переменной [3].

Цель исследования

Оценить показатель процентного снижения СКФ после операции (ПоПроС) в качестве маркера ОПП и функционального результата через 1 год после операции.

Материалы и методы

Характеристика клинических наблюдений

В ретроспективное исследование включено 904 пациента с раком почки, у которых с 2010-го по 2019 г. была выполнена РП открытым способом на базе ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы (Боткинская больница).

Методы исследования

ОПП после операции оценивалось расчетом показателя процентного отношения снижения СКФ на 2–3 день после операции, выраженное в процентах, к последнему предоперационному уровню СКФ по формуле:

$$\text{ПоПроС} = 100 \times \frac{\text{СКФ после операции} - \text{предоперационная СКФ}}{\text{предоперационная СКФ}}$$

Конечной точкой исследования стало процентное снижение СКФ через 1 год после операции (1гПроС), отражающее снижение СКФ, по сравнению с предоперационным показателем, выраженное в процентах, по той же формуле.

Статистический анализ

Для мультифакторного анализа влияния всех изучаемых параметров на сохранение функции почки авторы применили ковариантный метод АНКОВА с множественными

переменными, сгруппированными в модели. Для объективного выбора моделей использовалось байесовское сравнение множественных моделей.

На первом этапе были проведены сравнение байесовских моделей и расчет апостериорной вероятности модели $P(M|data)$, чтобы оценить относительное правдоподобие каждой модели в пространстве всех моделей. Использовался фактор Байеса модели (BFM) в качестве показателя прогностической эффективности модели или правдоподобия модели, который измеряет, во сколько раз данные были более вероятны при определенной модели, по сравнению со всеми остальными, усредненными по всему пространству.

BF01 использовался для представления относительной прогностической эффективности (правдоподобия) лучшей модели относительно рассматриваемой модели [6]. Для априорной вероятности модели $P(M)$ было выбрано равномерное априорное распределение моделей и установлено, что все модели обладали одинаковой вероятностью до получения данных [7]. На втором этапе авторы применили подход байесовского усреднения моделей, чтобы выбрать, какая переменная является полезной для прогнозирования 1гПроС, и количественно оценили поддержку для каждого предиктора в виде его апостериорной вероятности включения $P(incl|data)$, которая представляет собой вероятность включения его в модель после получения данных. $P(incl|data)$ – это сумма $P(M|data)$ для моделей, включающих данную переменную. Было проведено сравнение прогностической эффективности предикторов в терминах $BFincl$, которое представляет собой отношение правдоподобия моделей, исключающих предиктор, к моделям, его включающим. Таким образом, данные в $BFincl$ более вероятно появятся в моделях, не включающих предиктор, чем в моделях, включающих его. $BFincl$ представляет собой обратное значение $BFexcl$.

Процентная ошибка используется для количественной оценки пропорциональной ошибки, связанной с оценкой BF, и отражает процентную точность в прогнозировании значения каждого BF. Авторы также рассчитали усредненный по модели размер эффекта для каждого параметра (регрессионный коэффициент b) для оценки значимости каждого предиктора в прогнозировании 1гПроС. Среднее значение b рассчитывалось путем усреднения значений b , принятых для предиктора во всех моделях и взвешенных по $P(M|data)$. Также были указаны стандартное отклонение (SD) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для вычисления априорной вероятности коэффициента регрессии b было выбрано распределение Джеффри–Зеллера–Сиоу. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы JASP v. 0.14 (Великобритания).

Результаты

Анализ функциональных результатов был проведен у 635 пациентов с известным уровнем СКФ через 1 год после операции. Оцениваемые параметры представлены в табл. 1. Как-либо нарушений, допущений для модели АНКОВА, отмечено не было. Первоначально было выявлено несколько правдоподобных моделей для предсказания процентного уровня снижения СКФ через 1 год после операции (табл. 2 на с. 30).

