

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГОНЧАРУК ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ

УДК: 616.61-006-072.1-089.87-089.811-031.3(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
ВИКОРИСТАННЯ ВІЗУАЛЬНО КОНТРОЛЬОВАНОЇ
СЕГМЕНТАРНОЇ ШЕМІ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Олександр ГОНЧАРУК

Науковий керівник:

Роберт Миколайович Молчанов, доктор медичних наук, професор

Дніпро — 2024

АНОТАЦІЯ

Гончарук О.О. Використання візуально контрольованої сегментарної ішемії при лапароскопічній резекції нирки. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з медицини за спеціальністю 222 «Медицина», галузь знань 22 «Охорона здоров'я». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024.

В дисертаційній роботі вирішено важливе науково-практичне питання яке полягає у підвищенні ефективності лапароскопічного органозберігаючого хірургічного лікування пухлин нирок за рахунок використання сегментарної теплової ішемії під контролем інтраопераційної флуоресцентної навігації, з урахуванням судинної анатомії нирки та її співвідношення з пухлиною, що дозволяє оптимізувати вибір обсягу інтраопераційної ішемії нирки та має важливе значення для вдосконалення тактики лікування урологічних хворих. Робота виконана в 2 етапи – експериментальний та клінічний.

Експериментальне дослідження було проведено на 20 білих половозрілих щурах лінії Wistar. У Групі I (n=10) здійснювалася повна ішемія нирки. У Групі II (n=10) затискач накладався на сегментарні вену та артерію. Тривалість ішемії в обох групах склала 30 хвилин. Контроль зони ішемії здійснювали шляхом введення в нижню порожнисту вену 0,125 мг/кг розчину індоціаніну зеленого.

Для оцінки змін в нирках щури були виведені з експерименту через 7 діб (n=5 (група I); n=5 (група II)) та 1 місяць (n=5 (група I); n=5 (група II)).

Клінічне дослідження ґрунтується на вивченні результатів обстеження, лікування та динамічного спостереження 467 пацієнтів із діагнозом пухлини нирки, який був підтверджений даними комп'ютерної томографії із внутрішньовенним посиленням, або магнітно-резонансної томографії у віці від 25 до 74 років. Дослідження виконувалося в двох напрямках: ретроспективному та проспективному. В проспективному дослідженні взяли участь 101 пацієнт, які перенесли лапароскопічну резекцію нирки з 2018 по 2023 рік, випадки розділені на чотири підгрупи в залежності від методики теплової ішемії: 39 пацієнтів, у яких

використовувалася тотальна теплова ішемія; 33 пацієнти, які перенесли сегментарну ішемію нирки з використанням флюорисцентної візуалізації індоціаніном зеленим (ICG); 18 пацієнтів, які перенесли сегментарну ішемію без використання ICG та 12 пацієнтів, у яких проводилася лапароскопічна резекція нирки без застосування ішемії. В ретроспективному дослідженні використовували дані 366 пацієнтів із нирковими пухлинами, які перенесли відкриту резекцію нирки з тотальною тепловою ішемією з 2013 до 2019 року.

тесту , Д Множинна лінійна регресія була використана для моделювання впливу характеристик на зміну розрахункової швидкості клубочкової фільтрації. Для забезпечення однорідності груп при аналізі коваріатів застосовувався метод аналізу за балами схильності.

Статистично значимими вважали тенденції при $p < 0,05$.

Критерії включення до дослідження: наявність діагностованої пухлини нирки, елективні покази до її видалення, технічна можливість проведення лапароскопічної резекції нирки, добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні; критеріями виключення були: пухлина єдиної функціонуючої нирки, термінальна ниркова недостатність, наявність конкрементів іпсилатеральної нирки, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

В експериментальній частині розроблено модель сегментарної ішемії нирки, успішність якої візуально підтверджена флуорисцентною ангіографією з використанням індоціаніна зеленого.

При імуногістохімічному дослідженні та кількісній оцінці експресії HIF 1 α між групами дослідження, за допомогою тесту Манна-Уїтні встановлено статистично значуще вищий рівень експресії HIF 1 α в тубулярному епітелії ($Z = 2.8$, $p = 0.005$) та стромальних клітинах ($Z = 2.16$, $p = 0.03$) у групі тотальної ішемії порівняно з групою сегментарної ішемії через місяць після операції, що означає сильнішу реакцію на гіпоксію при тотальній ішемії. При стандартному гістологічному дослідженні та дослідженні експресії маркерів VEGFR та eNOS достовірної різниці не виявлено.

З метою визначення факторів впливу на рівень зниження швидкості клубочкової фільтрації після хірургічного лікування в обсязі лапароскопічної резекції нирки було проведено проспективне дослідження (n=101). Виявлено, що використання методу сегментарної ішемії з використанням флуоресцентної ангіографії з індоцианіном зеленим, суттєво покращує функціональну спроможність нирки після хірургічного втручання. Визначений вищий рівень розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на 12,5% після сегментарної ішемії у порівнянні з повною ішемією на четвертий день після хірургічного втручання, зі статистичною значущістю ($p = 0.011$). Також доведено, що складність пухлини значуще впливає на ниркову функцію: показник рШКФ був на 16,6% вищий у пацієнтів з пухлинами меншої складності за шкалою R.E.N.A.L. порівняно з випадками більшої складності ($p=0.03$).

В ході дослідження встановлено, що передопераційний рівень рШКФ ($p=0.02$) та складність пухлини ($p=0.03$) є значущими факторами, що впливають на зміни рШКФ на четвертий день після операції. Дослідження також виявило, що вік пацієнта має прямий вплив на рШКФ, демонструючи зниження на 1,2% за кожен рік віку пацієнта на перший місяць після операції ($p<0.001$) та збереження цієї тенденції до третього місяця (пониження на 1,2% за кожен рік віку, $p=0.037$).

Аналіз змін рШКФ показав переваги лапароскопічної резекції нирки в контексті збереження її функцій у порівнянні з традиційною відкритою резекцією. Після лапароскопічного втручання було відзначено менше зниження рШКФ ($-0.13 [-0.26; 0.01]$ мл/хв/1,73 м²) на відміну від відкритої резекції ($-0.26 [-0.35; -0.11]$ мл/хв/1,73 м²) ($p<0.001$). Це зменшення є значно меншим при використанні сегментарної ішемії під контролем ICG-навігації ($-0.03 [-0.16; 0.07]$ мл/хв/1,73 м²), що порівняно з відкритою резекцією і тотальною ішемією ($-0.26 [-0.40; -0.47]$ мл/хв/1,73 м²) підтверджує ефективність застосування даного методу в підвищенні точності процедури та мінімізації хірургічної травматизації, значущість якого підтверджена статистичними даними ($p<0.001$).

Ключові слова: пухлина нирки, резекція нирки, лапароскопія, інтраопераційна флуоресцентна навігація, індоціанін зелений (ICG), швидкість клубочкової фільтрації (pШКФ), сегментарна ішемія, HIF 1α.

ABSTRACT

O. Honcharuk The use of visually controlled segmental ischemia in laparoscopic partial nephrectomy. – Qualifying paper with no editorial review (a manuscript).

PhD Medicine thesis, specialty 222: Medicine, field: 22, Healthcare. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The dissertation addresses an important scientific and practical question, which consists of enhancing the efficacy of laparoscopic nephron-sparing surgical treatment of renal tumors. This is achieved by employing segmental warm ischemia under the guidance of intraoperative fluorescent navigation, considering the vascular anatomy of the kidney and its relation to the tumor, thus allowing for the optimization of the extent of intraoperative renal ischemia. This has significant implications for the improvement of treatment tactics in urological patients. The research is conducted in two phases: experimental and clinical.

The experimental study was conducted on 20 white, sexually mature Wistar line rats. In Group I (n=10), total renal ischemia was induced. In Group II (n=10), a clamp was applied to the segmental vein and artery. The duration of ischemia was 30 minutes for both groups. The ischemic zone was monitored by administering 0.125 mg/kg of indocyanine green solution into the vena cava inferior.

To assess changes in the kidneys, rats were removed from the experiment after 7 days (n=5 (Group I); n=5 (Group II)) and one month (n=5 (Group I); n=5 (Group II)).

The clinical research is founded on the examination, treatment outcomes, and dynamic observation of 467 patients diagnosed with renal tumors, confirmed by CT-scan with intravenous enhancement or magnetic resonance imaging, aged 25 to 74 years. The study was conducted in two segments: retrospective and prospective. The prospective study involved 101 patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy from 2018 to 2023, with cases divided into four subgroups depending on

the ischemia technique: 39 patients underwent total warm ischemia; 33 patients underwent segmental ischemia of the kidney with fluorescent visualization using indocyanine green (ICG); 18 patients underwent segmental ischemia without the use of ICG; and 12 patients had laparoscopic partial nephrectomy without the application of ischemia. In the retrospective study, data from 366 patients with renal tumors who had open renal resection with total warm ischemia from 2013 to 2019 were used.

Qualitative indicators were described in both absolute and relative terms. Quantitative indicators were assessed considering their predetermined distribution character (Shapiro-Wilk test). For a normal distribution, the mean (M), standard deviation (SD), and 95% confidence interval (CI) were presented. For distributions differing from normal, the median (Me) and interquartile range were determined, with the lower quartile (LQ) and upper quartile (UQ) indicated. Multiple linear regression was utilized to model the influence of characteristics on the change in the estimated glomerular filtration rate (eGFR). To ensure homogeneity of groups during the analysis of covariates, the propensity score analysis method was employed.

Trends were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Inclusion criteria for the study were: the presence of a diagnosed renal tumor, elective indications for its removal, the technical feasibility of laparoscopic partial nephrectomy, and the patient's voluntary consent to participate in the study. Exclusion criteria included: a tumor in the only functioning kidney, end-stage renal failure, the presence of stones in the ipsilateral kidney, and the patient's refusal to participate in the study.

In the experimental section, a model of segmental renal ischemia was developed, the success of which was visually confirmed by fluorescent angiography using indocyanine green. During the immunohistochemical investigation and quantitative assessment of HIF 1 α expression between study groups, the Mann-Whitney test revealed a statistically significantly higher expression level of HIF 1 α in the tubular epithelium ($Z = 2.8$, $p = 0.005$) and stromal cells ($Z = 2.16$, $p = 0.03$) in the total ischemia group compared with the segmental ischemia group one month post-operation, indicating a

stronger hypoxic response in total ischemia. Standard histological examination and investigation of VEGFR and eNOS marker expression showed no significant difference.

To identify factors influencing the reduction in glomerular filtration rate after surgical treatment in the form of laparoscopic partial nephrectomy, a prospective study (n=101) was conducted. It was found that the use of segmental ischemia with fluorescent angiography using indocyanine green significantly improves renal functional capacity after surgery. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 12.5% higher after segmental ischemia compared to total ischemia on the fourth day after surgery, with statistical significance ($p = 0.011$). It was also proven that the complexity of the tumor significantly affects kidney function: the eGFR was 16.6% higher in patients with less complex tumors according to the R.E.N.A.L. scale compared with more complex cases ($p=0.03$).

The study established that preoperative eGFR ($p=0.02$) and tumor complexity ($p=0.03$) are significant factors affecting changes in eGFR on the fourth day after surgery. The study also revealed that patient age has a direct impact on eGFR, showing a decrease of 1.2% per year of patient age in the first month after surgery ($p<0.001$) and this trend persisted into the third month (decrease of 1.2% per year of age, $p=0.037$).

The analysis of eGFR changes demonstrated the advantages of laparoscopic partial nephrectomy in preserving kidney function compared to traditional open partial nephrectomy. Post-laparoscopic intervention registered a lesser reduction in eGFR ($-0.13 [-0.26; 0.01]$ ml/min/1.73 m²) versus open resection ($-0.26 [-0.35; -0.11]$ ml/min/1.73 m²) ($p<0.001$). This reduction was significantly less with the use of segmental ischemia under ICG navigation ($-0.03 [-0.16; 0.07]$ ml/min/1.73 m²), compared to open resection with total ischemia ($-0.26 [-0.40; -0.47]$ ml/min/1.73 m²), confirming the efficacy of this method in enhancing procedural precision and minimizing surgical trauma, significance of which is corroborated by statistical data ($p<0.001$).

Keywords: renal tumor, renal resection, laparoscopy, intraoperative fluorescent navigation, indocyanine green (ICG), glomerular filtration rate (eGFR), segmental ischemia, HIF 1 α .

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Стан нирок за умов моделювання різного типу їх ішемії / Гончарук О.О., Молчанов Р.М., Кошарний В.В., Абдул – Огли Л.В., Родинський Р.О. // Modern engineering and innovative technologies. 2021. Вип. 18, Ч. 5. С. 77–81. DOI: 10.30890/2567-5273.2021-18-05-026. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

2. Advantages of selective ischemia and indocyanine green fluorescence navigation in laparoscopic partial nephrectomy: preliminary results / Molchanov RM, Goncharuk OO, Blyuss OB // Urologiya. 2022. Т. 26, № 2. С. 102–110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх лікування і обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).*

3. Морфологічний стан нирок за умов моделювання часткової та повної ішемії: динамічний аналіз на моделі щурів / Гончарук О, Кошарний В, Абдул-Огли Л, Бондаренко О, Молчанов Р // Перспективи та інновації науки. 2023. № 16(34). С. 800–813. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-800-813. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

4. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy / Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R // Med. perspekt. 2023. Т. 28, № 4. С. 80-87. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх хірургічне лікування і обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).*

5. Молчанов Р.М., Гончарук О.О. ICG навігація при лапароскопічній резекції нирки: результати хірургічного лікування та фактори, що впливають на швидкість клубочкової фільтрації. Перспективи та інновації науки. 2024. № 3(37).

C. 1389–1402. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1388-1402. (*Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

6. Лапароскопічна резекція нирки з сегментарною ішемією / Р. М. Молчанов, О. О. Гончарук, Л. Г. Хітько // Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 3-4 жовтня 2019 р., м. Дніпро (*тези та доповідь*).

7. Laparoscopic partial nephrectomy with ICG-guided segmental ischemia in a patient with T1aN0M0 kidney cancer / Robert Molchanov, Liudmyla Khitko, Olexandr Goncharuk, Ievgeniy Pilin, Ammar Khalid // WebSurg. – 2020. № 6.

8. Переваги сегментарної ішемії з використанням ІЦЗ (ICG) навігації в нефронзберігаючій хірургії пухлин нирок / Р. М. Молчанов, О. О. Гончарук // Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 14-15 жовтня 2021, м. Дніпро (*тези та доповідь*).

9. Моделювання різного ступеню ішемії нирок з використанням методів інтраопераційної візуалізації / О. О. Гончарук, Р. М. Молчанов, В. В. Кошарний, Л. В. Абдул–Огли, Р. О. Родинський, К. А. Кушнарєва // Вісник проблем біології і медицини. 2022. Вип. 2 (164). DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-164. (*тези*)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
1.1. Епідеміологічні особливості, гістологічні підтипи, фактори ризиків та генетичні передумови нирково-клітинного раку: сучасний стан проблем.....	23
1.2. Хірургічні втручання при лікуванні нирково-клітинного раку: радикальна нефректомія та резекція нирки.....	34
1.3. Роль флуорисцентної візуалізації при проведенні лапароскопічної резекції нирки.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
2.1. Дизайн дослідження.....	60
2.2. Клінічне дослідження пацієнтів з пухлинами нирки.....	63
2.3. Лапароскопічна резекція нирки.....	67
2.4. Експеримент на тваринах.....	69
2.5. Статистична обробка.....	73
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У НИРКАХ ЗА УМОВ ПОВНОЇ ТА ЧАСТКОВОЇ ІШЕМІЇ: ДОСЛІДЖЕННЯ НА МОДЕЛІ ГРИЗУНІВ.....	76
3.1. Розробка та обґрунтування експеримента.....	76
3.2. Вивчення впливу повної та сегментарної ішемії на морфологічний стан нирок в експерименті.....	78

РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЛАНУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ З РІЗНИМИ МЕТОДАМИ ІШЕМІЇ.....	92
4.1. Передопераційне обстеження та планування хірургічного втручання.....	92
4.2. Лапароскопічна резекція нирки з інтраопераційним контролем ниркового кровообігу.....	99
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ПРОВЕДЕНОЇ РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ.....	109
5.1. Аналіз впливу вибору методу ішемії на функціональні показники при лапароскопічній резекції нирки.....	109
5.2. Порівняння результатів периопераційних показників пацієнтів після перенесеної лапароскопічної резекції нирки з різними методами теплової ішемії та відкритої резекції нирки.....	123
РОЗДІЛ 6. ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	130
ВИСНОВКИ.....	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТОК А. СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	173
ДОДАТОК Б. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	175
ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ІМТ	—	індекс маси тіла
МСКТ	—	мультиспіральна комп'ютерна томографія
ЛРН	—	лапароскопічна резекція нирки
ВРН	—	відкрита резекція нирки
МРТ	—	магнітно-резонансна томографія
НКР	—	нирково-клітинний рак
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ФАГ	—	флуоресцентна ангіографія
ЧМС	—	чашково-мискова система
ШКФ	—	швидкість клубочкової фільтрації
рШКФ	—	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (eGFR)
ICG	—	indocyanine green (індоціанін зелений)
IRCAD	—	Інститут досліджень раку травного тракту (франц. Institut de Recherche contre les Cancers de l'Appareil Digestif)
HIF-1	—	Hypoxia-Inducible Factor-1 (фактор інукований гіпоксією)
VEGFR	—	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (рецептор фактору росту ендотелію судин)
eNOS	—	endothelial Nitric Oxide Synthase (ендотеліальна синтаза оксиду азоту)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Нирково-клітинний рак є важливою медичною проблемою через його високу захворюваність і зростання випадків на глобальному рівні [79, 119, 146]. Розвиток діагностичних методів дозволяє виявляти пухлини на ранніх стадіях, проте значна кількість випадків все ще діагностується у запущеному стані [20, 150]. З 1975 року у світі фіксується поступове збільшення захворюваності на нирково-клітинний рак, однак з 2008 року цей приріст сповільнився приблизно до 1% щорічно [133]. В період з 2014 по 2018 рік в Україні спостерігається зростання кількості випадків захворювання на цей вид раку, особливо помітне у західних областях, де кількість зареєстрованих пацієнтів збільшилася на 22,4% [8,167]. Останнім часом в Україні зафіксовано збільшення виявлення раку нирок на ранніх стадіях (I–II), тоді як частка виявлень на пізніх стадіях (IV стадія) залишається високою, складаючи один з чотирьох випадків по всій країні та один з трьох у Західному регіоні. В цілому, пацієнти з первинно діагностованим раком нирок стадій III–VI становлять близько 40% від усіх випадків [5-8,167].

Кількість хірургічних втручань через рак нирки в Україні за останнє десятиліття збільшилася майже втричі, досягнувши показника в 6,6 операцій на 100 тисяч населення у 2022 році, у порівнянні з 2,1 операцією на 100 тисяч населення у 2012 році [5-8].

На рівні Європейського Союзу щороку реєструється близько 62 тисяч нових випадків цього захворювання, з яких приблизно 30 тисяч випадків потребують радикальних нефректомії або резекції нирки. В Сполучених Штатах Америки у 2020 році було зареєстровано 73 750 нових випадків нирково-клітинного раку, що складає 5% від загальної кількості випадків раку серед чоловіків і 3% серед жінок, при цьому смертність від цього виду раку склала 14 830 осіб [20].

Ризик розвитку нирково-клітинного раку залежить від ряду факторів, включаючи вік, стать, генетичну схильність та зовнішні впливи, що підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу до профілактики та ранньої діагностики

[37, 119, 147]. Генетичні дослідження відкривають нові перспективи для розуміння механізмів розвитку та прогресування раку, що може сприяти розробці цільових терапевтичних стратегій [78, 127].

Значний прогрес у діагностиці та лікуванні нирково-клітинного раку в останні десятиліття дозволяє покращувати прогноз для пацієнтів, однак все ще існують виклики, пов'язані з вибором оптимального методу лікування, зменшенням ризику рецидиву та забезпеченням довгострокової виживаності [20, 79, 119].

Хірургічне лікування залишається золотим стандартом у лікуванні нирково-клітинного раку та деяких доброякісних пухлин нирки, які мають фактори ризику кровотечі та малігнізації, пропонуючи широкий спектр методів від радикальних до органозберігаючих втручань [29,119,151,205,217]. Останнім часом значний акцент зроблено на нефронзберігаючих операціях, зокрема на резекції нирки (або частковій нефректомії), яка вважається оптимальним вибором для пацієнтів з пухлинами нирки на стадіях T1-T2 [119,138,217]. Також варіант нефронзберігаючої хірургії, подекуди має східні онкологічні результати порівняно з радикальною нефректомією у пацієнтів з пухлинами стадії T3a [118]. Деякі дослідження вказують на те, що резекцію нирки рекомендовано проводити у відібраних пацієнтів з пухлинами більше 7 см та виконувати органозберігаюче лікування тоді, коли це технічно можливо [126,176]. Ця стратегія мінімізує втрату ниркової функції, знижуючи ризик розвитку хронічної ниркової недостатності та покращуючи якість життя пацієнтів [31, 24]. Існуючі методи лікування, зокрема хірургічні втручання, постійно удосконалюються з метою збільшення ефективності та зниження негативного впливу на якість життя пацієнтів [44].

Розвиток мінімально інвазивних хірургічних методик, зокрема лапароскопічної та робот-асистованої хірургії, змінив пейзаж хірургічного лікування, пропонуючи пацієнтам менш травматичні варіанти лікування з потенційно швидшим відновленням та зменшенням постопераційного дискомфорту [152]. Однак, вибір методу втручання залежить від багатьох

факторів, включаючи локалізацію та розмір пухлини, а також загальний стан пацієнта [140, 216].

Інтраопераційна візуалізація стала важливим інструментом у хірургічному лікуванні ниркових пухлин. Використання індоціаніну зеленого з флуоресценцією в ближньому інфрачервоному спектрі значно покращує візуалізацію та точність резекції пухлини, зменшуючи ризик рецидиву та максимізуючи збереження здорової ниркової тканини [212, 175].

Незважаючи на прогрес у хірургічному лікуванні нирково-клітинного раку, важливо зауважити, що успіх будь-якого хірургічного втручання не лише визначається ефективністю самої операції, але й залежить від індивідуальних характеристик пацієнта, включаючи фізіологічний стан та наявність супутніх захворювань [181]. Вибір між радикальною та нефронзберігаючою хірургією вимагає ретельного аналізу кожного конкретного випадку, з огляду на стадію захворювання, розмір та локалізацію пухлини, з метою максимізації онкологічних результатів при одночасному збереженні максимальної функціональності нирок [191, 198].

У підсумку, незважаючи на значні досягнення в хірургічному лікуванні нирково-клітинного раку, постійний розвиток технологій, удосконалення методик втручань та розширення знань про молекулярно-генетичні механізми раку відкривають нові перспективи для подальшого покращення результатів лікування. Важливо продовжувати дослідження в цьому напрямку для розробки більш ефективних та безпечних методів лікування, зосереджуючись на індивідуальних потребах кожного пацієнта.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконання роботи проводилось в рамках НДР кафедри хірургії №1 та урології: «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, що потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканині оперованого органу», № держреєстрації 0117U004786, термін виконання 01.01.2018 – 30.12.2020.

Мета роботи: Підвищення ефективності лапароскопічного органозберігаючого хірургічного лікування пухлин нирок за рахунок використання сегментарної теплової ішемії під контролем інтраопераційної флуоресцентної навігації, з урахуванням судинної анатомії нирки та її співвідношення з пухлиною для збереження функційної спроможності оперованої нирки.

Завдання дослідження:

1. Встановити відмінності патоморфологічних змін нирок при тотальній та сегментарній флуоресцентно контрольованій ішемії в експерименті на щурах.
2. Розробити передопераційний алгоритм вибору об'єму ішемії при плануванні лапароскопічної резекції нирки у пацієнтів з пухлинами нирки.
3. Оцінити вплив повної, та варіантів сегментарної ішемії на результати лапароскопічної резекції нирки. Виявити фактори, що впливають на функціональний стан нирок після операції.
4. Визначити переваги лапароскопічної резекції нирки, зокрема з використанням сегментарної ішемії порівняно з відкритою резекцією щодо периопераційних показників та впливу на стан післяопераційної функції нирок у пацієнтів з пухлинами нирки.
5. Оцінити результати використання передопераційного алгоритму вибору об'єму ішемії при плануванні лапароскопічної резекції нирки на основі отриманих пери- та післяопераційних показників.

Об'єкт дослідження: пацієнти з ураженнями нирки, що потребують хірургічного лікування в обсязі резекції.

Предмет дослідження: оцінка анатомічних особливостей з врахуванням ангіоархітектоніки та визначенням «цільової» артеріальної судини, лапароскопічна резекція нирки з сегментарною ішемією та інтраопераційною флуоресцентною візуалізацією з використанням індоціаніну зеленого, вплив використання сегментарної ішемії на функціональні показники нирки.

Методи дослідження:

1. Клінічні: загальноклінічні, клініко-анамнестичні, клініко-катамнестичні.
2. Лабораторні: загально клінічні показники крові сечі, біохімічні показники крові (печінково-нирковий комплекс, електроліти) (рівень креатиніну крові, швидкість клубочкової фільтрації).
3. Інструментальні: УЗД, радіонуклідна ренографія, комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням, вузькоспектральна візуалізація, реєстрація інтраопераційної флуоресценції).
4. Гістологічні, імуногістохімічні.
5. Статистичні

Наукова новизна отриманих результатів: вперше розроблено новий підхід до моделювання сегментарної ішемії нирки з використанням флуоресцентної візуалізації індоціаніном зеленим в експериментальних умовах на щурах. Вперше оцінені гістологічні та імуногістохімічні зміни нирок після повної та сегментарної ішемії, та доведені переваги сегментарної ішемії у зменшенні ризику гіпоксичного пошкодження паренхіми нирки.

Запропонований алгоритм планування хірургічного лікування, який враховує індивідуальні анатомічні та патологічні характеристики пацієнта, дозволив вдосконалити планування хірургічних втручань, зменшуючи ризик ішемічних змін оперованої нирки та покращити відновлення ниркової функції. Оптимізовано хірургічний підхід, який включає комп'ютерну томографію з 3D-реконструкцією судинної анатомії нирки та проведення лапароскопічної резекції з сегментарною ішемією та інтраопераційною вузькоспектральною флуоресцентною візуалізацією з індоціаніном зеленим у ближньому інфрачервоному спектрі. Доведено перевагу цього підходу порівняно лапароскопічною резекцією нирки з тотальною тепловою ішемією за клінічно значущою функціональною здатністю нирок на 4-й день після хірургічного втручання.

Визначені основні фактори, які впливають на рівень зниження швидкості клубочкової фільтрації після хірургічного втручання. Базовий рівень рШКФ та складність пухлини мають достовірний вплив на функцію нирок на 4й день після операції. На 1й та 3й місяць після операції інтенсивність зниження рШКФ підвищується із зростанням віку пацієнта.

Аналіз впливу різних методів резекції на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації виявив, що лапароскопічна техніка є більш ефективною для збереження ниркової функції порівняно з традиційною відкритою резекцією. Підтверджено, що зниження рШКФ після лапароскопічної резекції, значно менше, ніж після відкритої, а використання сегментарної ішемії з навігацією індоціаніном зеленим, має достовірні переваги для збереження функціональної спроможності нирок у порівнянні з відкритою резекцією з тотальною тепловою ішемією, що підтверджує її вищу ефективність у збереженні функції нирок завдяки зменшенню травматизації тканини.

Практичне значення результатів дослідження: Розроблено клінічний алгоритм, для планування та проведення хірургічного втручання у хворих з солідними пухлинами нирки, принципи передопераційного планування та хірургічного лікування пацієнтів з локалізованим раком нирки з використанням сегментарної теплової ішемії, лапароскопічної резекції нирки та використання індоціаніну зеленого для інтраопераційної флуоресцентної візуалізації, який обґрунтовує необхідність включення цього алгоритму у стандарти надання медичної допомоги пацієнтам з діагнозом новоутворення нирки.

Теоретичні висновки дисертаційної роботи і науково-практичні результати, отримані в результаті досліджень, було впроваджено у роботу комунального некомерційного підприємства «МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №10» Одеської Міської Ради (м. Одеса); Медичного центру ТОВ «ІННОМЕД – ЦЕНТР ЕНДОХІРУРГІЇ» (м. Вінниця), комунального некомерційного підприємства харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала» (м. Харків); ТОВ «ЕКОДНІПРО», медичний центр

MEDICAL PLAZA (м. Дніпро); використовуються у науковій та освітній діяльності Дніпровського Державного Медичного Університету, тощо.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено аналіз літературних джерел на тему дослідження, виконано дослідження й обробка його результатів: структуру та систематизацію у базі даних, статистичний аналіз, інтерпретацію, опис у рукописах дисертації та публікацій, апробацію, впровадження та ін. Розроблені основи структури та етапів виконання дисертаційної роботи. Під керівництвом наукового керівника, д. мед. н, професора Молчанова Р. М., були визначені основні напрямки проведення дослідження, його мета і завдання, дизайн, методи досліджень, розроблено та впроваджено основні теоретичні й практичні положення дисертаційної роботи, розроблено висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було оприлюднено та обговорено на наукових форумах: науково-практичній конференції «Урологія, андрологія, нефрологія — досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 30 – 31 травня 2019 р.); на конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 14-15 жовтня 2021, м. Дніпро; на конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 3-4 жовтня 2019, м. Дніпро, тощо.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них: 5 — статті в наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів (1 стаття — у виданнях, що входять у міжнародні наукометричні бази, зокрема у Scopus), 3 — тези доповідей у матеріалах наукових конференцій, 1 — освітній відеоматеріал в візуальному університеті IRCAD (Web Surg, Стразбург, Франція).

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 179 сторінках друкованого тексту. Вона має класичну структуру та складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів з результатами власних досліджень, розділу з обговоренням та узагальненням отриманих результатів, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 12 таблицями, 26 рисунками. Список літератури містить 218 джерел, з них 8 — кирилицею, 210 — латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН НИРОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологічні особливості, гістологічні підтипи, фактори ризику та генетичні передумови нирково-клітинного раку: сучасний стан проблеми.

Нирково-клітинний рак є найпоширенішим злоякісним новоутворенням нирок, його захворюваність на сьогодні становить 2% в світі, зростає щорічно [79] та набуває все більшої актуальності [119,146]. Захворювання є складним і гетерогенним, з різними клінічними ознаками.

Розповсюдженість нирково-клітинного раку. Згідно з дослідженнями, щорічно на території Європейського Союзу діагностується 62 000 нових випадків цієї пухлини та виконується до 30 000 радикальних нефректомії і резекцій нирки [20]. На популяційному рівні нирково-клітинний рак посідає дев'яте місце за кількістю нових випадків серед усіх онкологічних захворювань: 3% усіх онкологічних захворювань у дорослих та 85% усіх пухлин нирок [150]. Стосовно США - в 2020 році було виявлено 73 750 нових випадків раку нирки, що становить 5% всіх випадків раку серед чоловіків та 3% серед жінок, а онкологічна смертність від нирково-клітинного раку становила 14 830 осіб [20].

З 1975 року спостерігалось постійне зростання випадків раку нирок, проте в останні роки темпи зростання сповільнились та з 2008 року темпи становлять близько 1% на рік [133]. В Україні, в часовому проміжку з 2014 по 2018 рік, також спостерігалось постійне зростання захворюваності на нирково-клітинний рак. Особливо активний ріст було помічено в Західному регіоні країни, де проживає близько 22,4% пацієнтів із цим діагнозом [4]. Також в нашій країні впродовж останніх років було зафіксовано збільшення частки пацієнтів з раком нирки, діагностованим на ранніх стадіях (I–II). Тим не менше, частка пацієнтів, у яких виявляють пухлину на пізніх стадіях, зокрема на стадії IV, є також досить високою

– у кожного четвертого в Україні та у кожного третього в Західному регіоні. Сумарна частка пацієнтів у яких первинно діагностується рак нирки III-VI стадії становить майже 40% [5-8,167]. Як позитивний чинник варто відмітити той, що швидкість поширеності нирково-клітинного раку є вищою за швидкість захворюваності, що свідчить про ефективність спеціалізованої медичної допомоги. Варто зауважити що, в Україні частота хірургічних втручань щороку зростає, так, за останні 10 років кількість операції з приводу раку нирки зросла більш ніж у 3 рази і на 2022 р. складала 6,6 на 100 тисяч населення, тоді як в 2012 р. було 2,1 на 100 тис.[5,8]

Прогностичні критерії. Прогноз нирково-клітинного раку залежить, насамперед, від стадії захворювання, і показники 5-річної виживаності коливаються від 90% до 100% для пухлин T1a та від 0% до 10% для випадків системного ураження. У 2013 році нирково-клітинний рак був визнаний сьомою причиною раку з понад 140 000 смертей на рік. Це найбільш смертоносний рак сечостатевої системи з рівнем смертності 30-40% порівняно з раком сечового міхура та передміхурової залози, які мають смертність близько 20%. Ці цифри підкреслюють агресивний характер нирково-клітинного раку; однак, в разі своєчасної діагностики та відсутності віддалених метастазів, екстирпаційна хірургія (радикальна нефректомія або резекція нирки) забезпечують 5-річну виживаність, вищу за 90% [79]. Cairns P. також вказує на смертність до 40% впродовж 5 років спостереження [33].

Також, за даними експертів, незважаючи на прогрес у контролі захворювання та виживаності, місцево-поширене захворювання та віддалені метастази все ще зустрічаються у багатьох пацієнтів [190]. Приблизно 20-30% пацієнтів мають метастази на ранній стадії діагностики, 30-50% пацієнтів – локальне ураження з прогресуванням до метастазування в перші 6 місяців після первинної діагностики, і майже 40% пацієнтів з локалізованим нирково-клітинним раком мають віддалені метастази навіть після оперативного втручання [74]. Найчастіше віддалені метастази вражають легені, кістки та мозок, але також можуть бути залучені надниркові залози, протилежна нирка та печінка [61].

Фактори ризику нирково-клітинного раку. Зазвичай, цей тип пухлини виявляється у людей 60-70 років, при цьому чоловіки стикаються з цим діагнозом майже вдвічі частіше, ніж жінки [147]. На думку Capitanio U. та співав., співвідношення чоловіків і жінок становить 1,5:1., а рівень смертності є вищою у чоловіків, ніж у жінок [37]. Згідно цих же авторів, захворюваність на рак нирки є географічно нерівномірною та є вищою в розвинених країнах, порівняно з країнами, що розвиваються. Стосовно віку в цій же роботі зазначено, що, хоча нирково-клітинний рак здебільшого виникає у віці від 60 до 70 років, його виявляємість знижується після 70 років. Це може бути пов'язано з меншим використанням різного спектру діагностичних тестів у цьому віковому діапазоні [37]. За даними Європейської Урологічної асоціації, до чинників ризику, які впливають на захворюваність, можна віднести вік пацієнтів, генетичну схильність, а також вплив довкілля [119]. Автори підкреслюють, що найвагомими факторами ризику нирково-клітинного раку є вік і стать [37]. Інші потенційні фактори ризику, за Gansler T. та співав. включають географічне місце проживання та етнічну належність [66]. Згідно популяційних досліджень - історію паління [131] або історію вживання тютюнових виробів [99, 169], також – ступінь ожиріння [91]. Однак деякі дослідження показали, що пацієнти з надмірною вагою та нирково-клітинним раком мають кращий прогноз, а в метааналізі Choueiri TK. та співав. було заперечено роль ожиріння як фактора ризику [41], що потребує подальшого дослідження. Згідно цих же авторів, до факторів ризику, які можуть бути пов'язані з нирково-клітинним раком, було включено хронічну хворобу нирок (ХХН), набуту ниркову кістозну хворобу, термінальну стадію ниркової недостатності (ТНН), тривале застосування паліативних засобів, вплив кадмію та трихлоретилену, споживання червоного та обробленого м'яса, вірусний гепатит, рівень вітаміну D, діабет 2 типу, підвищення тригліцеридів, зниження фізичної активності та генетичну схильність [41].

Згідно Сайдакової та співав., в районах із високою променевою активністю, таких як Західний регіон України, ризик захворюваності є вищим [167]. Соціальні фактори також відіграють важливу роль: низький відсоток нирково-клітинного

раку під час професійних обстежень в Україні свідчить про недостатність ефективності профілактичних заходів [167].

Гістологічні особливості раку нирок. Згідно наявних даних, нирково-клітинна карцинома представлена декількома гістологічними підтипами, є гетерогенною пухлиною, яка може походити з різних клітин у нефронах. Також в дослідженнях вказується, що належність до гістологічного підтипу має істотний вплив на прогноз і вибір лікування [28, 158, 165]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) класифікує нирково-клітинний рак на підтипи, виходячи з морфологічних, молекулярних і генетичних особливостей [96]. За гістологічним принципом, світлоклітинні, папілярні (тип I і II) та хромофобні пухлини є найпоширенішими підтипами солідного нирково-клітинного раку, які складають 70-90%, 10-15%, 3-5% злякисних новоутворень нирки відповідно [76].

Як світлоклітинна карцинома, так папілярний нирково-клітинний рак походять із проксимальних каналців, тоді як хромофорний рак - з дистальних сполучних каналців і системи збірних проток, зокрема інтеркальованих клітин [195]. Більшість світлоклітинних карцином є спорадичними (95%), і лише 5% цього типу раку пов'язано зі спадковими синдромами, такими як хвороба Гіппеля-Ліндау та туберозний склероз.

Солідний нирково-клітинний рак має агресивний характер росту і схильність до метастазування в печінку, легені, кістки і, особливо, в лімфатичні вузли (до 15%). Світлоклітинний рак має найменш сприятливий прогноз порівняно з папілярним і хромофобним. Папілярний підтип пухлини, згідно клінічних досліджень - це новоутворення, що менш агресивно росте, і поділяється на типи I і II на основі гістологічних і генетичних відмінностей [198]. Ці типи неможливо диференціювати за допомогою звичайних процедур візуалізації. Окрім того, обидва типи папілярного нирково-клітинного раку мають спорадичну і спадкову форми. Папілярний тип I можна виявити на ранній стадії, на відміну від типу II; тому він має кращий прогноз. Хромофобний нирково-клітинний рак частіше зустрічається на шостому десятилітті життя. Цей тип пухлини є менш

агресивним, ніж світлоклітинний рак, і має найкращий прогноз серед усіх нирково-целлюлярних карцином [37].

За даними ВООЗ, інші менш поширені гістологічні типи нирково-клітинної карциноми включають синдроми спадкового раку, мультилокулярний кістозний рак, карциному збірної протоки, медулярну карциному, муцинозно-каналъцеву карциному, веретенноклітинну карциному, асоційовану з нейробластомою, транслокацію Xp11.2–TFE3. карцинома та некласифіковане ураження [188, 201]. У 2016 році ВООЗ оголосила нову класифікацію нирково-целлюлярного раку на основі Ванкуверської консенсусної конференції Міжнародного товариства урологічної патології (Vancouver consensus conference of the International Society of Urological Pathology - ISUP).

Генетичні передумови. Нирково-клітинний рак відноситься до пухлин з різними генетичними та епігенетичними передумовами [78]. Перша класифікація цієї карциноми на основі молекулярно-генетичних досліджень була виконана Гейдельбергом у 1997 році. Потім цей тип класифікації увійшов до класифікації пухлин ВООЗ 2004 року, Ванкуверської класифікації ISUP 2012 року [49], більш пізньої класифікації ВООЗ 2016 року [136]. Приблизно 3% випадків нирково-клітинної карциноми мають сімейне походження з переважаючим аутосомним типом. Тому рак нирки можна розділити на спорадичний або спадковий (непоширений) типи. Ці підтипи мають різні мутації та епігенетичні зміни. Maher ER. вказує на важливу роль поліморфізмів VHL, MET, FH, BHD та HRPT2 у формуванні спадкових передумов нирково-клітинної карциноми [127]. Згідно цих же дослідників, найбільш поширене є мутація поліморфізму VHL, який відноситься до спадкових факторів ризику світлоклітинного типу нирково-клітинної карциноми [127].

В той же час, на думку Wolf MM. та співав., світлоклітинний рак нирки асоціюється з різними мутаціями [199]. Першою і найчастішою серед них (близько 90%) є втрата короткого плеча хромосоми 3, що кодує ген VHL. VHL є пухлинним супресором, який спостерігається у пацієнтів зі схильністю до спадкового синдрому фон Гіппеля-Ліндау. Однак цей генетичний тип має

найкращий прогноз серед пацієнтів із світлоклітинним типом нирково-клітинної карциноми [95]. Інші локуси 3 хромосоми, які можуть відповідати за ініціацію, прогресування або інактивацію генів-супресорів пухлин, включають ділянки 3p25-26, 3p12, 3p14.2, 3p21.1, 3p21.3, 3p22 і 3p26.2. Деякі хромосомні аберації асоціюються з поганим прогнозом світлоклітинної нирково-целюлярної карциноми, зокрема мутації локусів 4p, 14q і 9p, тоді як збільшення 5q31 зв'язується з кращими показниками виживанням [112]. Mancini M. та співав. вказують, що делеції Y-хромосоми зазвичай асоціюються зі світлоклітинним типом нирково-клітинного раку і віддаленими метастазами. Окрім того, трисомія хромосоми 7 є частою аберацією при світлоклітинному підтипі. Виділення хромосоми 8q, яка кодує онкоген c-Myc, пов'язано з метастатичним захворюванням і ризиком смерті від раку [129]. До інших генів, пов'язаних зі світлоклітинним підтипом нирково-целюлярної карциноми, відносяться поліморфізми PBRM1 (приблизно 40–50%), SETD2 (12%), VAPB (10%) і KDM5C (5%). Ці гени беруть участь у ремоделюванні хроматину та метилюванні гістонів. PBRM1, ген, залучений у ріст пухлини та метастазування, є потенційним маркером для прогнозування світлоклітинного нирково-клітинного раку [199].

Хоча за морфологічною основою папілярний нирково-клітинний рак типу I і типу II схожі один на одного, вони мають цитологічні відмінності, які характеризуються змінами кожного з підтипів. Нещодавно Національний інститут здоров'я (NIH) розділив папілярну ниркову карциному типу II принаймні на три підтипи на основі молекулярних і фенотипових особливостей. Папілярна нирково-клітинна карцинома I типу є аутосомно-домінантним захворюванням, яке розпізнається за надмірною експресією гена MET з різними генетичними змінами. Ген MET є онкогеном у хромосомі 7q31. Цей тип папілярного раку асоціюється з індолентним клінічним перебігом, є двостороннім і мультифокальним у деяких пацієнтів, тоді як у інших пацієнтів він маніфестує поодинокими ураженнями з прогресуючим агресивним перебігом [117]. Натомість, як вважають Tovar EA. та співав., папілярний рак нирки I типу має тенденцію до низького ступеня прогресування та кращий прогноз, ніж папілярна карцинома II типу. У порівнянні

з папілярним раком I типу, карцинома II типу менше пов'язана з мутацією гена MET [185]. Більшість генетичних змін при цьому типі карциноми включають мовчання острівців CDKN2A та CPG, злиття TFE3, мутації в генах SETD2, VAP1, PBRM1, TERT, NF2, FH та посилення експресії NRF2-антиоксидантного відповідного елемента (ARE), як вважає Mazumder S. та співав. [134]. Окрім того, папілярний рак I типу зазвичай асоціюється з трисомією хромосом 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20 і втратою хромосоми Y у чоловіків. Наявність хромосоми 8q і втрата хромосом 1p і 9p є поширеними аномаліями при нирково-целюлярній карциномі папілярного типу II [153].

Хромофобний рак нирки — це рідкісний тип нирково-целюлярної карциноми, який має походження з дистального відділу нефронів. Цей тип раку, на думку авторів, має низький ступінь злоякісності (5-6%). Хромофобний нирково-клітинний рак має два типи клітинних елементів; тип 1, який складається з дрібної цитоплазми з помірно гранульованою цитоплазмою, і тип 2, який містить велику кількість еозинофільної цитоплазми, яка є більш щільною на периферії клітини. Більшість випадків хромофобного нирково-целюлярного раку є спорадичними [63]. Окрім того, мутація в гені PTEN у зародка викликає вищий ризик розвитку хромофобних або онкоцитомоподібних новоутворень, які характеризуються як синдром Коудена. Також хромофобний нирково-клітинний рак асоціюється з хромосомними аномаліями, такі як втрата хромосом 1, 2, 6, 10, 13, 17 і 21 [127]. Аномалії хромосом 1, 2, 6, 10, 13 і 17 частіше зустрічаються в класичному типі хромофобної нирково-целюлярної карциноми, ніж в еозинофільному типі, що вказує на те, що цей тип має більшу хромосомну нестабільність, як вважають Ohashi R. та співав. [143]. На додаток до втрати цих хромосом, виділення копій хромосом 4, 7, 11, 12, 14q і 18q також асоціюється з хромофобним підтипом пухлини [179]. Окрім того, мутація в короткому плечі хромосоми 7 пов'язана з втратою гена mTOR, супресора пухлини та активатора c-kit. Хоча мутації зародкової лінії гена PTEN є найпоширенішою зміною гена при хромофобній карциномі, також в ряді випадків зустрічається соматична мутація TP53 [67]. Інші гени, які часто мутують при хромофобному підтипі нирково-

целюлярної карциноми, це FAAN2, PDHB, PDXD1, ZNF 765, PRKAG2, ARID1A та AVHD3 [57].

Клінічна діагностика. Особливістю діагностики захворюваності на нирково-клітинний рак є випадкове виявлення невеликих ниркових утворень на поперечному зображенні під час пошуку іншої абдомінальної патології [20]. Сюди відноситься до 50% діагностованих випадків.

За даними клініцистів, лише 30% хворих на нирково-целюлярну карциному діагностують за симптомами. Проте, невеликі утворення зазвичай є безсимптомними впродовж тривалого періоду, і тому до 20-30% пацієнтів мають метастази на момент встановлення діагнозу. Класична тріада з гематурією, абдомінальним болем та пальпаторним утворенням в животі виникають лише в 4-17% випадків [156]. Окрім того, пацієнти можуть мати біль у животі, лихоманку, гематурію, втрату ваги, втому, спричинену анемією, або вторинні симптоми, спричинені поширенням метастазів, такі як біль у кістках і кашель. Хоча метастази нирково-клітинного раку у тонку кишку та підшлункову залозу зустрічаються рідко, у пацієнтів можуть спостерігатися шлунково-кишкові кровотечі, які, на думку Cerrella Cano C. та співав., іноді можуть бути першим проявом даного захворювання [38]. На всіх стадіях розвитку нирково-клітинна карцинома може виробляти біологічно активні псевдогормональні або псевдоцитокінові продукти, що призводять до клінічних паранеопластичних синдромів, таких як гіпертензія, анемія, кахексія, втрата ваги, лихоманка, поліцитемія, гіпоглікемія, гіперкальціємія, порушення функції печінки та нейропатія без будь-якого зв'язку з метастазами [87]. Незважаючи на те, що фізикальне обстеження має обмежену роль у діагностиці, на думку Mota MM. та співав., деякі ознаки можуть бути важливими, наприклад абдомінальна пухлина, що пальпується, периферична лімфаденопатія, набряк нижніх кінцівок і варикоцеле, спричинене тромбозом нирки або нижньої порожнистої вени [137].

Як вважає Janetschek G., оцінка фільтраційної функції нирок у пацієнта з нирково-клітинною карциномою є важливою, оскільки лікування зазвичай передбачає повну або часткову втрату нирки. Крім того, при мультифокальних

пухлинах можлива двостороння нефректомія. Тому функцію нирок слід контролювати під час діагностики та контрольних візитів [90]. Окрім того, для оцінки системних ефектів пухлини, за даними Wang Y. та співав., необхідною є оцінка загального аналізу крові, функціональних проб печінки і аналізу сечі, лактатдегідрогенази, кальцію та лужної фосфатази [193]. Дослідження функції щитовидної залози слід проводити особливо у пацієнтів, яким призначено лікування інгібіторами тирозинкінази (ТКІ) [44].

За допомогою методів візуалізації, ниркові утворення можуть виявлятися з високою точністю. Зокрема, нирково-клітинна карцинома зазвичай виявляється за допомогою ультразвукового дослідження черевної порожнини, а доброякісні кістозні ураження нирок, на думку Hélénon O. та співав., не потребують подальшої візуалізаційної оцінки [80]. Окрім того, як вказують Agnello F. та співав., в останні роки ультразвукове дослідження з контрастним посиленням (CEUS) використовувалося як точний і недорогий метод візуалізації для оцінки невизначених уражень нирок [10]. Метод не має нефротоксичності та іонізуючого випромінювання, а також дає можливість швидко оцінювати структуру нирок. Проте, як вказують дослідники, CEUS не надає можливості ефективно розрізнити доброякісні та злоякісні новоутворення. При підозрі на злоякісне новоутворення необхідно виконати комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) [10]. Якщо можливо, КТ і МРТ слід проводити також з контрастом, оскільки поглинання контрасту є важливим фактором злоякісності новоутворень [74]. Інші детермінанти злоякісності включають розмір, швидкість росту, вміст жиру, характер поглинання контрасту та гіперзгасання на КТ [168]. МРТ бажано використовувати у випадках ниркової недостатності, алергії на контрастну речовину, що містить йод, молодим пацієнтам і вагітним жінкам, щоб уникнути опромінення. Крім того, МРТ слід проводити для невеликих уражень діаметром від 1 до 2 см [163]. Основною метою візуалізації є визначення властивостей новоутворення, ангіоархітекτονіки нирки, виявлення можливих абдомінальних метастазів та залучення вен для встановлення стадії.

Хоча позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) може бути корисною для діагностики та спостереження за наявністю нирково-клітинної карциноми, вона все ще не є складовою стандартної стратегії. Тому деякими дослідниками рекомендовано рутинне використання ПЕТ/КТ [58].

Все ж, узагальнюючи питання діагностики, найважливішим методом є комп'ютерна томографія. Цей метод дозволяє оцінити всі характеристики пухлин нирки та оцінити їх за рівнем складності. Для його визначення існує велика кількість нефрометричних систем, основними з яких є RENAL та PADUA [61,172, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**,216]. В Україні, командою дослідників також створена оригінальна нефрометрична шкала N.C.I.U., яка враховує точну локалізацію пухлини та обсяг функціонуючої паренхіми, що допомагає у виборі оптимальної тактики лікування злоякісних пухлин нирки [3].

Біопсія нирки має на сьогодні низький рівень застосування із частотою розвитку ускладнень 3,5-3,5% (найчастіше - кровотечі, інфекції та артеріовенозної фістули). І, хоча біопсія нирки відіграє вирішальну роль в діагностичній оцінці вона не використовується широко через складнощі з точністю отримання матеріалу та міркувань безпеки [120].

У підсумку даного підрозділу можна зазначити, що нирково-целюлярна карцинома є найпоширенішим видом новоутворень сечостатевої системи з рівнем 5-річної смертності до 30-40%. В більшості випадків нирково-клітинний рак діагностується випадково, проте після вдосконалення діагностичних тестів виявлення та, відповідно, захворюваність на нирково-клітинну карциному зросла за останні десятиліття. Хоча діагностика раку нирки на ранніх стадіях має вирішальне значення для лікування пацієнтів і зниження рівня смертності, оптимальні методи скринінгу та підходи досі не встановлені. Як наслідок, епідеміологічна ситуація щодо раку нирки в Україні та у світі є досить складною. З одного боку, спостерігається позитивний тренд щодо раннього виявлення та лікування пацієнтів. З іншого – висока смертність та діагностика на пізніх стадіях захворювання вказують на необхідність підвищення обізнаності населення та поліпшення системи медичної допомоги.

1.2. Хірургічні втручання при лікуванні нирково-клітинного раку: радикальна нефректомія та резекція нирки.

Серед існуючих варіантів лікування нирково-клітинного раку, хірургічне втручання є основним напрямком. Зокрема, резекція нирки та радикальна нефректомія є важливими хірургічними методами, кожен з яких має власні особливості в лікуванні рака нирок [119, 217]. Однак не лише злоякісні пухлини нирки потребують хірургічного лікування. Деякі доброякісні пухлини, такі як ангиоліптома нирки, мають високий ризик розриву та масивної кровотечі [205]. В таких випадках також необхідно вдаватися до хірургічної тактики. Також слід зазначити що кістозні утворення нирки ступеню III-IV за Босняк мають високий онкогенний потенціал та потребують агресивного хірургічного лікування [29, 151]. У той же час необхідно зазначити що частота гістологічних знахідок доброякісних пухлин нирки може досягати 8% [62].

Традиційні хірургічні втручання в урології передбачають великі відкриті розрізи, наслідком чого є косметичні дефекти та виражений больовий синдром, що подовжує тривалість одужання пацієнта [108, 210].

Впродовж десятиліть радикальна нефректомія була єдиним хірургічним методом лікування нирково-клітинного раку і використовувалась рутинно у більшості світових спеціалізованих центрах, які надавали допомогу пацієнтам з пухлинними захворюваннями нирок. Цей підхід ґрунтувався на переконанні, що повне видалення нирки з пухлиною забезпечує кращий шанс на виживання пацієнта. Проте з часом, з покращенням діагностичних методів і розумінням біології пухлини, виявилось, що видалення нирки має також і можливі негативні наслідки для забезпечення кращої виживаності пацієнтів.

Еволюція хірургічних методів почалася з появи відкритої радикальної нефректомії, яка з часом трансформувалася у відкриту резекцію нирки, операцію, що спрямована на збереження більшої кількості здорової ниркової тканини при ефективному контролі пухлинного процесу [60]. Проте лікування ниркових пухлин зазнало ще одного перетворення з введенням мінімально інвазивних

хірургічних методів. Лапароскопічна резекція нирки та робот-асистована резекція з'явилися як інноваційні альтернативи традиційним відкритим процедурам, пропонуючи потенційно меншу постопераційну смертність, кращі показники післяопераційного відновлення та співставимі онкологічні результати [152].

Впровадження мінімально інвазивної хірургії нирок стало можливим завдяки лапароскопічним методикам. Clayman та співав. у 1991 році виконали першу лапароскопічну радикальну нефректомію (LRN), з серією випробувань у великій когорті пацієнтів, продемонструвавши доцільність лапароскопічної хірургії [43]. В цих дослідженнях було підтверджено меншу інвазивність лапароскопічної радикальної нефректомії, скорочення тривалості післяопераційного періоду та кращу реконвалесценцію.

Радикальна нефректомія. Радикальна нефректомія є традиційною еталонною стратегією лікування нирково-клітинного раку, з якою порівнюють інші методи лікування. У 2005 році Klingler та співав. надали перший звіт про ефективність радикальної нефректомії за рахунок мініінвазивної хірургії [105]. Хоча когорта пацієнтів цього дослідження була невеликою, було доведено, що стандартні периопераційні показники були клінічно прийнятними. Тільки 1 досліджуваний пацієнт потребував переходу на відкриту операцію через кровотечу. Відтоді були опубліковані більш надійні дослідження, які підтверджують успішні хірургічні результати мініінвазивної допомоги пацієнтам, яким проводили радикальну нефректомію [34, 122].

Covas Moschovas M. та співав. [45] описали серію лапароскопічних радикальних нефректомій для доброякісних і злоякісних пухлин нирок. У цій серії досліджень середній час операції становив 158 хвилин, середній обсяг крововтрати - 223 см³, середній розмір пухлини - 5,1 см, а середня тривалість перебування (LOS) в стаціонарі - 2,4 днів. На основі цих даних було підтверджено припущення, що радикальна лапароскопічна нефректомія є безпечним і ефективним варіантом екстирпаційної хірургії нирок [45].

Лапароскопічну радикальну нефректомію можна виконувати за допомогою трансперитонеального або ретроперитонеального доступу. Початкові

дослідження, що описували цю методику, були зосереджені на трансперитонеальному підході [171]. Клініцистами вказується про можливість виконання ендоскопічної радикальної нефректомії через заочеревинний простір [54, 98, 209]. Найбільш рання серія радикальних ретроперитонеоскопічних нефректомії була описана Patel та співав. [149], з включенням 10 пацієнтів. Результати показали, що ретроперитонеальний доступ є безпечною та прийнятною альтернативою трансперитонеальній радикальній нефректомії, причому автори посилаються на прямий доступ до воріт нирок при мінімальних маніпуляціях з кишківником як на потенційні переваги цього підходу. Rogers та співав, в свою чергу, описали когорту з 42 досліджуваних пацієнтів, які підлягали лапароскопічній радикальній нефректомії, з яких 39 використовували трансперитонеальний доступ, а 3 - заочеревинний доступ. Незважаючи на те, що це дослідження було обмежене невеликою когортою пацієнтів, пролікованих ретроперитонеальним доступом, автори підкреслили відсутність суттєвих відмінностей між результатами лікування 2 груп [88, 159, 171].