Лучшая модель, включавшая в себя такие параметры, как методика ишемии, предоперационный уровень СКФ и процентное снижение СКФ после операции, обладала в 217 раз большей предсказательной ценностью по сравнению с усредненной ценностью всех других моделей (показатель BFm). Две следующие лучшие модели включали такие же предикторы, что и в первой, с добавлением возраста (BFm=195) и АГ (BFm=86) соответственно. В целом параметры методики ишемии, предоперационный уровень СКФ

и процентное снижение СКФ после операции входят в состав лучших 50 моделей с наивысшей вероятностью апостериорной модели (показатель P(B)).

Другими сильными предикторами явились методика ишемии, предоперационный показатель СКФ, применение превентивных швов, энуклеация опухоли и возраст пациентов. Все остальные параметры обладали значительно худшей предсказательной ценностью. Средние коэффициенты Байеса (b) также поддерживают важность критериев методики ишемии, предоперационного уровня СКФ, процентного снижения СКФ после операции и энуклеации в предсказании 1гПроС. 95% ДИ коэффициента других изучаемых факторов включал нулевую вероятность.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило несколько прогностических моделей, влияющих на снижение показателя СКФ через 1 год после операции, выраженное в про-

Таблица 1

Характеристики пациентов и результаты резекции почки

Количество пациентов / Предоперационные данные пациентов	904
Возраст (IQR), лет	61 (53, 69)
Мужчин, n, %	523 (57,9%)
Артериальная гипертензия, n, %	532 (48,8%)
Сахарный диабет, n, %	223 (11,7%)
Средний уровень гемоглобина (IQR), г/дл	13,8 (12,7, 14,7)
Средний ИМТ (IQR), кг/м ²	28,7 (25,4, 32,1)
Предоперационный СКФ	83,9 (74,0–95,8)
Размер опухоли	3,6±1,6
Средняя сумма баллов по шкале RENAL	8,1 (6,1-9,8)
<i>Интраоперационные характеристики</i>	
Время тепловой ишемии (IQR), мин.	14 (10, 19)
Интраоперационная кровопотеря (IQR), мл	260 (210, 310)
Продолжительность операции (IQR), мин.	148 (125, 188)
<i>Метод ишемии</i>	
Применение тепловой ишемии, n, %	274 (30%)
Безишемическая резекция	630 (70%)
Осложнения Clavien-Dindo score ≥3, n, %	80 (8,8%)
Вид ОСО, n, %	
Энуклеация	406 (45%)
Резекция	498 (55%)
Применение превентивных швов	535 (58%)
<i>Послеоперационные показатели</i>	
Срок пребывания в стационаре, дни	7 (6-9)
Отрицательный хирургический край, n, %	843 (92,7%)
ПоПроС (IQR), %	8,5 (4,3, 13,6)
1гПроС (IQR), %	13,5 (11,4, 15,8)
Пациенты с известным уровнем СКФ через 1 год после операции, n, %	635 (70,2%)

Примечания: IQR – межквартильный диапазон, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, n – абсолютное количество, ОСО – органосохраняющая операция, ПоПроС – процентное снижение СКФ после операции, отражающее ОПП.

Таблица 2

Сравнение лучших 15 моделей, предсказывающих процентный уровень снижения СКФ через 1 год после операции