В більшості досліджень було доведено покращення показників внутрішньоопераційної крововтрати, зменшення вживання наркотичних знеболюючих у післяопераційному періоді і середньої тривалості стаціонарного перебування при мінімально інвазивній екстирпаційній хірургії нирки порівняно з відкритою радикальною нефректомією. Незважаючи на це, тривалість оперативного втручання була коротшою при відкритій нефректомії, а віддалені онкологічні та функціональні результати були подібні між двома доступами [46, 92, 109, 139].

Дані сучасних досліджень вказую на те, що видалення функціонуючої паренхіми нирки приводять до зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), та може привести до хронічної хвороби нирок (ХХН), яка в свою чергу призводить до збільшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень та післяопераційної смертності [15, 55, 56, 85].

Хронічна хвороба нирок є стійким ураженням структури або функції нирок, таке як зниження клубочкової фільтрації (ШКФ) менше ніж 60 мл/хв/1,73 м² або

наявність альбуміну у сечі в кількості більше 30 мг на добу, яке триває протягом тривалого періоду, що перевищує 3 місяці. Ця проблема є значущою і стосується від 8% до 16% світового населення. У розвинених країнах ХХН часто пов'язана з діабетом і гіпертонією. Але слід зауважити, що менше 5% пацієнтів із ранніми стадіями ХХН самі усвідомлюють наявність цієї хвороби [40].

Дослідження Ellis RJ, акцентує увагу на ризиках хронічного захворювання нирок після радикальної нефректомії. В дослідженні підкреслюється, що пацієнти, які пройшли радикальну нефректомію, мають більший ризик розвитку хронічної ниркової недостатності порівняно з тими, хто пройшов часткову нефректомію. Науковці звертають увагу на те, що оцінка ниркової функції після оперативного втручання вимагає комплексного підходу. Зокрема, важливо враховувати не тільки кліренс креатиніну, але і інші маркери ниркової функції, такі як концентрація сечовини в крові, рівень калію та ін [56].

В статті Huang WC та співавторів, що була опублікована в 2020 році, було представлено нові перспективи щодо взаємозв'язку між хронічним захворюванням нирок і хірургічним лікуванням раку нирки. Автори підкреслюють, що необхідно розробити більш точні критерії для визначення пацієнтів, які мають високий ризик ускладнень, пов'язаних з функцією нирок після хірургічного втручання. Також важливо враховувати індивідуальні особливості пацієнта. Наприклад, старші пацієнти або пацієнти з наявними супутніми захворюваннями можуть мати знижену резервну здатність нирок, що робить їх більш схильними до розвитку хронічної ниркової недостатності після хірургічного втручання [55, 85].

Також, за даними літератури, втрата ниркової паренхіми навіть у здорових людей, яким проводилась донорська нефректомія, має велике значення, так як у них високі ризики загальної та серцево-судинної смертності та термінальної стадії захворювання нирок [56]. В той же час дослідження вказують на вплив факторів ризику, таких як старший вік, ожиріння, стать та проживання в сільській місцевості щодо ризику виникнення ХХН у хворих, які отримували хірургічне

лікування з приводу карциноми нирки [55]. Автори стверджують що ці фактори ризику мають сильний зв'язок з розвитком ХНН після радикальної нефректомії.

Проте вибір належного хірургічного підходу залежить від складності пухлини. Незважаючи на численні переваги мінімально інвазивних технік, відкрита хірургія все ще має перевагу, особливо для складних пухлин, які розташовані у важкодоступних місцях, наприклад, в нирковому синусі [140, 216]. Отже, вибір хірургічного підходу у відповідності особливостям пухлини стає надзвичайно важливим для досягнення оптимальних результатів.

Таким чином, як відкриту, так і мініінвазивну лапароскопічну нефректомію можна використовувати для лікування пухлин нирок.

Хірургічні доступи при лапароскопічній резекції нирки. Передній черезочеревинний доступ при радикальній нефректомії не є ідеальним для пухлин, розташованих ззаду, через необхідність широкої мобілізації в даному випадку. І навіть після великої дисекції адекватне виділення пухлини є ускладненим у пацієнтів із великим об'ємом навколониркового жиру. Окрім того, пацієнти з попередніми абдомінальними втручаннями в анамнезі можуть мати значні спайки, які складно вивільнити за допомогою стандартних лапароскопічних методів, що ускладнює черезочеревинний доступ і впливає на ефективність хірургічного втручання. Тому заочеревинний простір мінімізує проблеми доступу до задніх, задньо-медіальних і задньо-латеральних пухлин [113, 180, 197].

. В останні роки ретроперитонеальна резекція нирки, яка є перевіреною технікою для належним чином відібраних пацієнтів, була включена в стандарти лікування пухлин нирок. Автоматизований метод ретроперитонеальної радикальної нефректомії може полегшити прямий доступ до пухлин, розташованих ззаду, за рахунок раннього виявлення та ізоляції ниркової судинної системи. Відсутність трансперитонеального входу зводить до мінімуму будь-які маніпуляції та травми кишківника, а також робить можливим мінімально інвазивне хірургічне втручання у пацієнтів, які раніше вважалися поганими

кандидатами через значні рубці внаслідок попередніх абдомінальних процедур [22, 144, 157].

На додаток до цих звітів, ретроперитонеальна радикальна нефректомія також була оцінена в інших дослідженнях, де було підкреслено доцільність цього хірургічного підходу [50, 209].

В той же час, доступ до задніх пухлин верхнього полюса може бути ускладнений через перешкоди з боку одинадцятого та дванадцятого ребер. Однак за допомогою цієї методики можна отримати доступ до окремих пухлин верхнього полюса, а пухлини з високим балом нефрометрії також, на думку клініцистів, можна успішно лікувати за допомогою заочеревинного доступу [68, 170]. Хоча ожиріння ускладнює застосування лапароскопічної радикальної нефректомії, підвищений індекс маси тіла, на думку Malki M. та співав., не є перешкодою для ретроперитонеальної нефректомії [128]. Визнаючи упередженість відбору для будь-якої методики за межами рандомізованого клінічного випробування, Stout TE. та співав. була опублікована серія досліджень ретроперитонеальної нефректомії, що включала пацієнтів із середнім індексом маси тіла 31 кг/м², де відзначено здійсненність даного методу у вибраних пацієнтів [177].

Резекція нирки. Нефрон-зберігаюча хірургія є методом вибору для невеликої ниркової пухлини. Хоча докази наразі є суперечливими, більшість дослідників вважають, що порівняно з пацієнтами, які перенесли радикальну нефректомію, резекція нирки асоціюється з принаймні еквівалентними показниками виживаності [177, 189]. В даному випадку існує перевага стосовно збереження ниркової паренхіми та подальшої функції нирок, і результати ретроспективної серії досліджень підтверджують максимізацію збереження функціонуючих нефронів, метаболічні переваги резекції нирки, порівняно з її видаленням [145].

Наслідки втрати паренхіми та розвиток хірургічних технік спонукали медичну спільноту до розробки більш безпечних методів лікування нирково-целюлярного раку. Зокрема, згідно з рекомендаціями Європейського Урологічного Товариства (EAU) та Національної комплексної онкологічної

мережі (NCCN), загальна виживаність пацієнтів із нирковою пухлиною на стадії T1 після резекції нирки не відрізняється від виживаності після радикальної нефректомії. У зв'язку з цим, резекція нирки рекомендується як основний метод хірургічного лікування пацієнтів на стадії T1 [119, 138, 144].

На сучасному етапі доказова база вказує на те, що нефрон-зберігаюча хірургія повинна виконуватись при локалізованих формах нирково-цнлюлярного раку тоді, коли це технічно можливо [126, 176].

Однією з головних переваг нефронзберігаючої хірургії є зниження ризику розвитку ниркової недостатності. Це має прямий вплив на зменшення виникнення серцево-судинних та метаболічних захворювань у пацієнтів. За даними досліджень [47, 196], це знижує загальну смертність і покращує довгострокову функцію нирок у порівнянні з радикальною нефректомією.

Вперше резекція нирки була проведена Спенсером Веллсом в 1884 році з приводу фіброаденоми перинефрального простору, коли випадково третину нирки видалили разом з утворенням [81, 82]. Через 3 роки була виконана перша у світі цілеспрямована резекція нирки з приводу ренальної ангіосаркоми [81, 82, 140].

Активне застосування резекції нирки як альтернативи радикальній нефректомії розпочалося після публікації результатів кількох досліджень. Одним з ключових досліджень була публікація Van Poppel та колег у 2011 році, яка відзначила важливість цієї процедури [189]. Дослідження виявило відсутність статистично значущих відмінностей у загальній та онкологічній виживаності, між пацієнтами, яким було проведено нефрон-зберігаючу операцію на стадіях T1-2, і тими, що були проліковані радикальною нефректомією [100, 104]. Аналогічні результати спостерігалися і для ниркових утворень розміром до 7 см на стадії T3a з ураженням жирової клітковини синусу або перинефрію [118].

Щодо зв'язку хірургічного лікування зі зміною функції нирки у пацієнтів, дослідники вказують на те, що зниження швидкості клубочкової фільтрації були більш вираженим у пацієнтів які перенесли радикальну нефректомію у порівнянні

з резекцією, при відсутності статистичної різниці між групами за загальною та онкологічною виживаністю при лікуванні пухлин нирки більше 7 см [104].

На основі п'ятнадцяти ретроспективних досліджень, які включали 5056 випадків дослідники вказують, що при хірургічному лікуванні пухлин нирки стадії T2 та вище, зниження ШКФ після часткової нефректомії було менше, ніж після радикальної нефректомії, післяопераційна загальна виживаність при частковій нефректомії був вищим, ніж при радикальній нефректомії, але в той же час рівень післяопераційних ускладнень при частковій нефректомії був вищим [84].

Основною метою резекції нирки повинно залишатися досягнення онкологічної радикальності, співставимої з радикальною нефректомією, при одночасному збереженні функціональної здатності нирок [119]. Передопераційна функція нирок, час теплої ішемії та об'єм збереженої паренхіми визначені як основні прогностичні фактори к [89, 111].

Лапароскопічна резекція виконується через трансперитонеальний доступ, що є певною перевагою в зв'язку з легкістю доступу, великим доступним робочим простором, що є результатом пневмоперитонеуму, і більш легко розпізнаваними анатомічними орієнтирами, які важко оцінити за допомогою ретроперитонеального доступу [27, 170]. Хірургічна техніка, яка виконується як при лапароскопічноу так і при ретроперитонеоскопічному доступі, зазвичай базується на багатьох характеристиках пухлини та пацієнта, включаючи розташування пухлини, її мультифокальність, зв'язок із судинними структурами, співвідношення ниркових мисок і чашечок, попередні операції на нирках або черевній порожнині та супутні захворювання пацієнта.

Зокрема, резекція нирки, як вважає Ljungberg B. та співав. є рекомендованим хірургічним підходом для лікування пухлин нирки стадії T1 [119]. Її головна мета, на думку клініцистів, зберегти нефрони, зменшити ризик тривалої ниркової дисфункції, потенційно покращуючи показники виживання, без шкоди для онкологічних результатів порівняно з радикальною нефректомією [24, 31].

Раніше резекція нирки проводилась традиційно, за допомогою відкритого доступу. Проте, на ця процедура зазнала значної еволюції і тепер переважають малоінвазивні методи. Зокрема, лапароскопічна резекція нирки отримала визнання завдяки здатності краще зберігати функцію нирок [75, 200]. В той же час, ця процедура може бути пов'язана з різноманітним спектром післяопераційних ускладнень, включаючи судинні ускладнення, порушення ультрафільтрації нирок та пошкодження навколишніх структур. При цьому втручанні кровотеча виникає внаслідок неадекватного судинного контролю, пропуску сегментарної судини під час селективного чи суперселективного затискання або неправильного забезпечення гемостазу після видалення пухлини, що трапляється приблизно у 1,6–8,6% пацієнтів [178]. Що стосується пошкодження навколишніх структур, під час даної процедури є ризик множинного пошкодження прилеглих органів, включаючи пошкодження кишківника (0,3–0,5%), плеври (0,6–12,9%), селезінки (0,5–4,3%), пошкодження гепатобіліарного тракту (0,1–1,4%), підшлункової залози (0,2–2,1%) та ураження лімфатичної системи [26, 39].

Тому, на думку авторів, лапароскопічна резекція є ефективним хірургічним підходом для невеликої ниркової пухлини, і в цілій серії досліджень у передових центрах було відзначено прийнятні онкологічні результати та швидкий час відновлення [97, 187]. Однак, технічна складність лапароскопічної резекції нирки призводить до збільшення періопераційних ускладнень порівняно з тими, що спостерігаються при стандартній відкритій резекції. MacDonald C. та співав. [125] повідомили про результати лікування 1800 пацієнтів, які пройшли резекцію нирки. Автори виявили, що пацієнти після лапароскопічної резекції мали в 2,14 рази вищий ризик розвитку післяопераційних ускладнень, ніж ті, яким була проведена відкрита резекція нирки. Виявилось, що підвищення частоти ускладнень пов'язане з обмеженою двовимірною маневреністю лапароскопічних інструментів, що призвело до складного інтракорпорального зшивання.

В той же час, кілька хірургічних серій підкреслюють успішність лапароскопічного доступу при резекції нирки, на відміну від відкритого [77, 114, 130].

Останній час, завдяки покращеній оптиці та новітнім технологіям вдалося вирішити більшість проблем, які є насущними при лапароскопічній резекції нирки. Онкологічні показання для малоінвазивної резекції нирки такі ж, як і для відкритої.

Сегментарна ішемія нирки. Впровадження резекції нирки потребує необхідності контролю кровотечі під час операції. Традиційний метод передбачає перетискання ниркової артерії при резекції. Однак це може призвести до ішемічно-реперфузійного ураження нефронів, що має важливе значення для післяопераційної гострої ниркової недостатності на ранній післяопераційній фазі відновлення або для тривалої хронічної ниркової недостатності [181, 202].

Альтернативним методом боротьби з нирковою кровотечею є сегментарна ішемія, яка передбачає розсічення та перетискання ниркової артерії, яка безпосередньо постачає сама пухлина або сегмент нирки, що містить пухлину. Хоча нормальний кровообіг в решті паренхіми зберігається, сегментарне перетискання ниркової артерії не викликають значних порушень функції нирок [69, 110]. Альтернативним варіантом операції, коли вдається уникнути ішемії паренхіми, є метод «off clamp», який не передбачає перетискання ниркової артерії. Це призводить до набагато меншого відхилення eGFR, ніж тотальна теплова ішемія нирки [186]. Основною проблемою перетискання сегментарної ниркової артерії при резекції нирки, є необхідність наявності та технічної можливості інтраопераційного доступу до сегментарної гілки ниркової артерії, що залежить від індивідуальних анатомічних особливостей.

Питання, яке викликає особливий інтерес під час процедури резекції, полягає в тому, чи слід проводити перетискання ниркової судинної ніжки. З одного боку, перетискання ниркових воріт під час резекції традиційно виконується з метою мінімізації крововтрати та забезпечення безкровної дисекції, що, як вважають дослідники, може покращити візуалізацію [9, 51]. З іншого боку,

було припущено, що ішемія нирок може порушувати функцію нирок як в найближчому, так і у віддаленому періоді спостереження. Найбільш переконливі докази були представлені Ishiyama Y. et al. [89], які в обсерваційному дослідженні з багатофакторним аналізом виявили, що більший час теплової ішемії пов'язаний як з гострою, так і з хронічною нирковою недостатністю, тобто «кожна хвилина затискання має значення».

Мета-аналіз 6 порівняльних досліджень виявив, що у пацієнтів, які перенесли резекцію нирки без ішемії, менше знижувалась швидкість клубочкової фільтрації, порівняно з пацієнтами, яким проводили резекцію із тепловою ішемією [12]. В інших 7 порівняльних дослідженнях, виявлено кращу функцію нирок у пацієнтів, які перенесли резекцію без затискача «off-clamp». У той час, як в інших 3 дослідженнях не вдалося виявити статистично значущої різниці щодо резекції без затискача та з затискачем. Усі ці дослідження були невеликими (загалом 20, 34 та 21 пацієнт відповідно) [174].

Незважаючи на те, що результати мета-аналізів свідчать про те, що резекція нирки без затискача пов'язана з кращим результатом для нирок у порівнянні з резекцією із затискачем, Ishiyama Y. et al. [89] дійшли висновку, що «кожна зростаюча хвилина теплової ішемії створює додатковий ризик безпосередніх та віддалених несприятливих ниркових наслідків», Wang Z. et al. [194] виявили, що переваги процедури резекції без затискача зникають при скороченні часу теплової ішемії до 30 хв. або менше. Слід зазначити, що відчизняні дослідники також отримали результати, що свідчать про негативний вплив ішемії нирки на роздільну функцію нирок [1].

Інші стратегії мінімізації ниркової ішемії включають селективне артеріальне перетискання [141], з перетисканням ниркової артерії, а не ниркової вени, яке, як припускають, забезпечує обмежену оксигенацію через венозний зворотний потік [213], а також використання холодової ішемії.

При плануванні будь якого методу ішемії при проведенні резекції нирки, необхідним являється детальний аналіз зображень МСКТ, та 3D-моделювання, що дозволяє повноцінно візуалізувати судинну анатомію нирки та визначити

«таргетну» артерію для створення ішемії [Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,Ошибка! Источник ссылки не найден.,216].

Хоча мінімізація теплової ішемії є бажаною метою, в ряді робіт було описано можливість холодової ішемії, при резекції нирки. Rogers CG. та співав. повідомили про свій досвід інтракорпорального охолодження ниркової паренхіми та методику видалення пухлини при лапароскопічній резекції. Використовуючи як трансперитонеальний, так і ретроперитонеальний підходи, дослідники показали, що інтракорпоральна перинефральна інстиляція, промивання льодом фізіологічного розчину призвела до значного охолодження нирок без зниження внутрішньої температури тіла більше 0,5 °C [160]. Середній час холодової ішемії був прийнятним і становив 19,6 хвилин, і, незважаючи на відсутність порівняння передопераційної та післяопераційної швидкості клубочкової фільтрації, ця техніка гіпотетично могла сприяти збереженню функції нирок. Додаткові проспективні дані стосовно цієї методики потребують подальшого вивчення, але цей варіант є альтернативним у складних випадках, коли для видалення пухлини передбачається делікатніша робота або більший час затискання.

Xu W. та співав. [204] запропонували щадну техніку з інтракорпоральною підготовкою для видалення пухлини та ренорафії. Багато хірургів використовують цей метод, і він передбачає попереднє накладення всіх необхідних швів і затискачів, а також метод «ковзної кліпси» для відновлення дефекту нирки. Зокрема, шви закріплюються на черевній стінці для легкого доступу після видалення пухлини, а затискачі типу «бульдог» попередньо розміщуються біля воріт. Автори виявили зниження часу теплової ішемії та операційного часу лапароскопічного втручання [204].

В роботах Kaszmarek BF. Та співав. Були докладені зусилля для мінімізації або усунення ішемії нирки під час лапароскопічної резекції нирки, причому найбільш радикальним підходом є резекція без затискача [93]. За аналізу результатів цього дослідження, було продемонстровано, що резекція нирки без затискача може допомогти зберегти післяопераційну функцію нирок, хоча й з

дещо вищою розрахунковою крововтратою [93]. В той же час, нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження, у якому порівнювали RAPN (robotassisted partial nephrectomy) on-clamp та off-clamp у пацієнтів із нормальною базовою функцією нирок і двома нирками, не виявило суттєвих відмінностей між двома стратегіями нефректомії із застосуванням теплової ішемії [13].

В інших великих міжнародних дослідженнях було показано, що перетискання головної ниркової артерії залишається пріоритетною технікою при RAPN (robotassisted partial nephrectomy), навіть у випадках хронічної хвороби нирок або єдиної нирки [116]. Тобто наразі пошук альтернативних методів скорочення часу теплової ішемії без збільшення ризику кровотечі та переливання крові є важливим питанням клінічної онкології, нефрології та хірургії.

Одним із рішень було запровадження техніки раннього розтискання під час лапароскопічної резекції. Дана методика стала привабливим варіантом для мінімізації теплової ішемії та зменшення ризику гострої та хронічної ниркової недостатності [71].

В той же час, існує кілька відкритих та невіршених питань. Оптимальна тривалість теплової ішемії під час резекції нирки залишається предметом постійних дискусій [132, 212]. Зокрема, в дослідженні Attawettayanon W. та співав. було вивчено взаємозв'язок між часом теплої ішемії та функцією нирок у пацієнтів з єдиною ниркою, які перенесли резекцію нирки. Було встановлено, що подовжений час теплової ішемії асоціюється з підвищеним ризиком гострої ниркової недостатності та розвитком хронічної хвороби нирок IV стадії з відповідним співвідношенням шансів 1,05 і 1,06 на кожну 1 хв ішемії [18]. На сьогоднішній день питання безпечної тривалості ішемії нирки є дискусійним, але будь-яке зменшення ішемії, ймовірно, дасть позитивні результати.

Тобто, на сучасному етапі резекція нирки є золотим стандартом у лікуванні локалізованих ниркових пухлин (cT1-2) [35, 119]. Вона не тільки дає еквівалентні онкологічні результати порівняно з радикальною нефректомією, але також надає додаткову перевагу збереження функції нирок, що дає перевагу у загальному виживанні пацієнтів [15]. Для мінімізації крововтрати, сприяння комплексному

видаленню пухлини та гарантування ретельного закриття дефекту нирки важливим фактором є тривалість ниркової ішемії, що забезпечується затисненням ниркової артерії. Визначення оптимального порогу для часу теплової ішемії, вище якого настає невідворотне пошкодження паренхіми, набуває критичного значення [25, 181].

Відповідь сигнальних систем на ішемію.

Нами призначена особлива увага факторам які є наслідками ішемії нирки на мікроскопічному та молекулярному рівні. Найцікавішими виявились біохімічні компоненти відповіді на ішемію органів: HIF-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1), VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor), та eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase) відіграють ключову роль у регуляції ангіогенезу, судинної функції та відповіді на гіпоксію. Їхній взаємозв'язок є важливим у підтримці гомеостазу тканин і відповіді на зміни в мікросередовищі.

HIF-1 є транскрипційним фактором, який активується в умовах низького рівня кисню. Він регулює експресію багатьох генів, зокрема, тих, що відповідають за ангіогенез, метаболізм, і обмін заліза. HIF-1 складається з двох субодиниць: HIF-1 α , стабільність якої регулюється рівнем кисню, та HIF-1 β , яка постійно присутня у клітині.

Однією з критичних цілей HIF-1 є VEGF, молекула, що стимулює ангіогенез. HIF-1 сприяє експресії VEGF у гіпоксичних умовах, що, в свою чергу, взаємодіє з VEGFR на поверхні ендотеліальних клітин. Активація VEGFR ініціює каскад сигнальних подій, які сприяють проліферації, міграції та диференціюванню ендотеліальних клітин, що є важливим для формування нових кровоносних судин.

eNOS є ферментом, який каталізує викид оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах. NO відіграє важливу роль у регуляції васкулярного тонуусу, запобігаючи адгезії тромбоцитів та лейкоцитів до стінки судини, а також у ангіогенезі. Активація VEGFR може стимулювати активність eNOS через фосфорилування, внаслідок чого збільшується виробництво NO. Таким чином,

активація eNOS через шлях VEGFR є важливою для сприяння васкулярній дилатації, неоангіогенезу та поліпшенню кровопостачання тканин.

У відповідь на гіпоксію, HIF-1 сприяє експресії VEGF, який активує VEGFR, ведучи до активації eNOS та виробництва NO. Цей механізм забезпечує адаптацію тканин до гіпоксичних умов через стимуляцію ангіогенезу та покращення кровопостачання. Отже, HIF-1, VEGFR та eNOS взаємопов'язані у складному регуляторному механізмі, що забезпечує адекватну судинну відповідь на зміни кисневого статусу в тканинах [101,106,115,142,201,211].

У підсумку слід зазначити, що на сьогоднішній день лапароскопічна резекція є методом вибору для нефронзберігаючої хірургії, як з використанням трансперитонеального, так і ретроперитонеального доступів. В той же час, для широкого впровадження мініінвазивної хірургії щодо резекції нирки необхідні додатковий досвід і дослідження. Наразі немає чітких рекомендацій щодо вибору оптимального методу ішемії для зниження рівня періопераційних ускладнень та підвищення ефективності лікування пацієнтів з пухлинами нирки.

1.3. Роль флюорисцентної візуалізації при проведенні лапароскопічної резекції нирки.

Незважаючи на переваги резекції нирки, дана маніпуляція пов'язана з невід'ємними проблемами, зокрема підвищеним ризиком неповної резекції пухлини, що може вплинути на безпосередні та віддалені результати [164]. Для вирішення цих проблем було запропоновано застосувати технологію флуоресценції в ближньому інфрачервоному полі (NIRF, near-infrared fluorescence), з внутрішньовенним введенням індоціаніну зеленого (indocyanine green, ICG) [173].

Однією з ключових умов успішності як відкритих, так і лапароскопічних резекцій є тимчасове припинення кровообігу в нирці. Це сприяє кращій візуальній оцінці меж пухлинного розростання, полегшує доступ до порожнистої системи та ушивання паренхіми в ділянці ложа резектованої пухлини, мінімізуючи при цьому

втрату крові та забезпечуючи ефективність гемостазу. Проте, знекровлення та подальше відновлення кровопостачання можуть спричинити активацію ішемічних та реперфузійних механізмів, які потенційно призвести до порушення структури та функції нефронів, інтенсивність яких залежить від тривалості теплової ішемії [155].

Порушення кровообігу нирки призводить до значних змін у мікроциркуляції, тканинному диханні та утворенні склеротичних процесів в паренхімі [1].

Тимчасове часткового блокування кровообігу нирки на відміну від повного надає можливість зменшення впливу теплової ішемії на функцію нирки, проте зобумовлює безпечне і якісне видалення пухлини. Використання візуального контролю за допомогою індоціаніна зеленого (ІЦЗ) під час операції дозволяє визначити обсяг паренхіми, що потрапляє в зону ішемії, поліпшуючи, таким чином визначення меж резекції при використанні часткової ішемії [110, 192].

Наявність додаткових ниркових артерій або ранній поділ головної ниркової артерії значно спрощує проведення сегментарної ішемії. Більш глибокий рівень розгалуження ниркової артерії перетворює процес реалізації сегментарної ішемії в досить складний етап хірургічного втручання. У таких випадках необхідно використовувати методи, які покращують процес ідентифікації та точні відокремлення сегментарної гілки ниркової артерії. Серед таких методів важливо відзначити дводжерельну комп'ютерну томографічну ангіографію, яку можна використовувати під час лапароскопічної хірургії [166].

Флуоресцентна візуалізація в інфрачервоному спектрі є одним із перспективних методів, який допомагає ефективно оцінити нирковий кровообіг під час операції. Цей метод у поєднанні з лапароскопічною технікою дозволяє контролювати нирковий кровообіг у режимі реального часу та зону ішемії під час перетискання ниркової артерії та її гілок, спрощуючи виконання резекції нирки [110]. Поки що було накопичено досить мало досвіду застосування індоціаніну зеленого під час процедури резекції, і він потребує подальшої оцінки, розвитку та вдосконалення.

Індоціанін зелений (ICG) є водорозчинною молекулою, що зв'язується з альбуміном плазми, випромінює світло в ближньому інфрачервоному спектрі, дозволяючи візуалізувати судинну систему нирки та пухлини нирок [64]. Окрім того, індоціанін зелений виявляє спорідненість до трансмембранних білків, які експресуються в проксимальних і дистальних ниркових каналцях, що робить пухлини нирок менш інтенсивно флуоресцуючими [23, 191, 207]. З 2011 року технологія NIRF (near-infrared fluorescence) широко застосовується в мініінвазивній хірургії, що дозволило хірургам плавно переходити між стандартним білим світлом і ближнім інфрачервоним освітленням на одному дисплеї консолі [36]. Індоціанін зелений відіграє багатогранну роль у нирковій хірургії, сприяючи не лише верифікації меж ішемізованих ділянок нирки, але й оцінці динаміки реперфузії після оперативного втручання та впродовж процедури ренографії наприкінці операції [32, 121].

Klaassen Z. та співав. відзначили обмеження у використанні індоціану зеленого, де перемикання між білим світлом і флуоресцентним зображенням у ближньому інфрачервоному діапазоні призводило до темного поля відносно освітленої зеленим нирки, що, можливо, збільшувало ризик ятрогенного пошкодження навколишніх структур [103]. Окрім того, зелений колір барвника може спричинити проблеми з чіткістю краю під час масового видалення. В мета-аналізі Aoun F., що охоплює сім досліджень (185 випадків з індоціаном зеленим) та 296 випадків без введення індоціану, не було виявлено суттєвої різниці щодо основних періопераційних ускладнень, пов'язаних із пошкодженням органів, між двома групами (BP = 0,77, 95% ДІ = 0,32–1,82, p=0,55) [17].

Наразі варто підкреслити, що технологія навколоінфрачервоної флуоресценції (NIRF near-infrared fluorescence), на думку Vessia A. та співав., є перспективним методом усунення ішемії нирки під час лапароскопічної резекції нирки, з метою уникнення потенційних ускладнень, пов'язаних із технікою «оф-кламп» [191]. Методика передбачає використання візуалізації з індоціаніном зеленим в ближньому інфрачервоному спектрі для полегшення суперселективного перетискання артерій за принципом «нульової ішемії». За

даними цих авторів, у пацієнтів, які пройшли лапароскопічну нефректомію з внутрішньовенним введенням ICG з селективним перетисканням, було встановлено значно вищий рівень швидкості клубочкової фільтрації, порівняно з пацієнтами без застосування індоціанового зеленого, що сприяло ефективному кровопостачанню здорової ниркової паренхіми та мінімізувало її пошкодження [191]. Надалі, у зведеному аналізі, представленому Vessia та ін., окрім спостережуваного зниження тривалості теплової ішемії, за застосування флюоресценції з індоціаном зеленим, було продемонструвало вищі значення швидкості клубочкової фільтрації під час короткострокового післяопераційного спостереження (1–3 місяці) (WMD: 9,26 мл/ min; 95% ДІ: 6,46, 12,06; $p < 0,001$), незважаючи на невірогідну різницю післяопераційної ШКФ при виписці [191].

Отже, згідно думки ряду дослідників, використання індоціанового зеленого вочевидь може призвести до кращих короткострокових функціональних результатів [73]. Також, як зазначають автори, під час малоінвазивної резекції, існує можливість застосування різних інструментів для точної ідентифікації локалізації та розмірів пухлини нирки, спрямованих на забезпечення зниження теплової ішемії та покращеного збереження здорової паренхіми. В більш ранішніх дослідженнях рекомендувалося використання інтраопераційного ультразвуку, особливо у випадках утворень більшої складності [73].

Що стосується профілактики ускладнень, то візуалізація з індоціаніном зеленим в ближньому інфрачервоному полі була прийнята як практичний інструмент у відкритих і лапароскопічних резекціях нирки для ідентифікації анатомічних структур, допомоги у верифікації деваскуляризації, визначення меж резекції та покращення планування хірургічного втручання [148].

Подальшим важливим аспектом є вивчення передумов, які сприяють кращому збереженню функції нирок та, відповідно, швидкості клубочкової фільтрації за застосування індоціану зеленого під час лапароскопічної резекції. На думку Diana P. та співав., скорочений час теплової ішемії досягається завдяки суперселективному затисканню, оскільки флюоресценція дозволяє точно визначити тип артеріального кровопостачання пухлини [52]. Simone G. та співав.

вважають, що індоціанін зелений забезпечує покращення ідентифікації щодо розташування, розмірів та країв пухлини завдяки відмінним характеристикам флуоресценції між утвором і нормальною паренхімою, і це дозволяє безперервно визначати ураження впродовж усієї процедури [175]. Ці ж групи авторів стверджують, що візуалізація з ICG надає можливість прямої оцінки ішемічного ефекту на навколишню паренхіму після ренорафії, що є ще одним фактором, який впливає на післяопераційний рівень швидкості клубочкової фільтрації, і цю оцінку можна здійснити за допомогою звичайної внутрішньовенної ін'єкції барвника для підтвердження відсутності ішемічного ураження здорової паренхіми [52, 175].

За допомогою ICG покращується візуалізація країв пухлини, особливо за неправильного контуру, що впливає на ефективність хірургічного лікування, як вказується в мета-аналізі Yang, Y.-K. та співав. [212]. Окрім того, згідно з Simone et al. [175], наявність варіабельного хірургічного краю корелює з рецидивами. Також рецидиви пов'язані з такими факторами, як гістологічна характеристика пухлини, стадія захворювання та ступінь ниркової недостатності. Тобто візуалізація з індоціаніном зеленим в ближньому інфрачервоному спектрі довела свою цінність у визначенні локалізації пухлини та васкуляризації [52].

Додатково, De Backer P. та співав. представили інструмент тривимірного планування, який полегшує селективне перетискання ниркової артерії та показує високий рівень точності в анатомії нирки [48]. Однак, не зважаючи на нижчі показники пошкодження та хірургічного ушкодження нирки, пов'язаних з цією моделлю візуалізації, значні переваги щодо онкологічних або функціональних результатів ще не визначені. Автори зводяться до думки, що у режимі флуоресценції в ближньому інфрачервоному діапазоні ниркова пухлина має чіткий відтінок кольору, порівняно зі здоровою паренхімою. А основною метою консервативної хірургії є максимізація збереження здорової тканини при повному видаленні пухлини, уникаючи будь-якої залишкової тканини пухлини на краях резекції. В той же час, мета-аналіз De Backer P. та співав. вказує на однакову кількість позитивних хірургічних результатів при стандартній лапароскопічній

резекції та резекції з візуалізацією індоціаном зеленим [48]. Це підкреслює необхідність подальшого вдосконалення цієї методики для досягнення більшої онкологічної точності при енуклеації пухлини.

На думку Ferroni M.C. та співав., незважаючи на теоретичні переваги резекції нирки з ICG візуалізацією, такі як надання додаткової інформації щодо перфузії тканин для точного затискання та окреслення ниркової паренхіми для ретельного розтину [59], дана методика не надає додаткової переваг щодо мінімізації інтраопераційної кровотечі під час резекції. Автори зазначають, що наразі бракує достатніх даних для оцінки користі індоціанового зеленого у профілактиці подальшої ниркової артеріовенозної фістули та інших судинних ускладнень. Подібним чином аналіз Kundu, S.D та співав. не виявив суттєвої різниці в частоті потреби в процедурах ультрафільтрації між двома когортами резекції нирки – з ICG візуалізацією та без неї (BP = 2,85, 95% ДІ = 0,12–63,83, p = 0,52). За даними цих авторів, частота ультрафільтрації після резекції з флуорисцентною візуалізацією є відносно низькою, становить менше 5%, що відповідає наявній літературі [107], порівняно з 2–6% після відкритих і лапароскопічних процедур [23]. В той же час, розмір пухлини, крововтрата та час ішемії суттєво пов'язані з розвитком в подальшому хронічної хвороби нирок [107]. Хоча, в цій же роботі було показано значну перевагу в скороченні часу теплової ішемії та часу оперативного втручання на користь групи з візуалізацією індоціаном зеленим, що в подальшому впливає на потребу в ультрафільтрації.

Систематичний огляд Giulioni C. та співав. і пов'язані з ним мета-аналізи [72] показали перевагу використання ICG у ближньому інфрачервоному спектрі під час резекції нирки. Автори вказують на скорочення часу теплової ішемії та більш високий рівень клубочкової фільтрації, порівняно з резекцією, виконаною без візуалізації в інфрачервоному світлі. Тим не менш, не спостерігалось статистично значущої відмінності між двома групами щодо тривалості операції, рівня інтраопераційної крововтрати, частоти післяопераційних ускладнень, тривалості стаціонарного лікування. Окрім того, частота рецидиву нирково-

целюлярної карциноми, згідно даних Giulioni С. та співав., виявилася подібною, незалежно від застосування візуалізації в інфрачервоному світлі [72].

Завдяки розвитку сучасних технологій та пошуку вирішення актуальних питань, флуорисцентні методи дослідження, в тому числі і нирок, використовуються в експериментальних дослідженнях, що сприяє ефективній оцінці стану кровообігу, накопичувальній та видільній функції внутрішніх органів [2,23,162]. Однак подібні дослідження мають обмежений характер, що викликає інтерес до продовження застосування новаторських підходів в експериментальній науці.

Оскільки методи лікування пухлин нирок продовжують еволюціонувати, оцінка результатів хірургічного втручання набуває першорядної важливості. Критерії TRIFESTA служать важливим критерієм для оцінки ефективності методів часткової нефректомії. Ці критерії визначають три ключові аспекти: повне видалення пухлини, мінімальний час теплової ішемії (менше 25 хвилин) і відсутність періоперативних ускладнень [86]. Прагнення виконати ці критерії підкреслює необхідність проведення безпечних та ефективних хірургічних втручань.

Необхідність зменшення ішемічного ушкодження ниркової паренхіми під час резекції нирок спричинила розвиток інноваційних стратегій. Технічні труднощі та тривалість ішемічних процесів можуть значно погіршити функцію нирок, що спонукало до розвитку технік з «зеро-», чи нульовою ішемією [65, 70]. Серед цих інновацій виокремлюється сегментарна ішемія, що стала перспективним напрямком, завдяки інтеграції сучасних методів інтраопераційної навігації з використанням індоціаніна зеленого [192]. Цей динамічний підхід спрямований на обмеження ішемічного впливу та підвищення хірургічної точності.

Таким чином, нами було проведено комплексний аналіз різноманітних досліджень, які в сукупності надали вагомі докази, що підтверджують ефективність інтраопераційного використання індоціану зеленого під час резекції нирки. Більшість проаналізованих робіт підтверджують доцільність застосування

ICG візуалізації в ближньому інфрачервоному спектрі перед резекцією пухлини в контексті скорочення часу теплової ішемії та післяопераційної швидкості клубочкової фільтрації. Згідно даних літературних джерел, ця методика може максимізувати збереження здорової ниркової паренхіми при мінімізації гіпоксичного пошкодження. Отже, клінічні сценарії, за яких нефронзберігаюча хірургія є обов'язковою, наприклад, у випадках єдиної нирки, множинних ниркових новоутвореннях або хронічної ниркової недостатності, також включають рекомендації щодо використання індоціану зеленого.

На цьому тлі, онкологічна радикальність, згідно думки клініцистів, залишається незмінною, що підтверджується частотою рецидивів пухлини. [183]. Подібним чином було виявлено, що періопераційні результати, включаючи інтраопераційну крововтрату, післяопераційні ускладнення та післяопераційне перебування в стаціонарі, не залежать від використання ICG. Таким чином, включення в клінічний протокол візуалізації з індоціаном зеленим в ближньому інфрачервоному світлі не обов'язково гарантує кращий профіль безпеки.

У підсумку можна зазначити, що мета органозберігаючих операцій полягає не лише у видаленні пухлини, а й у збереженні максимально можливого обсягу функціонуючої паренхіми нирки. Це значно відрізняє їх від радикальної нефректомії та зменшує ризик розвитку хронічної ниркової недостатності, яка частіше зустрічається після радикальних втручань [84]

Існуючі публікації стосовно використання часткової ішемії при резекції нирки оцінюють відновлення функційної здатності нирки [56, 84, 155]. Проте термін виникнення в ній компенсаторно-приспосовних змін та динаміка їх перебігу на сьогодні недостатньо з'ясовані, що надає актуальності даному дослідженню.

На нашу думку, у периопераційному періоді даний метод може допомогти в більш точному окресленні непухлинних країв. Однак це не обов'язково призводить до покращення онкологічних результатів, а також не зменшує крововтрату чи періопераційні ускладнення. Тим не менш, з функціональної точки зору, ICG візуалізація значно сприяє досягненню кращого функціонального стану

нирок завдяки кращому рівню кліренсу креатиніну. Це функціональне покращення є особливо цінним під час складних операцій, які вимагають максимального збереження нирок.

Точність лапароскопічної резекції нирок та зменшення травми ниркового паренхіми сприяють збереженню функції нирок. Це стверджують також Antonelli et al., що перетискання сегментарної ниркової артерії за допомогою ICG-навігації дозволяє точну та обмежену ішемію, що сприяє покращенню збереження функції нирок [14], що підкреслює еволюційну роль інтраопераційної навігації у вдосконаленні хірургічних технік та оптимізації результатів.

Отже, ці результати загалом підкреслюють важливі фактори, які лікарі повинні враховувати при виборі між лапароскопічною та відкритою резекцією нирок. Хоча лапароскопічна резекція має переваги у збереженні функції нирок та мінімізації спаду eGFR, разом із зменшенням травми черевної порожнини, він також може мати потенційні недоліки, такі як збільшена кровотрата та подовжений час операції. Впровадження вдосконалених технік, інтраопераційної навігації та подальшого вивчення управління ішемією може потенційно вирішити ці проблеми.

Висновок за розділом

Дана проблема потребує подальшого дослідження. По-перше, більшість вивчених робіт мають ретроспективний характер. По-друге, існує значна неоднорідність підходу до перетискання ниркової артерії в усіх дослідженнях. Дійсно, в деяких дослідженнях використовується техніка без затискачів, в той час як інші оцінюють суперселективне затискання, а в третіх використовувалось перетискання головної ниркової артерії. По-третє, слід зазначити, що в більшості робіт не проводилось значуще порівняння складності ниркових новоутворень між двома групами.

Немає достатніх доказів того, що оперативне втручання з візуалізацією за допомогою індоціану зеленого може ефективно мінімізувати рецидив. Отже, терапевтичний онкологічний потенціал даного методу залишається

невизначеним. Враховуючи також обмежену кількість поточних публікацій у цій галузі, необхідні подальші дослідження для більш детального вивчення цих особливостей.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Для аналізу значущості інтраопераційної сегментарної ішемії нирки з флуорисцентною візуалізацією використовувався комплексний методологічний підхід, що об'єднував проспективні, ретроспективні та експериментальні методи. Цей комплекс включав в себе послідовні етапи дослідження, де кожен з методів вивчення розглядався окремо, але водночас взаємодіяв з іншими, створюючи взаємний контекст і вдосконалюючи результати дослідження.

I – етап: Експеримент на тваринах.

II – етап: Визначення впливу методу теплової нирки на функціональні показники при лапароскопічній резекції нирки. Проспективне дослідження 100 пацієнтів із діагнозом новоутворення нирки, що було підтверджено результатами комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням, яким проведена лапароскопічна резекція нирки.

III – етап: метод теплової ішемії нирки на функціональні показники при нирки. Ретроспективне дослідження включало дані 366 пацієнтів із пухлинами нирок, які пройшли відкриту резекцію нирки протягом періоду з 2013 по 2019 рік. Порівняння функціональних показників між проспективною та ретроспективною групами. Для 89 пацієнтів з проспективної групи було підібрано однорідну групу з ретроспективного дослідження в яку включалось 89 пацієнтів, та проведено аналіз за балами схильності.

IV – етап: розробка практичних рекомендацій з метою покращення ефективності хірургічного лікування пухлин нирок за рахунок використання часткової ішемії нирки і флуоресцентної інтраопераційної візуалізації та їх роль в покращенні функціональних показників ниркової функції при лапароскопічній резекції нирки.

Структура та обсяг застосованих методів наведено в табл.2.1.

Таблиця 2.1

Загальний дизайн дослідження

I етап – Експериментальне дослідження			
Використання індоціаніну зеленого для моделювання різних видів ішемії нирки та визначення гістологічних, імуногістохімічних змін у нирках 20 щурів			
Ішемія з перетисненням сегментарної вени та артерії 10 щурів		Повна ішемія нирки шляхом перетиснення всієї судинної ніжки (вена, артерія) 10 щурів	
5 щурів (7 днів)	5 щурів (30 днів)	5 щурів (7 днів)	5 щурів (30 днів)
II етап – Проспективне клініко-лабораторне дослідження (2018-2023 рр.)			
Аналіз значимості вибору ішемії нирки при лапароскопічній резекції нирки 101 пацієнтів			
Тотальна ішемія шляхом затиснення головної ниркової артерії – 39 пацієнтів (39 %)	Сегментарна ішемія за допомогою затиснення сегментарної ниркової артерії з використанням ICG-навігації – 32 пацієнта (32%)	Сегментарна ішемія за допомогою затиснення сегментарної ниркової артерії без використання ICG-навігації – 18 пацієнтів (18%)	Без ішемії – 12 пацієнтів (11%)
III етап – Ретроспективне клініко-лабораторне дослідження			
Аналіз значимості вибору ішемії нирки при різних видах резекції нирки 178 пацієнтів			
Лапароскопічна резекція нирки з тепловою ішемією: – 89 пацієнтів		Відкрита резекція нирки з тепловою ішемією – 89 пацієнтів з 366, які відбиралися в однорідні групи за балами схильності.	
IV етап – Наукове обґрунтування, розробка, впровадження практичних рекомендацій та оцінка їх ефективності			
Статті у фахових, наукометричних виданнях – 5,		Впровадження у практичну діяльність закладів охорони здоров'я: 4 акта впровадження за 2023-2024 р	

у тому числі 1 входить до бази Web of Science, 3 тез, 1 освітній відеоролик на платформі IRCAD	
--	--

2.2 Клінічне дослідження

Дослідження проводили на базі клініки ТОВ «Ендотехномед», клініки ТОВ «ЕКОДНІПРО», Комунального некомерційного підприємства харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала», віварію, патогістологічної лабораторії Дніпровського державного медичного університету.

Дослідження базується на аналізі результатів обстеження, лікування та динамічного спостереження 467 пацієнтів із діагнозом пухлини нирки, який був підтверджений даними комп'ютерної томографії із внутрішньовенним посиленням, або магнітно-резонансної томографії у віці від 25 до 74 років. Від усіх пацієнтів отримана письмова інформована згода на проведення дослідження, згідно Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України із змінами № 690 від 23.09.2009 р.

Проведення дослідження схвалено комітетом з етики та біоетики Дніпровського державного медичного університету (протокол дослідження № 6 від 04.10.2019 року, №17 від 20.03.2024 р.).

Клінічне дослідження виконувалося в двох напрямках: ретроспективному та проспективному.

З 2018 по 2023 рік було проведено проспективне дослідження, в якому взяли участь 101 пацієнтів, які перенесли ЛРН, розділену на чотири підгрупи в залежності від методики теплової ішемії (Рис 2.1.):

Група 1А - 39 пацієнтів, у яких використовувалася тотальна ішемія. Ця група слугувала базовим показником для порівняння ефективності та безпеки ішемії нирки.

Група 1В - 33 пацієнти, які перенесли сегментарну ішемію нирки з використанням флюорисцентної візуалізації індоціаніном зеленим (ІЗ). Це дозволило візуально контролювати кровообіг у нирці та точно визначати межі ішемічної зони.

Група 1С - 18 пацієнтів, які перенесли сегментарну ішемію без використання ІЗ. Ця група дозволила оцінити ефективність сегментарної ішемії нирки без додаткових візуальних технологій.

Група 1D - 12 пацієнтів, у яких проводилася лапароскопічна резекція нирки без застосування ішемії. Ця група допомагала оцінити вплив ішемії на загальний стан нирок після операції.

Критерії включення до дослідження: наявність діагностованої пухлини нирки, елективні покази до її видалення, технічна можливість проведення лапароскопічної резекції нирки, добровільна згода пацієнта на участь у дослідженні; критеріями виключення були: пухлина єдиної функціонуючої нирки, термінальна ниркова недостатність, наявність конкрементів іпсилатеральної нирки, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Включення у відповідні підгрупи базувалася на анатомічних характеристиках кровообігу нирок, що дозволяли застосовувати сегментарну ішемію.

Для оцінки можливості проведення сегментарної ішемії та вивчення кровообігу в нирках було використано комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням. Цей метод дозволив детально оцінити структуру нирок, ниркових артерій, ступінь ураження та можливі ризики під час операції.

Розподіл пацієнтів по групах за використанням ІЗ був визначений випадковим методом. Такий підхід забезпечує об'єктивність та зменшує вплив вибіркості на результати дослідження.

Попередній аналіз даних показав, що розподіл пацієнтів по групах був збалансованим з огляду на вік, стать та первинні діагнози. Це забезпечує умови для точного порівняння результатів між групами. Особливу увагу буде приділено

аналізу часу операції, об'єму крововтрати, частоті ускладнень, а також довгострокових результатів лікування.

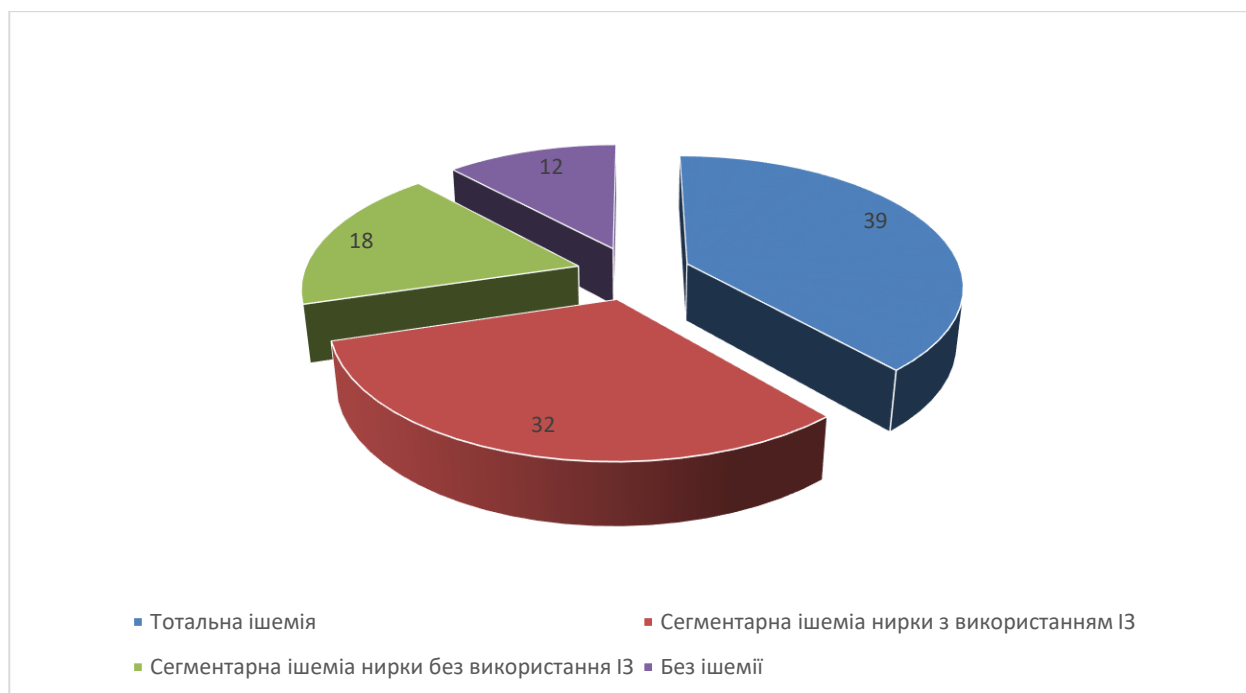


Рис 2.1. Розподіл пацієнтів в групі проспективного дослідження (n=101).

В ретроспективному дослідженні використовували дані 366 пацієнтів із нирковими пухлинами, які перенесли відкриту резекцію нирки від 2013 до 2019 року. Ці втручання виконувалися трьома старшими хірургами в урологічному центрі з високим обсягом втручань, де лапароскопія була недоступною. Для всіх 366 пацієнтів відкрита часткова нефректомія виконувалася у вигляді енуклеорезекції в межах здорових меж через трансабдомінальний доступ із використанням теплової ішемії шляхом затиснення ниркової артерії.

Клінічне дослідження включало аналіз скарг, анамнезу життя та захворювання, сімейного анамнезу, оцінка супутньої патології. Лабораторне обстеження проводилось в обсязі клінічного аналізу крові з тромбоцитами, визначення рівнів креатиніну, білірубину, трансаміназ, загального білку, альбуміну, глюкози, електролітів крові та коагулограму. До складу лабораторного обстеження також входили загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження сечі. Додаткові методи дослідження для встановлення діагнозу включали

електрокардіографію, ультразвукове дослідження з доплерографією. З приводу супутньої патології отримані консультації суміжних спеціалістів.

Враховувались демографічні дані, бали шкали Charlson для визначення супутніх захворювань та бали операційного ризику за класифікацією ASA [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Розмір і місце розташування пухлини визначались за допомогою контрастних комп'ютерних томограм. Передопераційна оцінка швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) обчислювалася за формулою MDRD на основі рівня креатиніну в крові на початковому етапі та на день 4-5 після операції (ПО). Зміна eGFR в відсотках обчислювалася за формулою $[(ПО\ eGFR - \text{початковий } eGFR) / \text{початковий } eGFR]$ [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Характеристики пухлини оцінювалися за допомогою стандартного післяопераційного гістопатологічного обстеження. Були документовані тривалість операції (ТО) та обсяг крововтрати (ОК). Ускладнення категоризувалися за системою класифікації Clavien–Dindo [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

В дослідженні, для точної діагностики, використовувався метод контрастної мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) для встановлення стадії захворювання, класифікації TNM, вивчення анатомії основних та сегментарних артерій нирки та оцінку складності пухлин за шкалою RENAL. Завдяки детальному аналізу цих структур, здійсненому на основі даних з МСКТ, ми змогли значно підвищити точність планування хірургічних втручань, особливо при застосуванні сегментарного затискання артерій при проведенні лапароскопічної резекції нирки [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Проводили гістологічне, при необхідності імуногістохімічне дослідження видаленої пухлини нирки в умовах централізованої лабораторії «CSD Health Care» (ліцензія Міністерства охорони здоров'я України від 25.02.2010 №4, № ліцензії 526963).

Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в клініці «Гарвіс» ТОВ «Ендотехномед» з 2017 по 2020 р, в клініці «Медікал Плаза» ТОВ «ЕКОДНІПРО» з 2020 по 2023 р та в Комунальному некомерційному підприємстві харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала» з 2009 по 2019 р. Лабораторні, гістологічні дослідження виконували на базі сертифікованих в Україні лабораторій “Сінево”, “Інвітро”, “Лабораторії Медичної Академії”, «CSD Health Care» .

Пацієнтам проводили лапароскопічну резекцію нирки та відкриту резекцію нирки.

Лапароскопічна резекція нирки

Після стандартних процедур підготовки операційного поля встановлювався перший «оптичний» троакар 8 мм та накладався пневмоперитонеум 12 мм рт. ст. Після чого ідентифікувалось положення нирки та використовуючи метод триангуляції вводились 2 основних робочих троакарів 5 мм. Поздовжньо розсікалась фасція Тольтді, проводилась мобілізація висхідної, або низхідної частини ободової кишки в залежності від сторони ураження. Розсікалась фасція Героти та жирова капсула, проводилась мобілізація воріт нирки, виділялась поверхня нирки з пухлиною. Для пухлин із внутрішньопаренхіматозним типом росту використовували інтраабдомінальний лінійний ультразвуковий зонд (7 МГц) через нижній порт для визначення розташування пухлини. Після виділення нирки, її судин в ділянці воріт, розтину ниркової капсули на межі пухлини, використовувалося загальноприйняті методи затиснення головної чи сегментарної ниркової артерії затискачем типа «Бульдог», внутрішньовенно вводилось 12.5 мг індоціаніну зеленого, з використанням обладнання IMAGE1 S™ 4K Rubina™ KARL STORZ ідентифікували ішемічну зону разом з пухлиною протягом 2-3 хвилин, яка чітко відрізнялась від неішемізованої частини нирки демаркаційною лінією за рахунок відсутності випромінювання зеленого світла [6424].

Енуклеорезекція проводилася в межах здорової тканини, зберігаючи 1-2 мм межу нормальної паренхіми. Для точної візуалізації хірургічних меж

використовувалися "холодні" ножиці. Контроль внутрішньопаренхіматозних судин здійснювалося за допомогою кліпс (Absolock, Ethicon або Hem-o-lok®). Обвивний шов (полігліколід 3-0), закріплений кліпсами Hem-o-lok®, розміщувався в області ложа пухлини. Другий ряд швів, (полігліколід 0), закривав дефект паренхіми. Після накладання шва на паренхіму в області ложа пухлини артеріальні затискачі знімали. Моніторинг кровообігу у зоні резекції здійснювали за допомогою повторної внутрішньовенної ін'єкції 12,5 мг ІЗ. Висічене утворення розміщувалось в екстракційний контейнер та видалялось через окремий розріз у здухвинній ділянці.

Методика введення індоціаніну зеленого.

Хворий в положенні на здоровому боці. Під час хірургічного втручання, після мобілізації нирки та судинної ніжки нирки, накладався судинний затискач на сегментарну артерію. В цей час проводилось введення розчину індоціаніну зеленого в *v. subitalis*, через заздалегідь встановлений периферичний венозний катеттер. Через 2-3 хвилини спостерігалось зелене свічення тканини нирки в якій зберігалась артеріальна перфузія.

Гістологічні методи дослідження.

Для морфологічного аналізу матеріалу, отриманого під час операцій у пацієнтів з пухлинами нирок, застосовувалася методика фіксації в 10-відсотковому нейтральному забуференому розчині формаліну. Цей процес тривав 10–12 годин і був спрямований на збереження структури клітин та тканин. Важливо зазначити, що використання формаліну з нейтральним рН є ключовим для уникнення пошкодження антигенних детермінант, що могло б перешкодити проведенню подальшого імуногістохімічного аналізу.