Модель	P(M)	BFM	BF01	Ошибка (%)
МИ + ПоПроС + ПрСКФ	0,00183	217,30	1	-
МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст	0,00149	195,34	1,28	1,56
МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст + АГ	0,00065	86,2	2,15	1,73
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ	0,00035	47,71	4,41	1,61
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст	0,00031	39,51	4,52	1,70
ПревШ + МИ + ПоПроС + ПрСКФ	0,00024	31,92	5,58	1,62
ПревШ + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст	0,0002	26,15	6,72	1,58
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст + АГ	0,0002	26,03	6,82	1,66
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + коагуляция	0,00017	23,59	7,66	1,67
Энуклеация + Ми + ПоПроС + ПрСКФ + коагуляция + АГ	0,00015	19,72	8,81	1,46
МИ + ПоПроС + ПрСКФ + СД	0,00014	18,15	9,41	1,52
МИ + ПоПроС + ПрСКФ + ПХК + ПО	0,00012	15,53	11,2	1,54
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + ОШ + коагуляция	0,0001	12,12	13,9	1,62
Энуклеация + МИ + ПоПроС + ПрСКФ + возраст + СД	0,0007	11,30	14,8	1,69
МИ + ПоПроС + ПрСКФ + СД + АГ	0,00006	10,95	15,2	1,39

Примечания: МИ – метод ишемии, ПоПроС – процентное снижение СКФ после операции, ПрСКФ – предоперационный уровень СКФ, ПревШ – резекция с превентивными швами, ПО – послеоперационные осложнения, ПХК – положительный хирургический край, коагуляция – обработка ложа опухоли коагуляцией без наложения швов, ОШ – ушивание ложа опухоли однорядным швом.

центном отношении. Модели, обладающие наибольшей предсказательной ценностью, включали в себя показатель, отражающий функцию почек до операции (предоперационный уровень СКФ), показатели, характеризующие методику оперативного вмешательства (применение тепловой ишемии), превентивные швы, а также показатель, характеризующий острое снижение функции почки после операции (ПоПроС). Последующий анализ показал, что добавление других показателей в единственном или множественном числе не увеличивает точность модели.

Созданная с помощью алгоритма HUGE байесовская сеть представляет собой полную модель для оценки всех факторов и их отношений, с помощью которой можно получить вероятностные выводы. Анализ сети продемонстрировал, что снижение функции почки через год напрямую зависит от состояния функции почки перед операцией (показатель предоперационного уровня СКФ) и интраоперационной травмы почки, характеризующейся показателем снижения СКФ на 2–3 суток после операции, выраженным в процентном отношении (ПоПроС). Все другие показатели в той или иной степени связаны с данными факторами и оказывают свое влияние опосредованно.

Если рассматривать взаимосвязи отдельно, очевидно, что предоперационный уровень СКФ обладает тесной взаимосвязью с возрастом, АГ, СД и ИМТ.

Операционные факторы в большей степени оказывают влияние на функцию почки через снижение уровня СКФ в ранний послеоперационный период. Следует отметить, что данный выбор процентного отношения в оценке степени снижения функции почки как в раннем послеоперационном периоде, так и через год после операции, позволил избежать нескольких спорных моментов, которые возникают при оценке взаимосвязей прогностических факторов с применением абсолютных показателей СКФ (например, повышенные стадии ХБП в формуле пентафакты) [8–10]. Использование в анализе таких зависимых переменных привело бы к неверным результатам, так как в формулы их подсчета напрямую входят оцениваемые факторы (например, возраст, пол, уровень креатинина сыворотки крови), что приводит к выявлению этих переменных как значимых предикторов.

Стандартные (частотные) модели многофакторного статического анализа не позволяют оценить все факторы, а включают в себя только определенный набор наиболее значимых, по мнению исследователя, переменных. Подобные модели не учиты-

вают неопределенность, возникающую при использовании только одной модели, по сравнению со всеми другими. Применение мультимодели позволило преодолеть данную неопределенность, оценивая предсказательную ценность всех возможных комбинаций предикторов, и рассчитать относительную правдоподобность каждой модели в сравнении с другими.

Другим важным недостатком частотного анализа является тот факт, что предсказательная сила каждого оцениваемого параметра уникальна для каждой создаваемой модели и не может быть использована для прогноза при оценке совокупности данных. Авторы учли неопределенность модельного пространства с помощью байесовской модели усреднения, в которой весь спектр оцениваемых моделей способствует оценкам и прогнозам и дает возможность оценить значение и согласованность каждого предиктора [11]

Коэффициенты регрессии с близким к нулю средним значением имеют очень ограниченную ценность в предсказывании независимой переменной. Более того, предикторы с 95% ДИ, который включает нулевой эффект, ухудшают предсказательную ценность модели.