Далі, оброблений таким чином матеріал вбудовували у парафін відповідно до стандартних процедур. При підготовці тканинних зрізів використовувався мікротом Microm HM-340 з функцією автоматичного прийому зрізів. Це дозволило нам ефективно готувати серійні зрізи, що забезпечувало точну оцінку однакових ділянок пухлинної тканини під час подальшого імуногістохімічного дослідження.

Зрізи парафінових блоків товщиною від 4 до 6 мікрметрів фарбували за допомогою гематоксиліну та еозину, використовуючи традиційну методику. Потім їх піддавали ретельному мікроскопічному аналізу. Для світлової мікроскопії використовувався світловий мікроскоп Leica DMLS із серією об'єктивів, включаючи $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$, що дозволяло отримати детальні зображення різних ділянок тканини.

2.2. Експеримент на тваринах

Експериментальне дослідження було проведено на 20 білих половозрілих щурах лінії Wistar. Під час роботи з експериментальними тваринами ми дотримувалися принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964 - 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законів України, включно з «Загальними етичними принципами експериментів над тваринами», затвердженими I Національним конгресом по біоетиці (Київ, 2001р.) та згідно з положеннями «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1987).

Матеріал для анатомічного аналізу був зібраний у віварії Дніпровського державного медичного університету. Перед початком дослідження всі щури оцінені за рівнем фізичної активності та станом шкіри, була визначена вага. Під час підготовки та проведення експерименту щури перебували в умовах віварію Дніпровського державного медичного університету, забезпечених оптимальною температурою від 20 до 25 градусів за Цельсієм, вологістю не менше 50%, задовільною вентиляцією та змінним світловим режимом дня та ночі. Щури розміщувались у стандартних пластикових клітках, по не більше п'яти осіб у кожній, із стандартним набором корму.

Моделювання сегментарної ішемії нирки в експериментальних умовах.

З метою візуального контролю ішемії нирки у щурів використовували флуоресцентний препарат індоціанін зелений (ICG) (Вердай, Діагностік Грін ГмбХ, Німеччина, порошок 25 мг у флаконі).

Розрахунок дози препарату проводився за даними попередніх досліджень. Таким чином доза індоціаніна зеленого 0,125 мг/кг маси щура. Препарат розчинявся у воді для ін'єкцій до об'єму 0,1 мл.

Після введення наркозу, щура фіксували і проводили лапаротомію. Мобілізувався кишківник, проводилась експозиція області нирок. Ліва нирка виділялась, для повного контролю судинної ніжки лівої нирки.

Експериментальне дослідження було проведено на 20 білих половозрілих безпородних щурах вагою 168 -182 г, поділених на дві групи. У Групі I здійснювалася повна ішемія нирки шляхом накладення судинного затискача типу «бульдог» на всю судинну ніжку (вена, артерія) після відходження надниркової артерії. У Групі II затискач накладався на сегментарні вену та артерію. Тривалість ішемії склала 30 хвилин. Контроль зони ішемії здійснювали шляхом введення в нижню порожнисту вену 0,125 мг/кг розчину індоціаніну зеленого (ICG, Вердай, Діагностік Грін ГмбХ, Німеччина, порошок 25 мг у флаконі) з наступною візуалізацією флуоресценції нирки за допомогою ICG камер (IMAGE1 S™ 4K Rubina™ KARL STORZ та IC-Flow™ Imaging System PC6200, Німеччина).

Для оцінки змін в нирках щури були виведені з експерименту через 7 діб (n=5 (група I); n=5 (група II)) та 1 місяць (n=5 (група I); n=5 (група II)).

Знеболювання.

Усі маніпуляції, зокрема, проведення ішемії нирки, введення флуоресцентних речовин, спостереження за їх розповсюдженням по кровоносній системі та паренхімі нирок та евтаназії проводили з використанням загального знеболювання, яке здійснювали шляхом внутрішньоочеревинного введення тіопентала натрію у дозі – 40 мг/кг (4 мг на 100 грам).

Гістологічні методи

Після проведення евтаназії під тіопенталовим наркозом, шляхом декапітації досліджуваних груп тварин, видаляли нирки, які фіксували у 10% розчині

нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом не менше 24 годин при кімнатній температурі. Потім зразки зневоднювали у висхідних концентраціях етанолу, очищували у ксилолі та просякали парафіном. Після цього просякнуті парафіном тканини заливали у парафінові блоки. З блоків отримували зрізи товщиною 3,5 мкм за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи кожного зразку тканини використовували для загального гістологічного забарвлення тканин за допомогою гематоксилін-еозину та PAS (реактив Шиффа - йодна кислота). Реактив Шиффа готували за рецептом Lillie. Перед фарбуванням, зрізи депарафінізували у ксилолі, регідратували у низхідних (100, 95, 80 та 70%) концентраціях етанолу. Після промивання у дистильованій воді зрізи розміщували у 1% водний розчин йодної кислоти Sigma, Німеччина) упродовж 20 хвилин, після цього промивали у проточній воді 10 хв. Забарвлювали у реактиві Шиффа протягом 20 хв, потім промивали у дистильованій воді та промивали у проточній воді 10 хвилин. Після промивки зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Джилла 2 хвилини та знову промивали у проточній воді 10 хв. Потім дегідратували у висхідних концентраціях алкоголю, просвітлювали у ксилолі та уміщували у заключне середовище під покривні скельця.

Мікроскопія та фотографування гістологічних зрізів проводилася за допомогою мікроскопу Axio Imager A2 (Zeiss, Німеччина) на збільшеннях $\times 200$ та $\times 400$.

Імуногістохімічні методи

Зрізи товщиною 3,5 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Superfrost (Thermo, Німеччина), далі вони депарафінізувалися ксилолом. Активність ендогенної пероксидази блокувалася 3 % розчином перекису водню у 70 % метанолі протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім зрізи промивали у трьох змінах натрій-фосфатного буферу (PBS) з наступним проведенням теплового антигенного демаскування (HAR – heat induced antigene retrieval) шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН 6.0 (протягом 30 хвилин після досягнення температури 98°C) із симетричним розташуванням

скелець у кюветі з додаванням 2 мл детергенту Triton-X100 (Sigma, Німеччина) на 200 мл цитратного буферу. Після промивання у трьох змінах PBS, скельця розташовували на планшеті з вологою підкладкою та інкубувалися з 1% розчином блокуючої сироватки (нормальна козяча сироватка) у 1% BSA (бичачий сироватковий альбумін) протягом 20 хвилин. У якості первинних використовувалися антитіла до eNOS (розведення 1:400, Abcam, Сполучене Королівство), VEGFR (1:800, Thermo, Німеччина) та HIF1 (1:800, Abcam, Сполучене Королівство).

Проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологій камері при температурі 4°C протягом ночі. В якості вторинних антитіл застосовували біотинільовані козячі антикролячі імуноглобуліни (Novus Biologicals) та інкубували при кімнатній температурі протягом 30-40 хвилин. Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації Vectastain Elite ABC Kit (Biozol Diagnostica, Німеччина) протягом 30-40 хвилин при кімнатній температурі. Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (Thermo Scientific, Німеччина), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопу протягом від 20 секунд до 3 хвилин. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбували гематоксиліном Джилла протягом 30 секунд. Потім дегідратували у висхідних концентраціях алкоголю, просвітлювали у ксилолі та уміщували у заключне середовище під покривні скельця.

Зображення були оброблені та проаналізовані. Кількісний аналіз було проведено за допомогою інструменту виявлення позитивних клітин програмного забезпечення QuPath (версія 0.5.1) [21]. Для кількісної оцінки імуногістохімічного забарвлення використовували метод H-балів (H-Score). Метод базується на комбінованому аналізі інтенсивності забарвлення та відсотка забарвлених клітин. Інтенсивність забарвлення оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 балів – відсутність забарвлення, 1 бал – слабе забарвлення, 2 бали – помірне забарвлення, 3 бали – сильне забарвлення. Відсоток забарвлених клітин визначали як частку забарвлених клітин від загальної кількості клітин у полі зору.

Н-бал (H-Score) розраховували за формулою: $H\text{-Score} = \sum(I \times P)$, де I – інтенсивність забарвлення (від 0 до 3), а P – відсоток клітин, що забарвлені з даною інтенсивністю (від 0 до 100%). Отриманий результат мав можливий діапазон від 0 до 300, де вищі значення відображають вищий рівень експресії маркера.

Цей підхід дозволяє комплексно оцінити як кількість так і якість імуногістохімічного забарвлення, забезпечуючи точнішу та об'єктивнішу оцінку експресії білків у тканинах.

Під час підрахування ми не диференціювали цитоплазматичну чи ядерну експресію, оскільки вона була типовою для кожного маркера.

Статистична обробка.

Статистичний аналіз проводився з використанням R версії 3.5.1., Загальна Публічна Ліцензія GNU, Версія 3, 29 червня 2007 року

тесту, Дій йМножинна лінійна регресія була використана для моделювання впливу характеристик на зміну eGFR. Модель асоціації зі зміною eGFR з мінімальною кількістю ознак була визначена на основі інформаційного критерію Akaike.

Для забезпечення однорідності груп при аналізі коваріатів застосовувався метод аналізу за балами схильності (PSM). Метод PS-матчінгу як альтернативний спосіб оцінки впливу лікування в спостережних дослідженнях, враховуючи умовну ймовірність вибору лікування. У рамках PSM узгоджені групи пацієнтів з різними методами лікування, але з аналогічними оцінками схильності. Бал схильності - це ймовірність призначення певного лікування в залежності від наявних базових коваріатів. Завдяки урахуванню балу схильності, розподіл вимірюваних базових коваріатів стає схожим серед всіх досліджуваних груп, що допомагає знизити упередженість при порівнянні груп. Для кожного пацієнта в популяціях, що досліджуються, оцінка схильності розраховувалася шляхом інтеграції безперервних та категоріальних факторів за допомогою моделі багатофакторної логістичної регресії, базованої на таких коваріатах, як вік

пацієнтів, стать, індекс маси тіла, базовий рівень eGFR та найбільший розмір пухлини. У групі I (ЛРН) пацієнти були зіставлені у співвідношенні 1:1 з пацієнтами групи II (ВРН), виходячи з логіту оцінки схильності з використанням алгоритму зіставлення з найближчим сусідом та шириною каліпера 0,285 (20% стандартних відхилень логіту оцінки схильності), без заміни.

Для оцінки ефективності процедури PS-матчінгу розраховувалась стандартизована середня різниця (SMD) між балами схильності відповідних пар, доповнена порівнянням базових коваріатів та кумулятивних функцій розподілу балів схильності для кожної пари. Для аналізу варіабельності між групами використовувались як р-значення, так і SMD. SMD, що перевищує 0,1 (10%), вважається показником значного дисбалансу.

Клінічні характеристики подавалися у вигляді медіан у міжквартильному діапазоні. Після узгодження груп, методи хірургічного втручання порівнювали за допомогою знакового рангового тесту Вілкоксона, який застосовується для аналізу двох взаємопов'язаних або узгоджених вибірок, або для проведення тесту на парні різниці повторних вимірювань у одній вибірці з метою визначення відмінностей середніх рангів у цих групах [16,65,102].

Вірогідними вважали статистичні тенденції за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У НИРКАХ ЗА УМОВ ПОВНОЇ ТА ЧАСТКОВОЇ ІШЕМІЇ: ДОСЛІДЖЕННЯ НА МОДЕЛІ ГРИЗУНІВ

Морфологічна оцінка змін у паренхімі нирки у пацієнтів, яким здійснена резекція нирки з використанням різних видів ішемії, представляє собою виклик, оскільки вона вимагає проведення біопсії нирки. Така процедура може становити ризик для здоров'я пацієнта, тому виконання такого дослідження в умовах стандартної медичної практики є майже неможливим. Водночас, дослідження змін у паренхімі оперованої нирки є важливим для оцінки впливу різних методів тимчасової ішемії на відновлення функції нирки. Помітні патологічні зміни та затримка у відновленні слугують морфологічною основою сповільнення відновлення функцій нирки після резекції та обґрунтовують перевагу одного методу ішемії над іншим. Застосування експериментальної моделі на щурах дозволяє проводити такі дослідження, але отримані результати потребують обережної оцінки при їхньому екстраполюванні на людей.

3.1. Розробка та обґрунтування експеримента.

Анатомія ниркових артерій у щурів відзначається певними характеристиками. У цих ссавців, як правило, кожна нирка отримує кровопостачання від однієї ниркової артерії, що відходить від черевної аорти. Особливістю є те, що ліва ниркова артерія починається з бокової частини черевної аорти недалеко від початку брижової краніальної артерії, тоді як права ниркова артерія розташовується трохи вище по аорті, на відстані приблизно 0,5-0,6 см каудально від черевної артерії. У певній кількості випадків ліва і права ниркові артерії відходять від черевної аорти на одному і тому ж рівні. Після відходу від черевної аорти кожна ниркова артерія розділяється на дві основні гілки - дорсальну та вентральну. Ці гілки поділяються на додаткові вторинні гілки, що включають краніальні та каудальні сегментарні артерії. Сегментарні гілки, в свою

чергу, віддають від 5 до 7 міжчасткових артерій, що забезпечують кровопостачання різним частинам нирки. Крім того, у певної кількості випадків дорсальні або вентральні гілки мають одну або дві додаткові гілки. Особливості ангіоархітектоніки ниркової артерії щурів відображено у рис 3.1. Особливості судинної анатомії нирки зобумовлюють можливість моделювання сегментарної ішемії, що було одним з умов проведення експериментального дослідження.

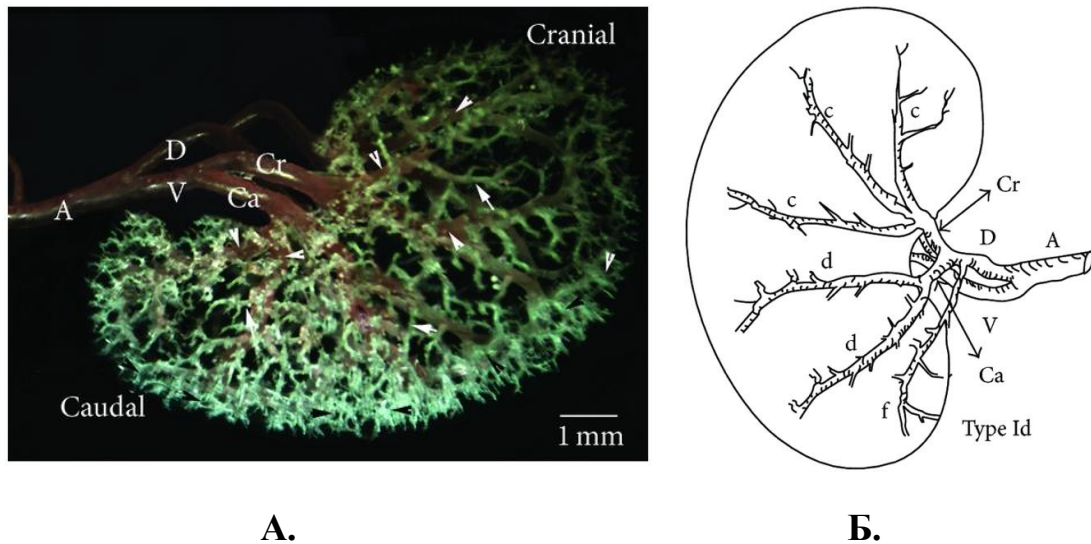


Рис. 3.1. Структура гілок ниркових артерій щурів: А: ниркова артерія; V: вентральна гілка ниркової артерії; D: дорсальна гілка ниркової артерії; Cr: краніальний відділ ниркової артерії; Ca: каудальний відділ ниркової артерії; біла стрілка: міжчасткові артерії; стрілка: дугоподібна артерія, чорна стрілка; міждолькові артерії; c, d, f: міждольові гілки.

Примітка. Ілюстрація (Yoldas A, Dayan MO., 2014)

Відомо, що існує максимальний часовий поріг теплової ішемії, який вперше визначив Thompson RH та ін. у 2010 році [181]. Перевищення цього порогу призводить до появи незворотних змін у деяких нефронах, що, в свою чергу, може спричинити нефросклероз. За умови дотримання зазначеного порогу, органічні зміни в нирці не спостерігаються. З цієї причини ми обрали тривалість ішемії у 30 хвилин, що передбачає можливість виникнення незворотних змін, які можна порівняти за умов застосування сегментарної та повної ішемії. Водночас, відносно незначне перевищення порогової тривалості ішемії забезпечує відсутність

тотального ураження паренхіми, що може бути притаманним для більш тривалого знекровлення.

3.2. Вивчення впливу повної та сегментарної ішемії на морфологічний стан нирок в експерименті.

Після проведеної під загальною анестезією лапаротомії проводили виділення лівої нирки з візуалізацією ниркових судин. На судини нирки накладено затискачі для здійснення часкової чи тотальної ішемії, після чого в/венно введено розчин ІЦЗ. Флюоресценцію визначали через 50-78 сек після введення препарату (Рис. 3.2). В Групі II відзначалося чітке відмежування ішемізованої частини від збереженої гемоциркуляції нирки в якій спостерігався ефект флуоресценції. В Групі I, де моделювали повну ішемію флуоресценція паренхіми нирки не спостерігалася.

Результати гістологічних досліджень нирок 10 тварин (по 5 з кожної групи), що виведені з експерименту на 7-му добу показали

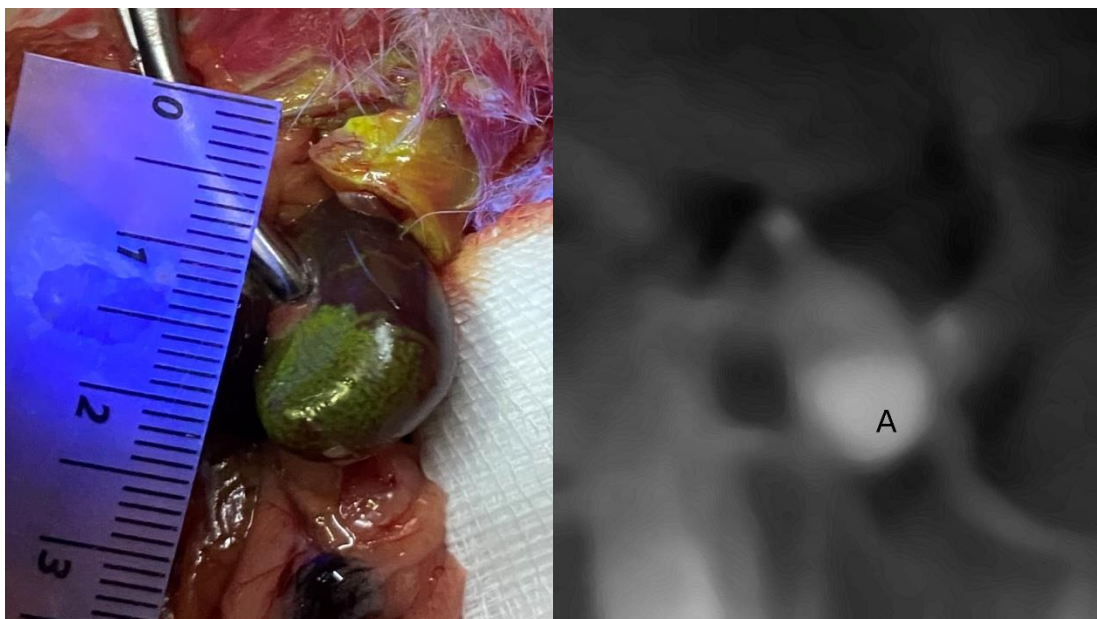


Рис 3.2. Нирка при частковій ішемії під час оперативного втручання, використання індоціаніну зеленого (А – флуоресценція нижнього полюсу лівої нирки при частковій ішемії).

В усіх досліджуваних зразках нирок спостерігались стереотипні зміни у вигляді незначної дифузної лімфогістіоцитарної інфільтрації, інтерстиціальний набряк, гідропічна дистрофія епітелію звитих каналців, втрата мікрворсинок поява білкових циліндрів у прямих каналцях та збиральних трубочках. Втрата мікрворсинок була більш характерною для Групи I (Рис 3.3)

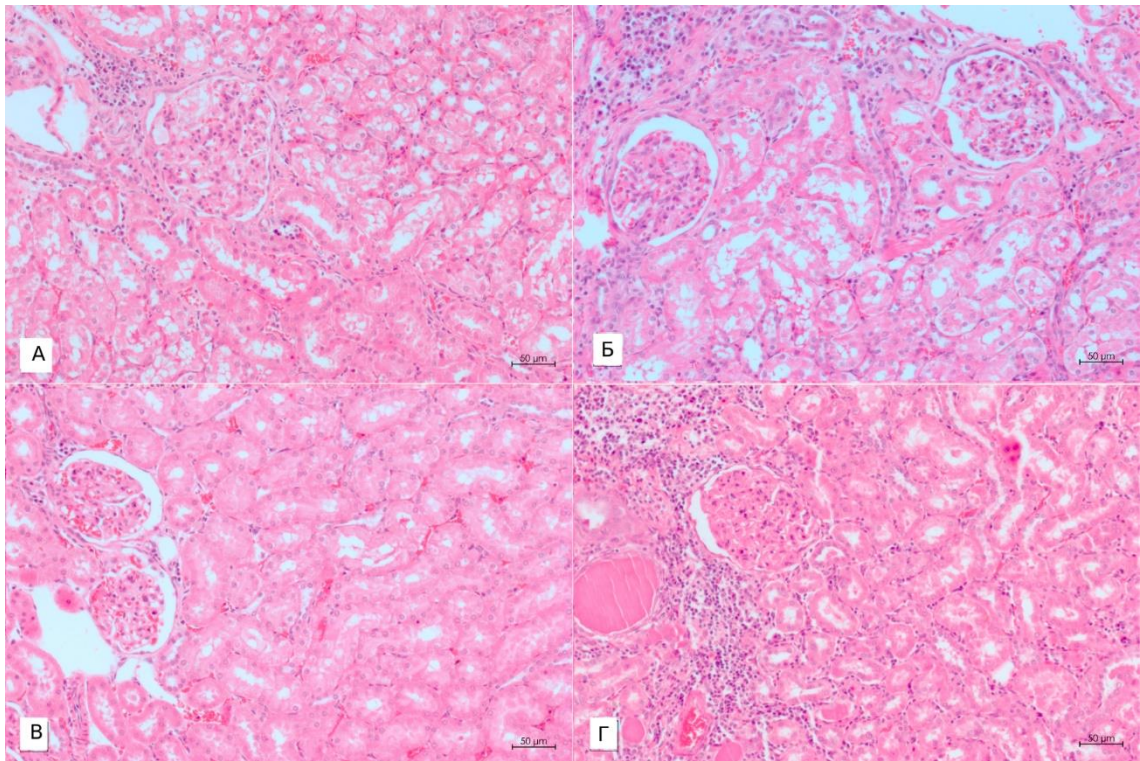


Рис 3.3. Гістологічні зміни в нирках досліджуваних щурів за різних типів ішемії: А – 7 днів після тотальної ішемії: гідропічна дистрофія (ГД) епітелію звитих каналців (ЕЗК), помірна вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація (ВЛІ); Б – 7 днів після тотальної ішемії: ГД ЕЗК, помірна ВЛІ; В – 1 місяць після тотальної ішемії: ГД ЕЗК, незначна ВЛІ; 1 місяць після часткової ішемії: ГД ЕЗК, виразна ВЛІ; Г – 1 місяць після часткової ішемії: ГД ЕЗК, виразна ВЛІ. Забарвлення гематоксиліном і еозином, збільшення $\times 200$.

Зразки з груп тотальної ішемії через та часткової ішемії через 1 місяць демонстрували наявність незначних осередків фіброзу строми. Гломерулярний апарат, за винятком одиничних клубочків, де спостерігався фокальний гломерулосклероз, виглядав інтактним.

Забарвлення PAS. Забарвлення реактивом Шиффа підтвердило інтактність гломерулярних базальних мембран у тварин обох груп в досліджені строки. Всі вони повторювали контури капілярів, були рівномірно забарвлені, не потовщені. Те саме стосувалося і базальних мембран звитих каналців.

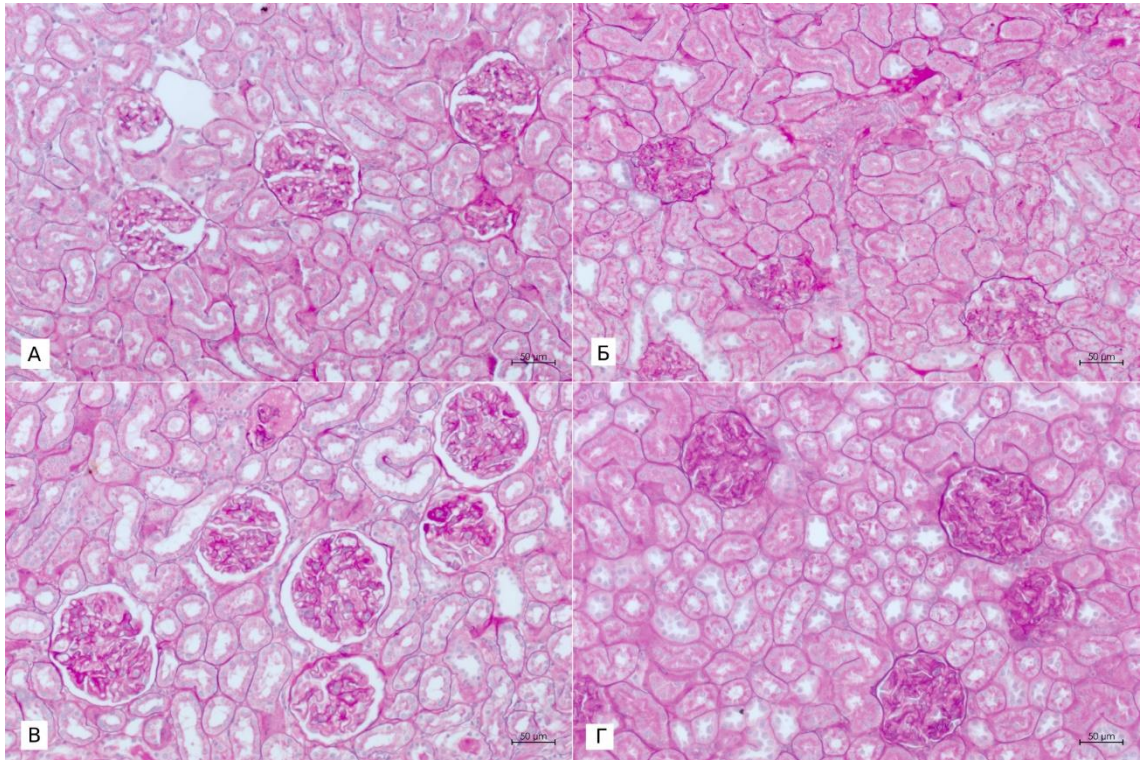


Рис 3.4. Збереженість базальних мембран клубочків та PAS-позитивні краплі реабсорбції в епітелії звивистих каналців досліджуваних щурів за різних типів ішемії: А – 7 днів після тотальної ішемії; Б – 7 днів після часткової ішемії В – 1 місяць після тотальної ішемії; Г – 1 місяць після часткової ішемії . Забарвлення PAS, збільшення $\times 200$.

Отже, в ранні строки в обох групах тварин спостерігали дифузні лімфогістіоцитарні інфільтрати, інтерстиціальний набряк, гідропічна дистрофія епітелію звитих каналців, втрата мікроворсинок. Через місяць спостерігалась регресія усіх вищезазначених змін зі збереженням незначних осередків фіброзу строми.

Таким чином ми спостерігали майже однотипну гістологічну картину через 7 днів і через 1 місяць в нирках обох груп тварин, (за виключенням наявності більш вираженої втрати мікроворсинок в групі тотальної ішемії).

Дослідження контралатеральної нирки у тварин обох груп, а також інтактною частини нирки, що перебувала в стані часткової ішемії не виявило ознак патологічних змін а 7-му добу та через 1 місяць в жодному випадку, що свідчить про відсутність впливу на них тимчасової ішемії нирки чи її частини.

Для оцінки впливу на стан тканини нирок тотальної та сегментарної ішемії використовували оцінку експресії VEGFR, HIF1 α та eNOS в ядрах та цитоплазмі ендотелію судин, тубулярного епітелію, стромальних клітин.

Результати проведеної оцінки відображено в Табл 3.1. Слід зауважити, що відсутність в таблиці даних стосовно H-score стромального компоненту для eNOS пов'язано із відсутністю її експресії в клітинах цього маркеру. При порівнянні результатів H-score в групах I і II використовували непараметричний критерій Манна-Уїтні.

Групи	Строк	Ендотеліоцити			Епітеліоцити			Строма	
		eNOS	VEGFR	HIF 1 α	eNOS	VEGFR	HIF1 α	VEGF R	HIF1 α
Група I	7 дн	69,9 [48,5; 88,6]	73,1 [59,8; 87,6]	31,7 [27,2; 38,4]	38,1 [22,5; 51,7]	24,4 [13,4; 35,3]	29,3 [21,4; 38,4]	123,4 [109,6; 136,2]	50,7 [28,1; 72,3]
	1 міс	82,3 [77,2; 89,5]	42,4 [15,8; 63,4]	5,3 [0,6; 8,4]	84,9 [69,6; 102,4]	64,2 [44,4; 82,6]	91,9 [82,1; 97,8]*	21,3 [1,0; 35,6]	59,9 [48,6; 78,4]*
Група II	7 дн	73,9 [58,4; 87,2]	77,2 [60,3; 92,8]	35,5 [22,4; 46,4]	35,4 [23,4; 45,6]	21,0 [15,4; 28,7]	31,7 [22,2; 49,3]	103,9 [88,7; 115,2]	44,1 [32,4; 48,3]
	1 міс	67,0 [52,2; 78,2]	45,0 [15,3; 55,4]	6,0 [2,6; 10,2]	79,6 [62,3; 93,4]	67,2 [47,2; 85,3]	38,1 [22,4; 60,6]*	31,1 [11,3; 49,4]	26,0 [13,9; 33,4]*

Статистично значуща різниця показника у групах порівняння ($p < 0,05$)

Таблиця 3.1. Кількісна оцінка експресії eNOS, VEGFR, HIF 1 α (H-Score) в тканині нирок щурів при повній та частковій ішемії Me (IQR).

При імуногістохімічному дослідженні позитивне мембранно-цитоплазматичне забарвлення на рецептор судинно-ендотеліального фактора росту (VEGFR) виявлялося переважно у стромальних клітинах (фібробласти, макрофаги, мезангіальні клітини) та ендотеліоцитах (Рис. 3.5.) . Усі групи досліджуваних тварин демонстрували ідентичний патерн забарвлення у вищезазначених клітинах без достовірної різниці в групах за типами застосованої ішемії (тотальна, часткова). Окремо відзначався характер забарвлення на VEGFR у тварин через один місяць після як часткової, так і тотальної ішемії, де позитивне забарвлення на VEGFR також спостерігалось у цитоплазмі епітелію звитих каналців, переважно у краплях реабсорбції.

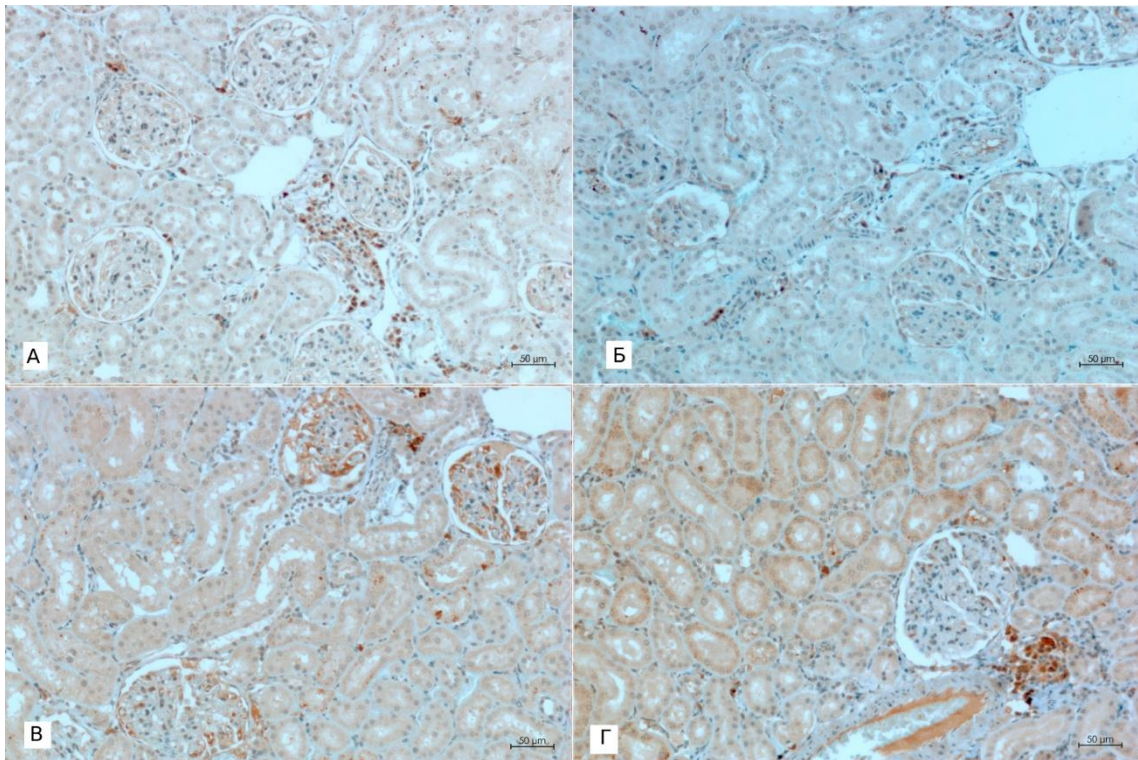


Рис 3.5. Експресія VEGFR в нирковій тканині досліджуваних щурів за різних типів ішемії: А – 7 днів після тотальної ішемії: виразна мембранно-цитоплазматична реакція у стромальних клітинах та ендотелії, слабке забарвлення епітеліоцитів; Б – 7 днів після часткової ішемії: виразна мембранно-цитоплазматична реакція у стромальних клітинах та ендотелії, слабке забарвлення епітеліоцитів; В – 1 місяць після тотальної ішемії: виразна реакція у фібробластах, макрофагах, мезангіальних клітинах та ендотеліоцитах, помірне

забарвлення епітеліоцитів; Г – 1 місяць після часткової ішемії: помірна експресія у стромальних клітинах і ендотелії, помірне забарвлення епітеліоцитів;.

Відомо, що рецептори фактора росту ендотелію судин, відомі як VEGFR, відіграють ключову роль у процесі ангиогенезу та є невід'ємними для нормальної функції нирок. Вони можуть бути залучені, у розвиток та підтримку стану клубочків в нирок. У разі травми або ушкодження тканин VEGFR може активізуватися під час процесів регенерації та реконструкції судин, сприяючи таким чином загоєнню та відновленню ушкоджених тканин.

Експресія альфа-фактора індукованого гіпоксією (HIF1 α) підтверджувалась наявністю позитивного забарвлення в ядрах і цитоплазмі стромальних клітин (макрофагів, мезангіальних клітин, фібробластів), ендотеліоцитів та епітелії ниркових каналців (Рис. 3.6). В обох групах тварин після 7 днів спостерігалася слабка ядерно-цитоплазматична експресія HIF1 α в епітелії звитих каналців. У тварин, що підлягали тотальній ішемії нирок, через 1 місяць спостерігалась найбільш виразна ядерно-цитоплазматична експресія HIF1 α як в епітеліоцитах ниркових каналців (Рис 3.7.), так і в стромальних компонентах (3.8.). В групі з частковою ішемією, після 1 місяця, окрім помірного забарвлення в стромальних компонентах і незначної присутності HIF1 α в епітелії, спостерігалось позитивне забарвлення на цей маркер у краплях реабсорбції в окремих каналцях, що були дифузно розподілені в кортикальній частині нирок.

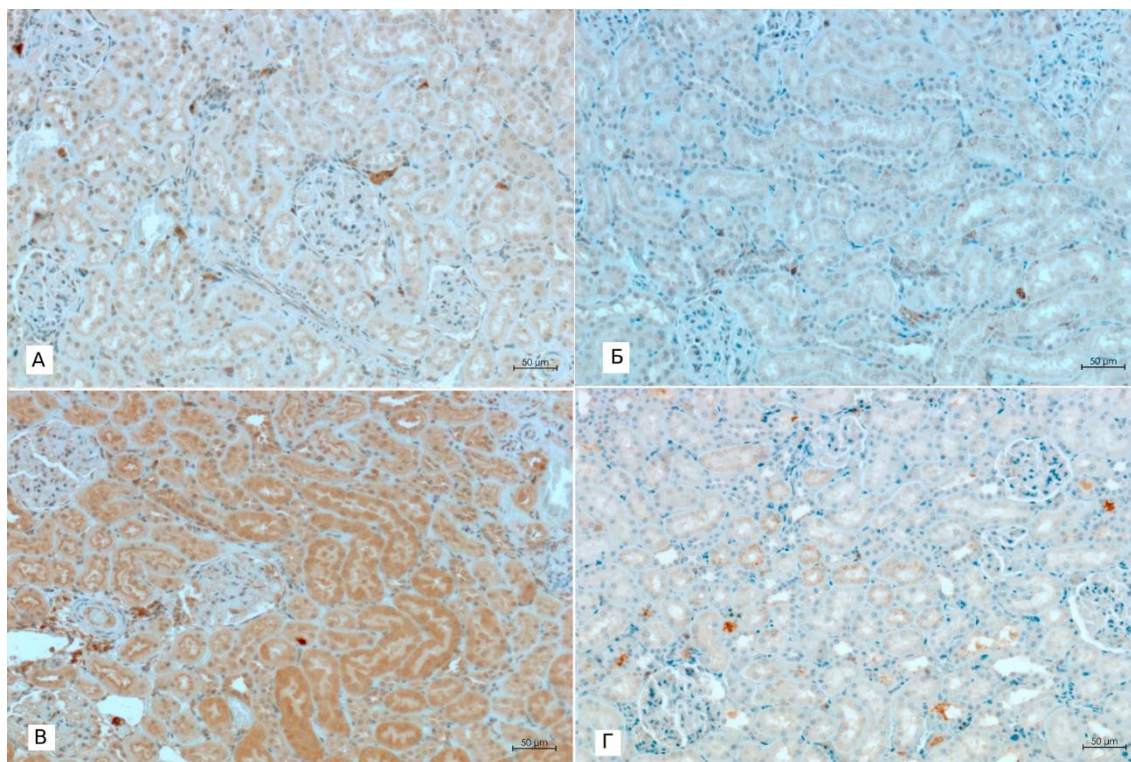


Рис 3.6. Експресія HIF1 α в нирковій тканині досліджуваних щурів за різних типів ішемії: А – 7 днів після тотальної ішемії: слабка ядерно-цитоплазматична експресія в епітелії звитих каналців; Б – 7 днів після тотальної ішемії: слабка ядерно-цитоплазматична експресія в епітелії звитих каналців; В – 1 місяць після тотальної ішемії: виразна ядерно-цитоплазматична експресія в епітеліоцитах ниркових каналців і стромальних клітинах; Г – 1 місяць після часткової ішемії: помірна експресія в стромальних клітинах, вогнищева експресія в епітелії каналців. Імунопероксидазний метод, збільшення $\times 200$.

При порівнянні H-score експресії HIF 1 α між групами дослідження, за допомогою тесту Манна-Уїтні встановлено статистично значуще вищий рівень експресії HIF 1 α в тубулярному епітелії та стромальних клітинах у Групі I порівняно з Групою II через місяць після ішемії ($Z = 2.8$, $p = 0.005$ для тубулярного епітелію та $Z = 2.16$, $p = 0.03$ для стромальних клітин, відповідно).

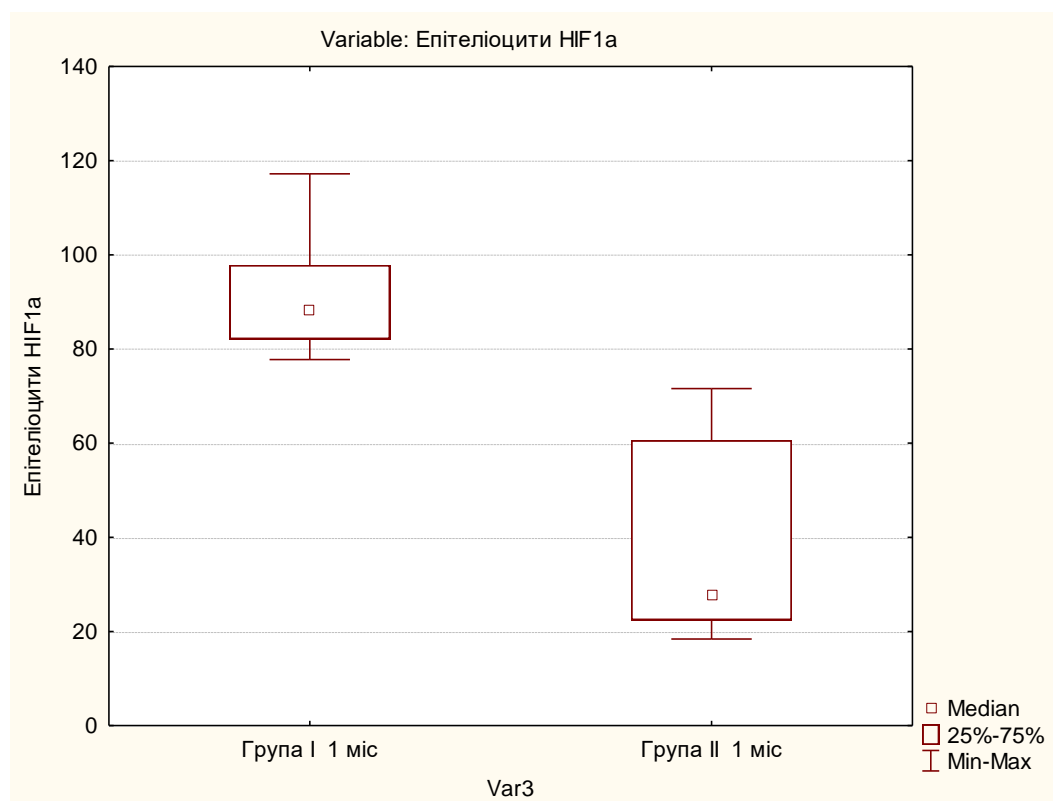


Рис 3.7. Експресія HIF1 α в епітеліоцитах через 1 місяць після операції

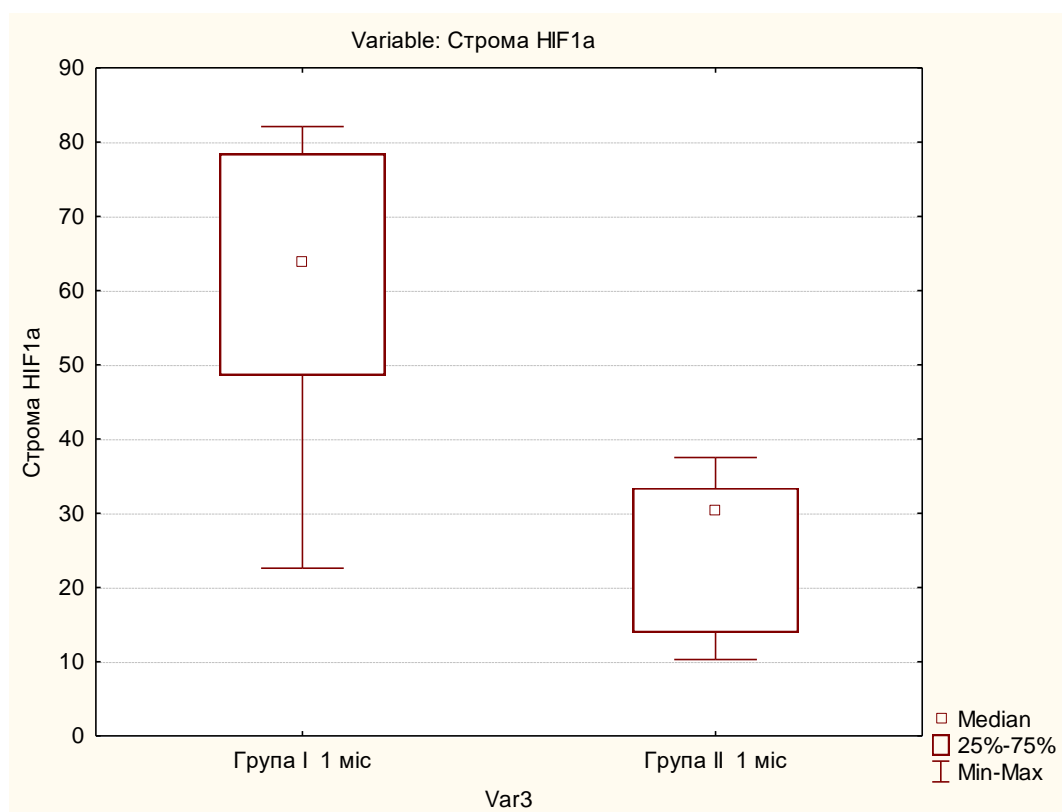


Рис 3.8. Експресія HIF1 α в стромальних клітинах через 1 місяць після операції

HIF1 α є центральним елементом у процесі адаптації клітин до умов зниженого кисневого насичення. Коли рівень кисню у клітинах знижується, концентрація HIF1 α збільшується, що стимулює активацію різних генів, що відіграють роль у пристосуванні до гіпоксичних умов. Ця експресія HIF1 α спонукає клітини змінити свій метаболізм на анаеробний шлях гліколізу та підсилює вироблення факторів, які сприяють розвитку нових кровоносних судин та підтримці життєдіяльності клітин у стані недостатності кисню

Таким чином, В Групі I спостерігається інтенсивна реакція на гіпоксію в умовах тотальної ішемії. Зокрема, через місяць після ішемії, виразна експресія HIF1 α свідчить про сильну та тривалу гіпоксію в цій групі. Особливості експресії HIF1 α Групи II свідчить про менш інтенсивну, реакцію на гіпоксію в умовах часткової ішемії.

Імуногістохімічне забарвлення не ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) характеризувалося специфічною цитоплазматичною позитивною експресією в ендотеліальних клітинах, яка, без значних відмінностей, була продемонстрована в досліджуваних групах (Рис. 3.9.). Єдину особливість позитивного забарвлення на цей маркер мали групи з тотальною і частковою ішемією після 1 місяця: в усіх зразках спостерігалось забарвлення на цей маркер у краплях реабсорбції.

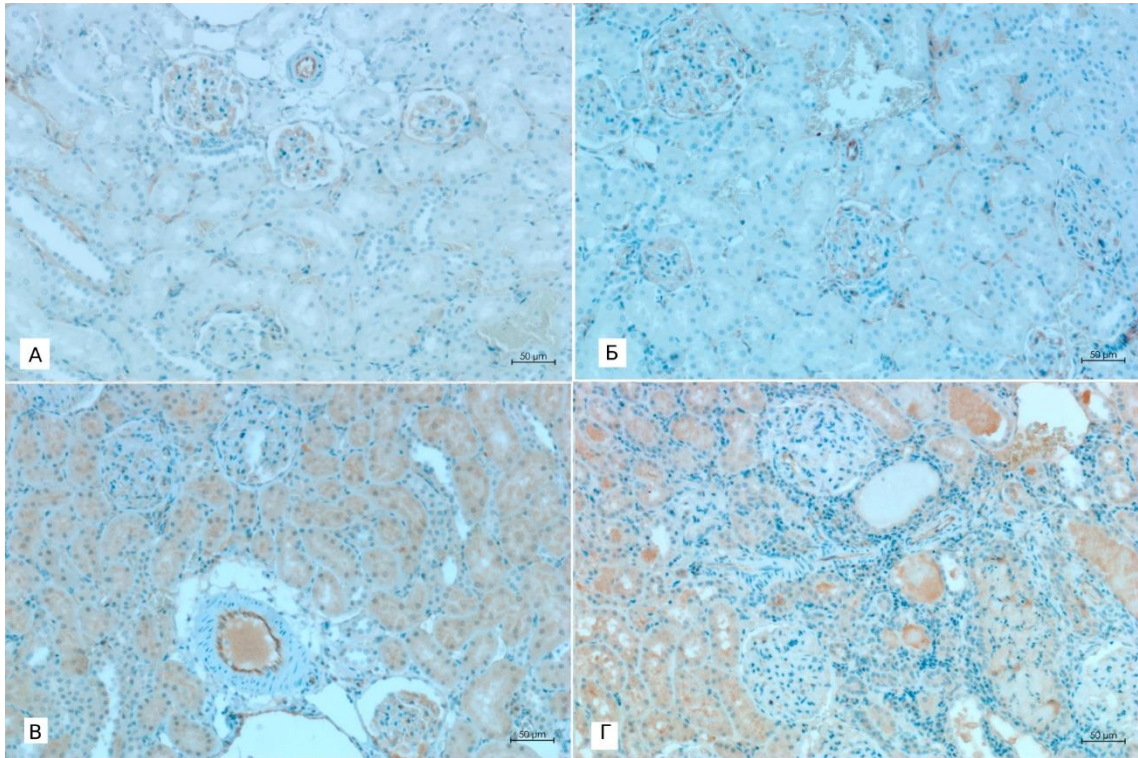


Рис 3.9. Експресія eNOS в ендотелії судин нирок досліджуваних щурів за різних типів ішемії: А – 7 днів після тотальної ішемії; Б – 7 днів після тотальної ішемії – 1 місяць після тотальної ішемії; В – 1 місяць після тотальної ішемії: також присутнє помірне забарвлення каналців; Г – 1 місяць після часткової ішемії: окрім експресії в ендотелії, присутнє слабке забарвлення епітеліоцитів. Імунопероксидазний метод, збільшення $\times 200$.

eNOS, відома як ендотеліальна NO-синтаза, є ключовим фактором у забезпеченні стабільності судинного гомеостазу через вироблення оксиду азоту, який виконує функцію розширення кровоносних судин. При змінах у стані судин, як-от ушкодження або стрес на судинну стінку, можливе регулювання активності eNOS для контролювання тонуусу судин і сприяння відновленню їхньої нормальної роботи.

Висновки за розділом

1) Обрані нами методи дозволили достовірно змоделювати часткову і тотальну ішемію нирки, що було підтверджено візуально та з використанням методів інтраопераційної флуоресценції з використанням ІЦЗ.

2) При тотальній та частковій ішемії нирок спостерігаються однотипні гістологічні зміни, які відображають ішемічний вплив, проте значно вищий рівень виразу HIF 1 α у Групі I, яка піддавалася повній ішемії, підкреслює більш тяжку тканинну гіпоксію та пошкодження, що призводить до сильнішої гіпоксичної відповіді. Навпаки, знижений рівень виразу HIF 1 α у Групі II вказує на менш обширне пошкодження тканини, при використанні часткової ішемії.

3) В контралатеральній та інтактній частині нирок, які перебували в стані часткової ішемії, не виявило патологічних змін на 7-й день та через місяць, що свідчить про відсутність негативного впливу на них тимчасової ішемії.

Матеріали розлілу відображені у наукових публікаціях:

1. Стан нирок за умов моделювання різного типу їх ішемії / Гончарук О.О., Молчанов Р.М., Кошарний В.В., Абдул – Огли Л.В., Родинський Р.О. // *Modern engineering and innovative technologies*. 2021. Вип. 18, Ч. 5. С. 77–81. DOI: 10.30890/2567-5273.2021-18-05-026.

2. Морфологічний стан нирок за умов моделювання часткової та повної ішемії: динамічний аналіз на моделі щурів / Гончарук О, Кошарний В, Абдул-Огли Л, Бондаренко О, Молчанов Р // *Перспективи та інновації науки*. 2023. № 16(34). С. 800–813. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-800-813.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПЛАНУВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ З РІЗНИМИ МЕТОДАМИ ІШЕМІЇ.

4.1 Передопераційне обстеження та планування хірургічного втручання.

Первинне виявлення пухлин ниркової паренхіми, як кістозної так і солідної структури, у більшості пацієнтів відбувається випадково, при ультразвуковому дослідженні нирок та комп'ютерній томографії черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням, яке проводиться у зв'язку з неврологічною патологією, або при скринінгових та планових дослідженнях

Два пацієнти (2%) звернулись для обстеження у зв'язку з інтермітуючою гематурією, три пацієнта (3%) звернулись зі скаргами на періодичний дискомфорт в поперековій ділянці. В інших випадках утворення нирки були зафіксовані при плановому УЗД нирок та в якості випадкових знахідок при обстеженні з приводу патологій органів черевної порожнини.

Подальший діагностичний етап включав в себе проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної клітки та черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням та фіксацією артеріальної, венозної та екскреторної фаз. За даними МСКТ було оцінено параметри ниркової пухлини, оцінку анатомічних особливостей та ангіоархітектоніки нирки, видільну спроможність, наявність венозних пухлинних ембол та локальних і віддалених метастазів. Для візуалізації та 3D моделювання зображень КТ ми використовували програмне забезпечення RadiAnt DICOM Viewer, що дозволяло отримати чітке розуміння про розмір та розташування пухлини, відношення утворення до критичних структур (артерії, вени, чашково-мискова система та сечовід). Найважливішим етапом була оцінка ангіоархітектоніки нирки: кількість та структура головних ниркових артерій,

наявність додаткових полюсних артерій, особливості ділення головних артерій на сегментарні та визначення цільової сегментарної або додаткової артерії, що безпосередньо живить пухлину.

Також прогнозувалась можливість доступу до цільової сегментарної артерії під час хірургічного втручання. Ці заходи дозволяли планувати обсяг хірургічного втручання, інтраопераційний доступ до пухлини та артерій судинної ніжки нирки, а також метод ішемії в залежності від структурних особливостей ангіоархітектоніки та технічних можливостей під час операції. Проводилось прогнозування можливих інтра- та післяопераційних ускладнень, можливості конверсії, нефректомії та зміна методу ішемії в режимі реального часу під час проведення втручання. Усі заходи по плануванню та прогнозуванню були виконані індивідуально для кожного окремого пацієнта, враховуючи вищеописані параметри.

Детальна оцінка анатомічних особливостей нирки, пухлини та ангіоархітектоніки дозвола застосовувати декілька різновидів інтраопераційної ішемії нирки під час проведення лапароскопічної резекції. Такі види включали в себе: тотальну теплову ішемію, яка забезпечувалась перетисненням загальної ниркової артерії; сегментарну ішемію, коли кровообіг у нирці припинявся частково та безішемічну техніку, коли артеріальні судини не перетискались. У свою чергу саме сегментарна ішемія мала декілька варіантів, які були оптимальними при різному розподіленні артерій нирки. Часткова ішемія нирки забезпечувалась перетисканням гілки загальної ниркової артерії, однієї, або декількох сегментарних артерій нирки, або додаткових полярних артерій.

На Рис. 4.1 представлений варіант кровопостачання нирки та ниркової пухлини. Загальна ниркова артерія в даному випадку поділяється на 4 сегментарні артерії, в свою чергу, до області пухлини нижнього полюсу передньої поверхні правої нирки впадає 3 додаткові артеріальні судини які відходять від правої загальної клубової артерії. Оцінка томографічних зображень, привела до розуміння того, що область нирки з пухлиною та пухлина

живиться переважно за рахунок додаткових артерій та дозволила планувати ішемію нирки шляхом перетискання 3 додаткових артерій.