В частности, расчет апостериорного среднего и 95% ДИ для коэффициентов регрессии показал, что предоперационный уровень СКФ, применение тепловой ишемии, превентивные швы и ПоПроС сохранили свою прогностическую эффективность на протяжении всего пространства модели: возможные значения для их ко-

эффициентов регрессии все были выше или ниже нулевого эффекта ($b=0$). Последующий анализ продемонстрировал, что остальные переменные оказались ненадежными, с 95% ДИ, крайние значения которого были противоположными. Таким образом, добавление других показателей в единственном или множественном числе не увеличивало точность модели.

Заключение

Проведенный многофакторный байесовский анализ выявил несколько моделей, наилучшим образом предсказывающих снижение функции почки через 1 год после РП. Анализ показал, что лучшая модель включает тип ишемии, дооперационный уровень СКФ и процентное снижение СКФ после операции (ПоПроС). Все предсказательные модели, содержащие эти три переменные, имели более высокую вероятность и показали лучшую прогностическую эффективность, чем модели, включающие все или некоторые из остальных переменных. По сравнению с другими инструментами, эти предикторы являются удобными и легко доступными в клинической практике. ПоПроС – наглядный маркер ОПП и полезен для прогноза долгосрочного функционального результата, даже если процент потери почечной функции составляет менее 25%, поскольку он линейно связан со снижением функции почек через год после операции (1гПроС). Другие предикторы кажутся незначительными, так как их влияние незначительно или уже учитывается в эффекте этих четырех параметров.

Литература

1. Chawla L.S., Eggers P.W., Star R.A. et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* – 2014; 371: 58–66. doi:10.1056/NEJMra1214243
2. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO. Im internet: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>; stand: 09.01.2023.
3. Crocero F., Fiori C., Capitanio U. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Decline at 1 Year After Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A Multimodel Comparison of Predictors. – *Eur Urol Open Sci* 2022; 38: 52–59. doi:10.1016/j.euros.2022.02.005
4. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (ed.). *TNM Classification of Malignant Tumours, 8-th Edition* | Wiley. – Eighth edition. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
5. Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A Comprehensive Standardized System for Quantitating Renal Tumor Size, Location and Depth. – *J Urol* 2009; 182: 844–853. doi:10.1016/j.juro.2009.05.035
6. Lavine M., Schervish M.J. Bayes Factors: What They Are and What They Are Not. *Am Stat* 1999; 53: 119–122.
7. Bayesian model averaging: a tutorial (with comments by M. Clyde, David Draper and E.I. George, and a rejoinder by the authors. Im internet: <https://projecteuclid.org/journals/statistical-science/volume-14/issue-4/Bayesian-model-averaging--a-tutorial-with-comments-by-M/10.1214/ss/1009212519.full>; stand: 29.05.2024
8. Krane L.S., Hemal A.K. Emerging technologies to improve techniques and outcomes of robotic partial nephrectomy: striving toward the pentapecta. – *Urol Clin North Am* 2014; 41: 511–519. doi:10.1016/j.ucl.2014.07.006
9. Lane B.R., Babineau D.C., Poggio E.D. et al. Factors Predicting Renal Functional Outcome After Partial Nephrectomy. – *J Urol.* – 2008; 180: 2363–2369. doi:10.1016/j.juro.2008.08.036
10. Mir M.C., Campbell R.A., Sharma N. et al. Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy: functional and volumetric analysis. – *Urology.* – 2013; 82: 263–268. doi:10.1016/j.urology.2013.03.068
11. Claeskens G., Hjort N.L. *Model Selection and Model Averaging.* – Cambridge University Press. – 2008. ■