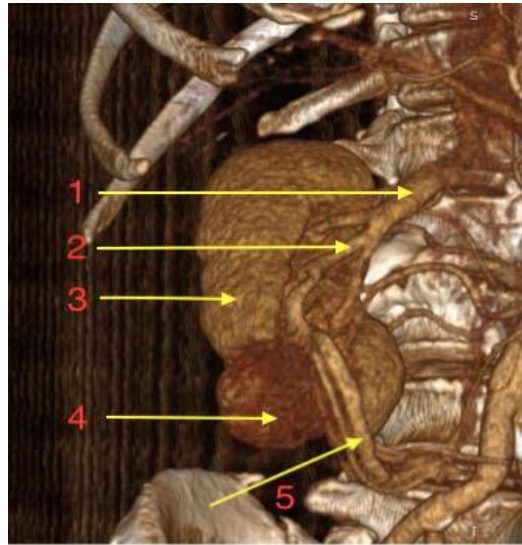
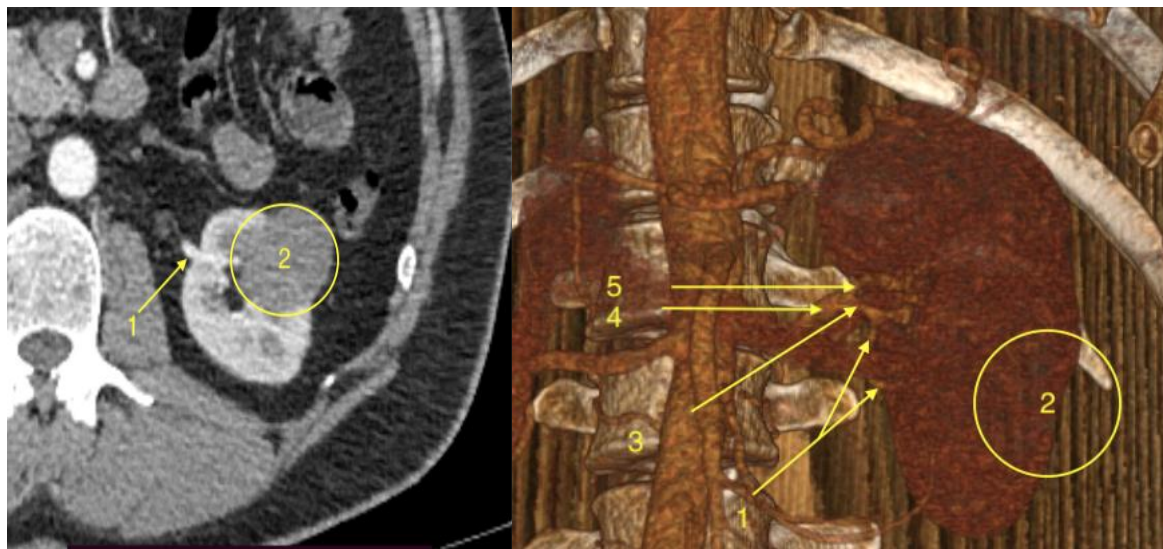


Рис 4.1. Ком'ютерна томограма пацієнта Т., 48 р. з пухлиною правої нирки. Структура пухлинного процесу та ангіоархітектоніка нирки: 1- ниркова артерія; 2 – сегментарна ниркова артерія; 3 – паренхіма нирки; 4 – пухлина нирки; 5 – додаткові артерії правої нирки, що відходять від а. іліаса com. dex., безпосередньо до ложа пухлини.

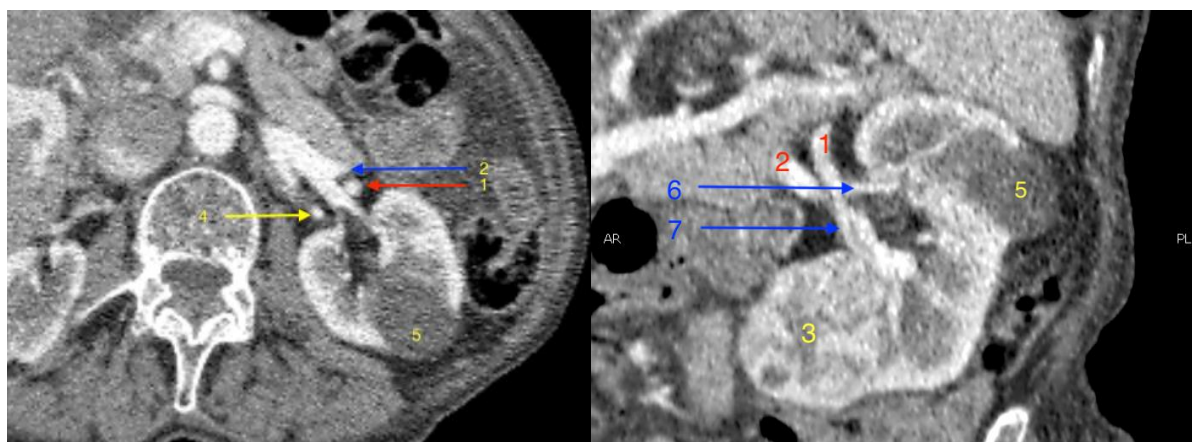
В більшості випадків при 3D моделюванні спостерігалась «стандартна» ангіоархітектоніка нирки. Так, на Рис. 4.2 загальна ниркова артерія ділиться на передню та задню гілки. На даному зображенні КТ спостерігається відходження сегментарної артерії від передньої гілки ниркової артерії та огинаючи ниркову вену позаду входить в область воріт нирки (4.2 Б.) та проходячи в товщі паренхіми прямує безпосередньо до пухлини передньої поверхні лівої нирки (4.2 А.). Важливо зазначити що, в даному випадку відгалуження сегментарної артерії відбувається екстраренально, тому лапароскопічний доступ до цієї артерії прогнозується як вірогідний. Цей варіант кровопостачання дає можливість планувати перетиснення сегментарної артерії під час хірургічного втручання та спрогнозувати додаткові накладення затискача на інші артеріальні стовбури при незадовільному гемостазі під час процедури резекції нирки.



А.

Б.

Рис 4.2 Комп'ютерна томографія пацієнта С. 48 р. з новоутворенням лівої нирки. (А – стандартний аксіальний зріз; Б – 3D-модель): 1– сегментарна артерія; 2 – область пухлини нирки; 3 – передня гілка ниркової артерії; 4 – загальна ниркова артерія; 5 – задня гілка ниркової артерії.



А.

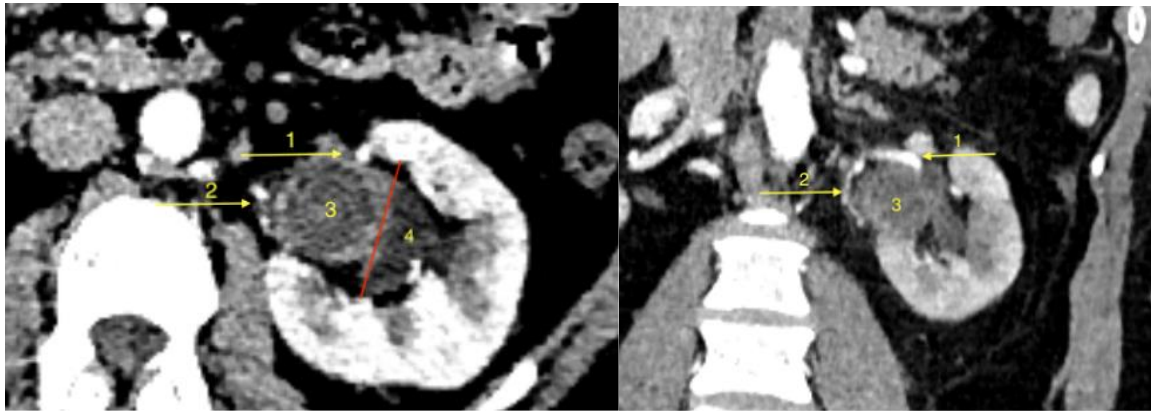
Б.

Рис 4.3. Комп'ютерна томограма пацієнтки 84 р. з раком нижнього полюсу передньої поверхні та простою кістою лівої нирки : А – аксіальна проекція; Б – косо-коронарна проекція.

1 – передня гілка ниркової артерії; 2 – передня гілка ниркової вени; 3 – пухлина лівої нирки; 4 – задня гілка ниркової артерії; 5 – кіста нирки; 6 – верхня сегментарна артерія; 7 – нижня сегментарна артерія.

У випадку, відображеному на Рис 4.3 загальна ниркова артерія розгалужується на передню та задню гілки, після чого передня гілка на межі з передньою гілкою ниркової вени ділиться на верхню сегментарну та нижню сегментарну артерію. Остання живить сегмент нирки який заміщений пухлиноподібним утворенням. Слід повторно зазначити що для планування мобілізації «таргетної» артерії, важливим фактором являється екстраренальне ділення артеріальних структур.

Наявність та різноманітність сегментарних розгалужень ниркової артерії у деяких випадках не являється вирішальними для вибору типу ішемії нирки при плануванні операції. Детально оцінюється розташування пухлини, та відношення її до критичних структур нирки (артеріальні та венозні судини, чашково-мискова система нирки). Так на рис. 4.4 відображено томограми пацієнтки з пухлиною, що має центральне розташування у нирці, впритул розташовується до крупних артеріальних судин та ЧМС. При плануванні хірургічного втручання даного випадку слід оцінювати ризики пошкодження критичних структур при резекції нирки, масивної кровотечі, ризику нефректомії під час операції та конверсії, що може привести до більшої травматизації, необхідності гемотрансфузії, погіршення функціональних показників за рахунок втрати функціонуючої паренхіми та збільшення тривалості госпіталізації. Близьке розташування пухлини до ЧМС в поєднанні з незадовільним гемостазом може призвести до порушення цілісності видільної системи нирки, що в свою чергу підвищує ризики додаткових маніпуляцій та повторних хірургічних втручань. Також центральне положення пухлини у нирці не дозволяє достовірно оцінити яка саме сегментарна судина живить пухлину. Враховуючи складність даного варіанту пухлинного процесу, та імовірні ризики інтра- та післяопераційних ускладнень, слід надати перевагу тотальній тепловій ішемії під час лапароскопічної резекції нирки.

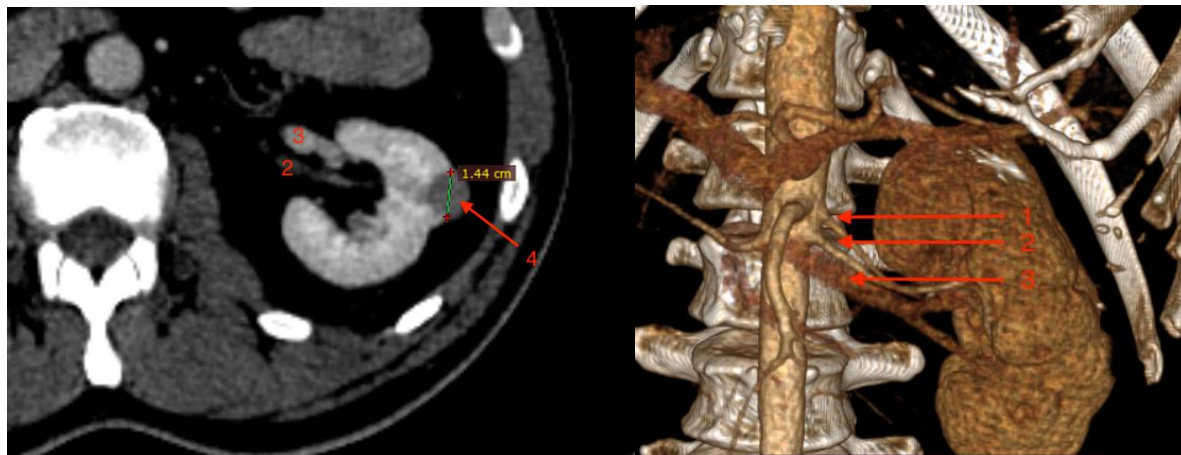


А.

Б.

Рис 4.4 Томограма пацієнтки Л., 47 р. з пухлиною воріт лівої нирки: А – аксіальна проекція; Б – коронарна проекція. 1 – передня гілка ниркової артерії; 2 – задня гілка ниркової артерії; 3 – пухлина в області воріт нирки; 4 – чашечка нирки (червоною лінією позначено розмежування пухлини та ЧМС)

Безішемічна техніка лапароскопічної резекції нирки є корисною альтернативою тепловим методам ішемії у ретельно підібраних пацієнтів з індивідуальними особливостями кровопостачання нирки. Важливим також є врахування стадії та розташування онкологічного процесу, а також досвіду хірурга та хірургічної бригади. На Рис 4.5 представлені зображення томографії пацієнта з пухлиною 14 мм по латеральному краю лівої нирки. Утворення не має ознак інвазивного росту та розміщено переважно екстраренально. Кровопостачання нирки забезпечується за рахунок основної та додаткової ниркових артерій, які входять в склад ниркової ніжки разом з нирковою веною. Розгалуження артерій починається інтраренально, та не відображають чітке розуміння сегментарного кровообігу. Сукупність вищевказаних факторів спонукають до відмови від проведення будь-якого методу теплової ішемії при проведенні хірургічного втручання.



А.

Б.

Рис 4.5. Зображення комп'ютерної томографії пацієнта 57 р. з новоутворенням лівої нирки. А – аксіальна проекція; Б – 3D-модель.

1 – додаткова ниркова артерія; 2 – основна ниркова артерія; 3 – ниркова вена; 4 – пухлинний процес.

Таким чином, слід підкреслити важливість глибокого передопераційного аналізу для вибору найефективнішого методу ішемії при лапароскопічній резекції нирки, що є перспективним підходом у сфері хірургічного лікування ниркових пухлин. Індивідуалізований підхід до кожного пацієнта, базуючись на комплексному аналізі анатомії нирки та характеристик пухлини, може оптимізувати результати хірургічного втручання, мінімізувати ризик інтраопераційних та післяопераційних ускладнень і покращити якість життя пацієнтів. Варто наголосити про значення збереження ниркової функції і попередження наслідків хронічної хвороби нирок. Висвітлюючи різні методи ішемії, дослідження підкреслює важливість вибору відповідної техніки в контексті специфічних медичних і анатомічних умов, що є значним внеском у практику хірургії нирки, та відкриває нові перспективи для подальших досліджень та розвитку хірургічних методик.

4.2 Лапароскопічна резекція нирки з інтраопераційним контролем ниркового кровообігу.

Після детального планування хірургічного втручання, визначення показань та обсягу операції, доступу, методу ішемії нирки, прогнозування можливих ускладнень, всім пацієнтам було виконане передопераційне обстеження у повному обсязі згідно з діючими протоколами. Кожний пацієнт, який дав добровільну згоду на дослідження, був включений до проспективної групи та отримав хірургічне лікування в обсязі лапароскопічної резекції нирки.

Хірургічна процедура складається з послідовних етапів проведення:

1. Стандартне передопераційне обстеження та консультації суміжних спеціалістів;
2. Госпіталізація до хірургічного стаціонару;
3. Стандартна передопераційна підготовка, яка включає підготовку операційного поля, заходи тромбопрофілактики (еластична компресія нижніх кінцівок, введення низькомолекулярного гепарину), підготовка операційного поля, премедикацію, однократне введення антибактеріального засобу;
4. Анестезія: ендотрахеальний наркоз Севофлюраном (Piramal Critical Care, США);
5. Положення пацієнта на столі. Використовується стандартне люмботомічне положення на контрлатеральному боці від ураженої нирки (Рис 4.6);

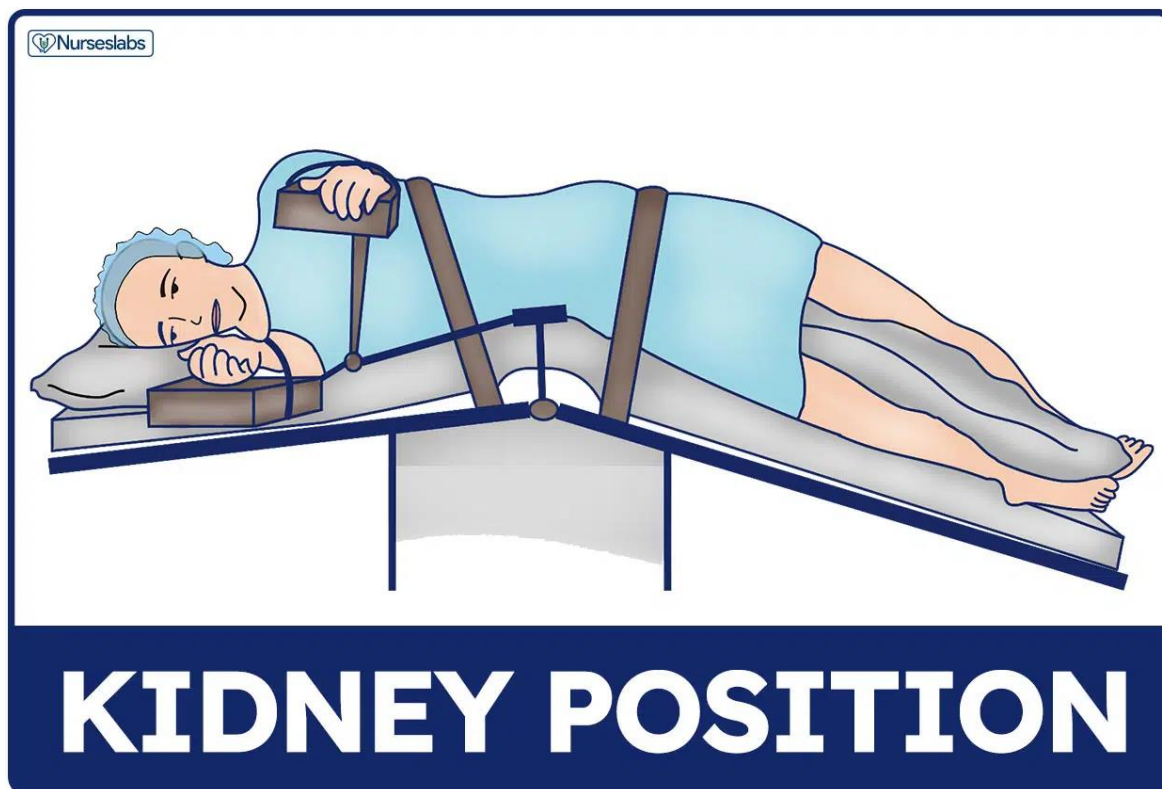


Рис 4.6. Положення пацієнта при операціях на нирці

Примітка. Ілюстрація з сайту Nurseslabs. Patient Positioning: Complete Guide and Cheat Sheet for Nurses. 2024

6. Обробка та підготовка стерильного операційного поля, підключення та налаштування спеціального обладнання. Для візуалізації використовувалась система IMAGE1 S™ 4K Rubina™ (KARL STORZ, Німеччина);
7. Встановлення першого «оптичного» троакару 8 мм та створення пневмоперитонеуму 12 мм рт. ст. Після чого ідентифікувалось положення нирки та використовуючи метод триангуляції вводились 2 основних робочих троакарів 5 мм. При операціях на правій нирці додатково встановлювався троакар 5 мм для тракції печінки.
8. Поздовжньо розсікалась фасція Тольдті, проводилась мобілізація висхідної, або низхідної частини ободової кишки в залежності від сторони ураження. Розсікалась фасція Героти та жирова капсула, проводилась

мобілізація воріт нирки, виділялась поверхня нирки з пухлиною (Рис 4.7.). Для пухлин із внутрішньопаренхіматозним типом росту використовували інтраабдомінальний лінійний ультразвуковий зонд (7 МГц) через нижній порт для визначення розташування пухлини (Рис 4.8.).

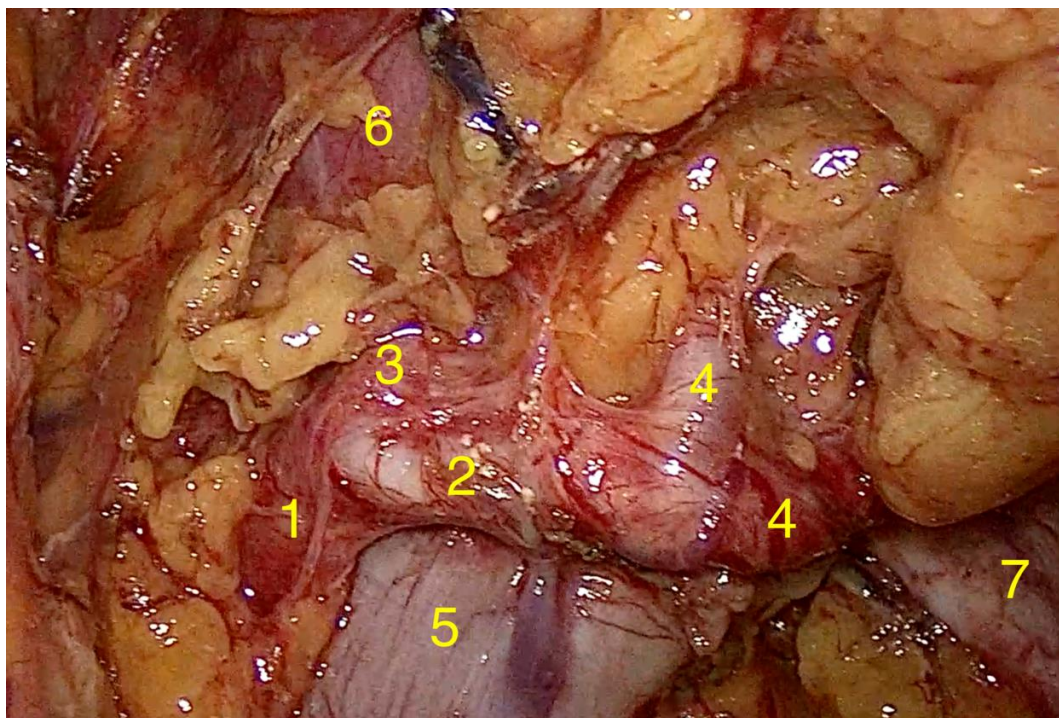


Рис. 4.7 Вигляд області воріт нирки після мобілізації.

1 – загальна ниркова артерія; 2 – передня гілка ниркової артерії; 3 – задня гілка ниркової артерії; 4 – сегментарні артерії; 5 – ниркова вена; 6 – паренхіма нирки; 7 – сечовід.



Рис. 4.7. Інтраопераційне УЗ-дослідження для визначення пухлини з ендофітним ростом.

9. Після виділення нирки, її судин в ділянці воріт, розтину ниркової капсули на межі пухлини, використовувалося загальноприйняті методи затиснення головної чи сегментарної ниркової артерії затискачем типа «Бультдог» (Рис 4.8.);
10. Проводилась внутрішньовенна болюсна ін'єкція розчину індоціаніну зеленого Вердай (англ. Verdye, Diagnostic Green, Німеччина), в дозі 12.5 мг в розведенні 2.5 мг/мл, з використанням обладнання IMAGE1 S™ 4K Rubina™ KARL STORZ ідентифікували ішемічну зону разом з пухлиною протягом 2-3 хвилин, яка чітко відрізнялась від неішемізованої частини нирки демаркаційною лінією за рахунок відсутності випромінювання зеленого світла (Рис 4.8.)

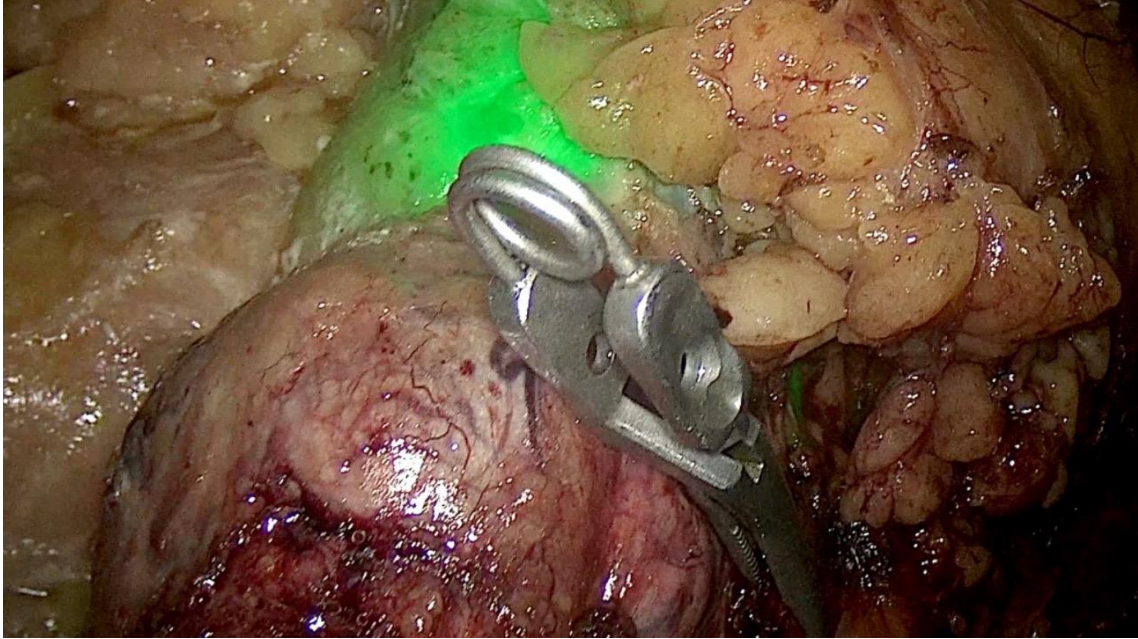


Рис. 4.8. Інтраопераційне зображення правої нирки з пухлиною 44 мм в нижньому полюсі. Заздалегідь накладений затискач на «цільову» артерію. Чітко визначаються ознаки кровообігу в паренхімі нирки за рахунок «зеленого свічення», у той же час в пухлині ознак флюорисценції не реєструється. Такий вигляд відповідає успішному використанню сегментарної ішемії.

11. Енуклеорезекція проводилася в межах здорової тканини, зберігаючи 1-2 мм межу нормальної паренхіми. Для точної візуалізації хірургічних меж використовувалися "холодні" ножиці. Контроль внутрішньопаренхіматозних судин здійснювалося за допомогою кліпс (Absolock, Ethicon або Hem-o-lok®). Обвивний шов (полігліколід 3-0), закріплений кліпсами Hem-o-lok®, розміщувався в області ложа пухлини. Другий ряд швів, (полігліколід 0), закривав дефект паренхіми. Після накладання шва на паренхіму в області ложа пухлини артеріальні затискачі знімали.
12. Моніторинг кровообігу у зоні резекції здійснювали за допомогою повторної внутрішньовенної ін'єкції 12,5 мг ІЗ. Висічене утворення розміщувалось в екстракційний контейнер та видалялось через окремий розріз у здухвинній ділянці (Рис. 4.9).



Рис. 4.9. Вигляд нирки після проведення енуклеорезекції, накладання швів та повторного введення індоціаніну зеленого. Візуально підтверджується відсутність порушення кровообігу в нирці.

13. Макропрепарат вилучається в екстракційному контейнері через розширений отвір робочого порту. Дренування черевної порожнини чотирьохходовим дренажем Блейка, який виводився через контрапертуру в здухвинній області з іпсилатерального боку.

В післяопераційному періоді у всіх пацієнтів дотримано принципів хірургії швидкого відновлення (Fast Track Surgery/ERAS), що включало активізацію пацієнта в день операції, відмова від наркотичних анальгетиків, споживання води через 2 години після операції та твердої їжі через 6 годин після хірургічного втручання.

Моніторинг стану пацієнта та функціональних змін проводився загально прийнятими методами клінічного обстеження, оцінкою лабораторних показників: рівень гемоглобіну та еритроцитів крові, визначення рівня сироваткового креатиніну та розрахунок ШКФ. На 3-4 добу після операції проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок для виключення формування навколониркових гематом та наявності вільної, або осередкованої рідини в черевній порожнині.

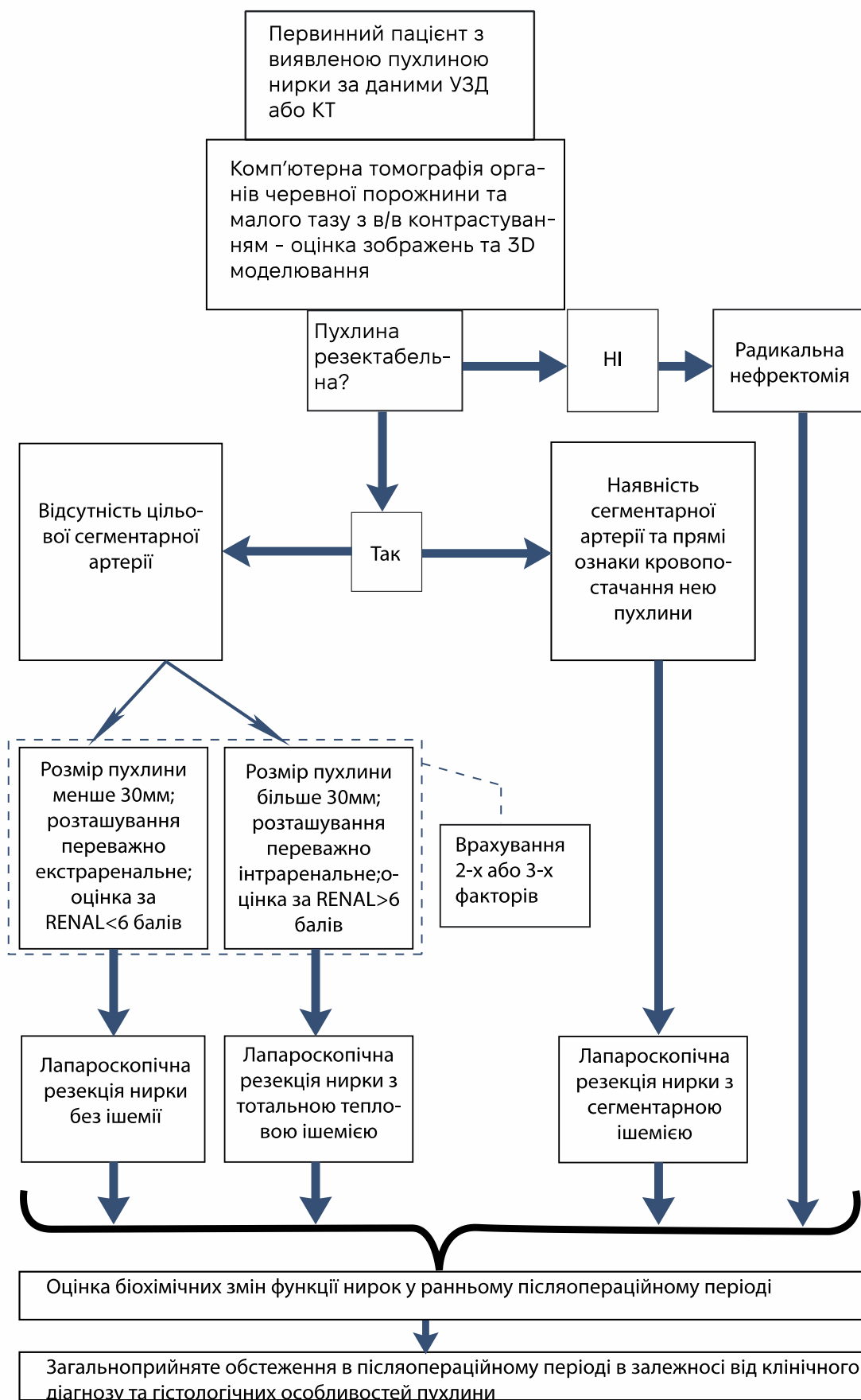


Рис 4.10. Алгоритм планування хірургічного лікування пацієнтів з солідними пухлинами нирки.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами нирки, можна підкреслити, що найважливішими факторами ефективності лікування даної категорії пацієнтів, являється детальне передопераційне обстеження та критичний аналіз результатів комп'ютерної томографії для визначення обсягу хірургічного втручання, використання програмного забезпечення для моделювання та визначення характеру та типу ангіоархітекtonіки нирки в кожному індивідуальному випадку, відношення пухлинного процесу до сусідніх структур для визначення артеріальної судини що кровопостачає безпосередньо пухлину, або сегмент нирки з утворенням. Також не менш важливим є технічна можливість доступу до цільової артерії та її перетиснення під час операції. Використання новітніх технічних засобів та методик дає змогу чітко визначити зону ішемії нирки, що в свою чергу зменшує вплив на неуражену частину ниркової паренхіми і покращує прогноз функціональних змін оперованого органу. В той же час забезпечити надійний гемостаз, знизити ризики позитивних хірургічних меж, пошкодження видільної системи нирки та інших хірургічних ускладнень. Висновки, які виходять з результатів дослідження створюють основу для розробки алгоритму передопераційного обстеження, планування та хірургічного лікування для пацієнтів з солідними пухлинами нирки, який представлений на Рис 4.12.

Матеріали розлілу відображені у наукових публікаціях:

1. Advantages of selective ischemia and indocyanine green fluorescence navigation in laparoscopic partial nephrectomy: preliminary results / Molchanov RM, Goncharuk OO, Blyuss OB // Urologiya. 2022. Т. 26, № 2. С. 102–110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555.

2. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy / Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R // Med. perspekt. 2023. Т. 28, № 4. С. 80-87. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040.

3. ICG навігація при лапароскопічній резекції нирки: результати хірургічного лікування та фактори, що впливають на швидкість клубочкової фільтрації / Молчанов Р.М., Гончарук О.О. // Перспективи та інновації науки. 2024. № 3(37). С. 1389–1402. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1388-1402.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ НИРКИ

5.1. Аналіз впливу вибору методу на функціональні показники при лапароскопічній резекції нирки.

Середній вік пацієнтів у дослідженні становив 58,5 [46,3;65,8] років у I групі, 59 [51;67] у II групі та 58 [45,5;67] у III групі з віком від 25 до 74 років. Значення ІМТ та індексу коморбідності Чарлсона становили 27,9 [25,5;31,3], 27,4 [24,9;29,2] і 28,1 [26,3;29,6] і 2,5 [2;4], 4 [3;5] і 2 [0;3], відповідно у кожній групі. Оцінка ASA була однаковою для всіх трьох груп на рівні 2 [2;3]. Максимальний діаметр пухлини за даними КТ становив у I групі 43,5 [36;56] мм, у II групі — 35 [25;49] мм, у III групі — 28 [25,5;66] мм.

Складність пухлини класифікували за індексом RENAL. Для полегшення розрахунків нами було виділено 3 ступеня складності пухлин за нефрометричними показниками: легкий – RENAL 4-6 балів; середній – RENAL 7-9 балів; важкий – RENAL 10-12 балів; В усіх підгрупах переважали пухлини середньої складності, що наведено в Рис 5.1.

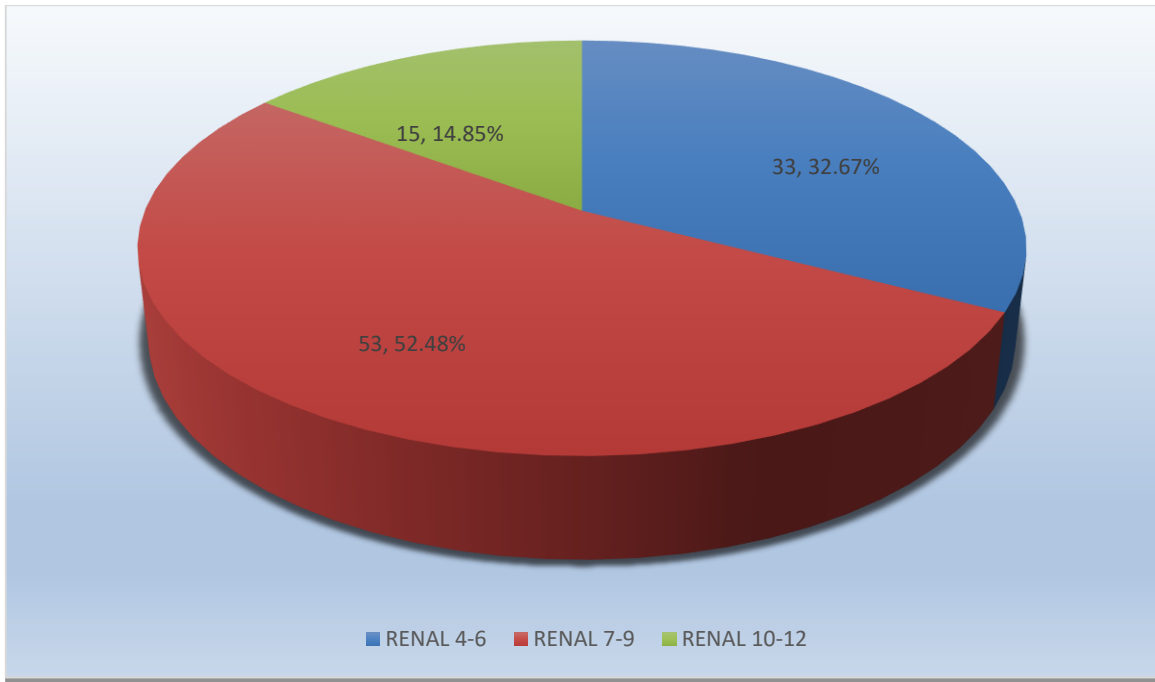


Рис 5.1. Розподіл пацієнтів за складністю пухлин по нефрометрії RENAL (n=101).

Визначено що пухлини середньої складності були найбільш поширеними в групах I і II, а пухлини легкої складності були найбільш поширеними в групі III (Рис 5.2.).

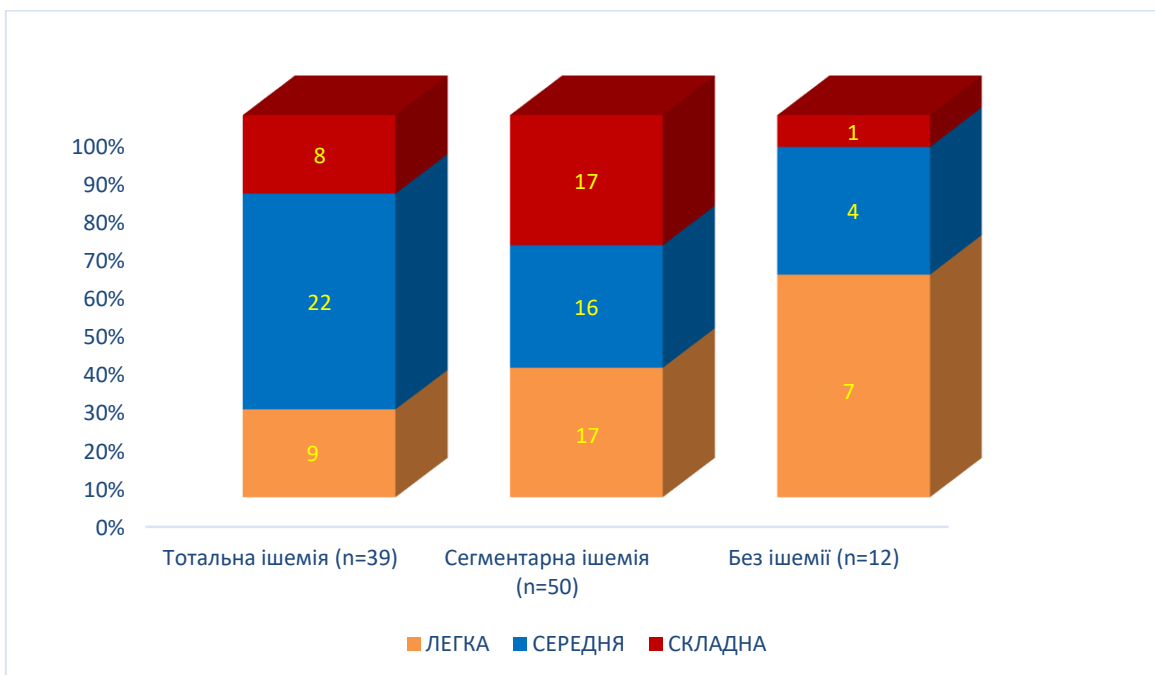


Рис 5.2. Оцінка складності пухлин у 3 підгрупах ЛРН.

В усіх трьох групах переважала внутрішньониркова та передня локалізація пухлини. Початковий показник рШКФ становив 72,3 [63;89] мл/хв/1,73 м² у I групі, 78,9 [65,3;89] мл/хв/1,73 м² у II групі та 83,1 [78,2;91,5] мл/хв/1,73 м² у групі III.

Тривалість операції та обсяг крововтрати відрізнялися між групами, у групі I ці показники були найвищими (155[140; 180] хв. і 250 [150;500] мл.), а в III групі – найменшими 140 [127,5;172,5] хв і 160 [55;400] мл відповідно. Це імовірно обумовлено середнім розміром пухлини у групах (Рис 5.3.).

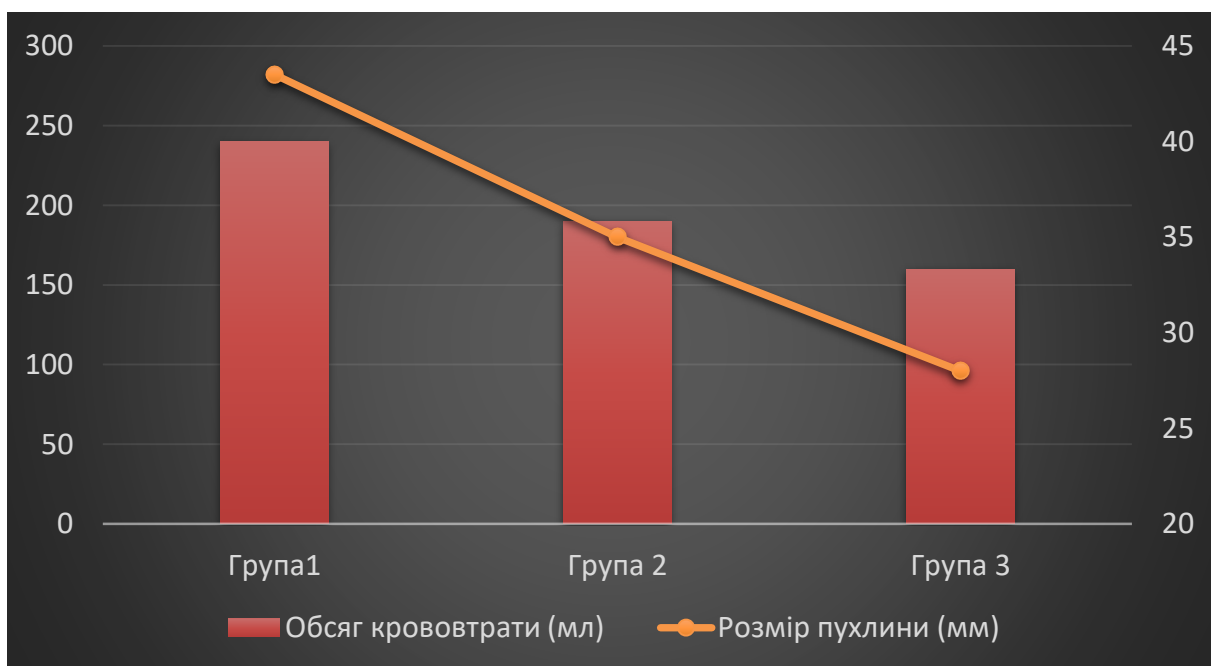


Рис 5.3. Оцінка розміру пухлини та обсягу крововтрати у 3 групах (М).

Середній час теплової ішемії в I групі становив 19 [16;23,75] хв, у II групі – 20 [18,5;23,5] хв, у III групі пацієнти оперувалися без ішемії. Злоякісні пухлини були більш поширені в групах I та II, 33 (85%) та 36 (72 %) відповідно, тоді як показники злоякісності пухлин були однакові у групі III.

Незважаючи на ці відмінності, групи суттєво не відрізнялися за віком на момент встановлення діагнозу, розподілом за статтю, ІМТ, балом ASA. Крім того, тривалість перебування в стаціонарі, локалізація пухлини (внутрішньониркова або позаниркова) і локалізація пухлини (передня, латеральна або задня) були подібними в групах. Достовірних відмінностей у

розподілі легкої, середньої та складної локалізації пухлини за класифікацією RENAL не виявлено. Тривалість операції, передбачувана крововтрата та показники доброякісної гістології істотно не відрізнялися між групами. У групі 1 відзначався достовірно вищий показник злоякісної гістології порівняно з групою 3 ($p=0,047$), але це не вплинуло на перебіг хірургічного лікування. Постопераційні ускладнення, класифіковані за системою Clavien-Dindo, були легкого або помірного рівня (I–II) і не потребували додаткового хірургічного втручання. Ці ускладнення не вплинули на тривалість перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії чи хірургічному відділенні та не викликали необхідності в додаткових процедурах, таких як переливання крові, ендоскопічних чи ендоваскулярних втручань.

Таким чином, усі три групи пацієнтів, які перенесли РН, не мають істотних відмінностей за кількома ключовими демографічними та клінічними характеристиками пацієнтів.

Результати аналізу демографічних, фізіологічних та периопераційних даних представлені в таб. 5.1. та таб. 5.2.

Таблиця 5.1.

Дані пацієнтів

Індекс	I група (повна ішемія) (n =39)	II група (сегментарна ішемія) (n=50)	Група III (без ішемії) (n=12)	p G1 проти G2 G1 проти G3 G2 проти G3
Вік на момент встановлення діагнозу, медіана (IQR)	58,5 [46,3;65,8]	59 [51;67]	58 [45,5;67]	0,903 0,858 0,173
Стать, %: Жіноча Чоловіча	18 (46%) 21 (54%)	19 (38%) 31 (62%)	5 (42%) 7 (58%)	0,77 1 1

ІМТ, медіана (IQR)	27,9 [25,5;31,3]	27,4 [24,9;29,2]	28,1 [26,3;29,6]	0,795 1 1
Оцінка ASA, медіана (IQR)	2 [2;3]	2 [2;3]	2 [2;3]	1 1 1
Індекс коморбідності Чарльсона	2,5 [2;4]	4 [3;5]	2 [0;3]	0,115 0,128 0,011

Таблиця 5.2.

Периопераційні показники пацієнтів

Індекс	I група (повна ішемія) (n =39)	II група (сегментарна ішемія) (n=50)	Група III (без ішемії) (n=12)	p G1/G2 G1/G3 G2/G3
Найбільший розмір пухлини, мм	43,5 [36;56]	35 [25;49]	28 [25,5;66]	0,072 0,75 1
Ступінь складності пухлини	9 (23%)	17 (34%)	7 (59%)	0,8
Легкий	22 (56%)	27 (54%)	4 (33 %)	0,34
Середній	8 (21%)	6 (12%)	1 (8%)	0,85
Складний				
Локалізація пухлини, %				1
Внутрішньониркова	26 (67%)	33 (66%)	10 (83%)	0,74
Позаниркова	13 (33%)	17 (34%)	2 (17%)	0,44
Передня поверхня нирки	21 (54%)	17 (34%)	6 (50%)	0,276
Задня поверхня нирки	11 (28%)	16 (32%)	4 (33%)	1
Бічна	7 (18%)	17 (34%)	2 (17%)	0,876
Базова рШКФ (мл/хв/1,73 м ²), медіана (IQR)	72,3 [63;89]	78,9 [65,3;89]	83,1[78,2;91,5]	1 0,211 1
Тривалість операції, хв.	155 [140;180]	180 [132,5;200]	140 [127,5;172,5]	1 0,705 0,417
Тривалість перебування в лікарні (дні), медіана (IQR)	5 [5;6]	5 [4,5;6]	5 [5-5]	1 1 1

Гістологія				0,535
Доброякісна	6 (15%)	14 (28%)	6 (50%)	0,047
Зляжісна	33 (85%)	36 (72%)	6 (50%)	0,515
Об'єм крововтрати, мл., медіана (IQR)	250 [150;500]	190 [100;450]	160 [55;400]	1 0,888 1
Тривалість теплової ішемії, хв, медіана (IQR)	20 [16;23,5]	20 [18,5;23,5]	0	0,681 <0,001 <0,001

Основною метою застосування селективної ішемії нирок є запобігання зниженню функції нирок внаслідок ішемії паренхіми. У дослідженні використовували множинну лінійну регресію для моделювання впливу різних характеристик на зміну оціненої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на 4-й день після операції, через 1 і 3 місяці спостереження.

Результати аналізу представлені в таблиці 5.3. таким чином: Вік на момент постановки діагнозу не був істотно пов'язаний зі зміною рШКФ ($p=0,16$). Пацієнти чоловічої статі зазнали більшого зниження рШКФ порівняно з пацієнтами жіночої статі зі статистично значущою різницею ($p=0,009$). Шкала ASA, показник фізичного здоров'я пацієнта, не була істотно пов'язана зі зміною рШКФ ($p=0,092$). Пацієнти з вищим базовим рівнем рШКФ зазнали більш значного зниження рШКФ ($p=0,02$). Більш тривале перебування в лікарні асоціювалося з більшим зниженням рШКФ ($p=0,031$).

Таблиця 5.3.

Аналіз зміни рШКФ ($n=101$) на 4 добу після операції у 3 груп хворих

	Оцінка	станд. помилка	Pr ($> z $)	95% ДІ
Вік на момент встановлення діагнозу	-0,003	0,002	0,16	-0. 007 до 0,001
Чоловік / жінка	-0,121	0,045	0,009	-0. 212 до -0,031
Оцінка ASA	-0,09	0,053	0,092	-0. 194 до 0,015

Базовий рівень рШКФ	-0,003	0,001	0,02	-0. 006 до -0,001
Тривалість перебування в лікарні	-0,041	0,019	0,031	-0. 078 до -0,004
Тривалість ішемії				
Часткова/повна	0,131	0,046	0,005	0,04 до 0,222
Без ішемії / повна	-0,008	0,068	0,905	-0. 143 до 0,127
Внутрішньониркова/позаниркова	-0,099	0,051	0,056	-0. 2 до 0,003
Локалізація пухлини				
Бічна/передня	0,051	0,053	0,345	-0. 056 до 0,157
Задня / передня	-0,064	0,05	0,203	-0. 163 до 0,035
Складність пухлини				
Легкий/складний	0,166	0,075	0,03	0,017 до 0,315
Середній /складний	0,124	0,068	0,072	-0. 011 до 0,259

Щодо типів ішемії, пацієнти, які перенесли часткову ішемію, мали значно вищу рШКФ порівняно з тими, хто мав повну ішемію ($p=0,005$). Не було суттєвої різниці в зміні рШКФ між пацієнтами без ішемії та тими, хто мав повну ішемію ($p=0,905$).

Що стосується локалізації пухлини, то внутрішньониркова локалізація пухлини не мала значного зв'язку зі зміною рШКФ порівняно з екстраренальною локалізацією ($p=0,056$). Латеральна та задня локалізації пухлини суттєво не відрізнялися від передньої локалізації щодо зміни ШКФ ($p=0,345$ та $p=0,203$ відповідно). Внутрішньониркова локалізація пухлини не мала значного зв'язку зі зміною рШКФ порівняно з екстраренальною локалізацією ($p=0,056$). Латеральна та задня локалізації пухлини суттєво не відрізнялися від передньої локалізації щодо зміни ШКФ ($p=0,345$ та $p=0,203$ відповідно).

Що стосується складності пухлини згідно з показником нефрометрії RENAL, пацієнти з легкою складністю пухлини мали значно більше збільшення

рШКФ порівняно з пацієнтами зі складними пухлинами ($p=0,03$). Пацієнти із середньою складністю пухлини не мали суттєвої різниці в зміні рШКФ порівняно з пацієнтами зі складним ступенем ($p=0,072$).

Таким чином, дослідження показало, що пацієнти чоловічої статі, пацієнти з вищою базовою рШКФ та ті, хто довше перебував у лікарні, зазнали більшого зниження рШКФ. Використання часткової ішемії призвело до кращих результатів рШКФ порівняно з повною ішемією, тоді як не було істотної різниці між групами без ішемії та повної ішемії. Пацієнти з легкою складністю пухлини мали кращі результати рШКФ порівняно з пацієнтами зі складним ступенем. Значимі результати представлені на Рис 5.4.

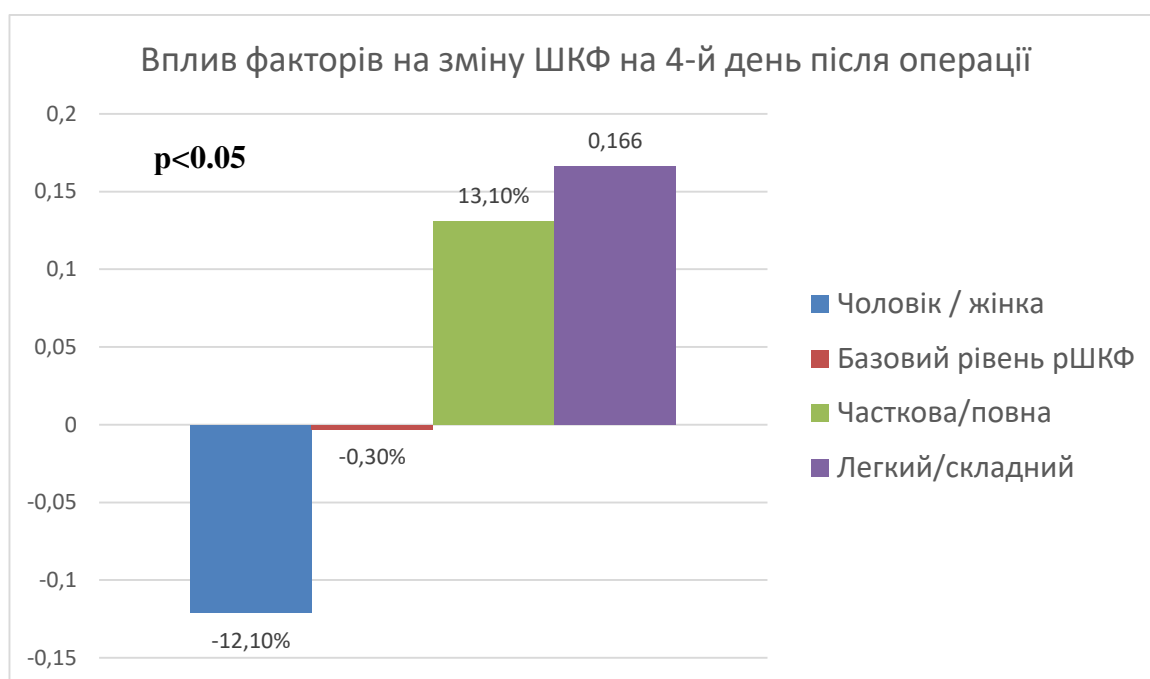


Рис 5.4. Аналіз впливу статі пацієнтів, базового рівня рШКФ, типу інтраопераційної ішемії та складності пухлини на зміни рШКФ на 4-й день після операції

Щоб зрозуміти вплив використання ICG при частковій ішемії на зміну рШКФ, ми розділили групу 2 на дві підгрупи для моделі множинної лінійної регресії. Це дає групу 1 з повною ішемією ($n=39$), групу 2А з частковою ішемією

з використанням ICG (n=32), групи 2В з частковою ішемією без ICG (n=18) і групи 3 без ішемії (n=12).

Результати аналізу, наведені в таблиці 5.4., показують, що вік на момент постановки діагнозу, вихідна ШКФ і тривалість перебування в стаціонарі були негативно пов'язані зі зміною рШКФ, але лише базова рШКФ і тривалість перебування в стаціонарі мали статистично значущі зв'язки ($p=0,02$ і $p=0,03$ відповідно). У чоловіків була значно нижча зміна рШКФ порівняно з жінками ($p=0,009$).

Таблиця 5.4

Аналіз зміни ШКФ (n=101) на 4 добу п/о у 4 групах пацієнтів.

	Оцінка	станд. помилка	Pr (> z)	95% ДІ
Вік на момент встановлення діагнозу	-0,003	0,002	0,156	-0. 007 до 0,001
Чоловік / жінка	-0,125	0,046	0,009	-0. 217 до -0,032
Оцінка ASA	-0,093	0,053	0,087	-0. 199 до 0,014
Базовий рівень рШКФ	-0,003	0,001	0,02	-0. 006 до -0,001
Тривалість перебування в лікарні	-0,042	0,019	0,03	-0. 081 до -0,004
Тривалість ішемії				
Часткова з ICG / повна	0,125	0,048	0,011	0,03 до 0,221
Часткова без ICG / повна	0,158	0,085	0,068	-0. 012 до 0,328
Без ішемії / повна	-0,009	0,068	0,894	-0. 145 до 0,126
Локалізація пухлини				
Внутрішньониркова/ позаниркова	-0,097	0,051	0,063	-0. 199 до 0,005
Бічна/передня	0,053	0,054	0,329	-0. 055 до 0,161
Задня / передня	-0,065	0,05	0,195	-0. 165 до 0,034
Складність пухлини				
Легкий/складний	0,166	0,075	0,031	0,015 до 0,316
Середній /складний	0,123	0,068	0,076	-0. 013 до 0,259

Що стосується методу ішемії, час сегментарної ішемії з використанням ICG (група 2А) мав значний позитивний вплив на зміну рШКФ порівняно з часом повної ішемії (група 1), з оцінкою 0,125 і $p=0,011$. Час сегментарної ішемії без

ICG (група 2В) мав позитивний, але не статистично значущий зв'язок зі зміною рШКФ порівняно з часом повної ішемії ($p=0,068$). Відсутність ішемії (група 3) не виявила суттєвої різниці в зміні рШКФ порівняно з часом повної ішемії ($p=0,894$).

Не було статистично значущого зв'язку між локалізацією пухлини та зміною рШКФ. Хоча складність пухлини показала, що пухлини легкого ступеню мали значно вищу зміну рШКФ порівняно з пухлинами складного ($p=0,031$), тоді як пухлини середньої складності мали позитивний, але не статистично значущий зв'язок зі зміною рШКФ порівняно з пухлинами складного ступеню ($p=0,076$).

Таким чином, застосування ICG при сегментарній ішемії (група ІА) продемонструвало значний позитивний вплив на зміну рШКФ порівняно з повною ішемією (група І). Інші фактори, такі як базова рШКФ, стать і тривалість перебування в лікарні, також показали значний зв'язок зі зміною рШКФ. Однак деякі інші фактори, такі як локалізація та складність пухлини, не виявили суттєвих зв'язків або мали неоднозначні результати.

Розділивши Групу ІІ на дві підгрупи, дослідження показує, що використання ICG під час часткової ішемії з перетисканням сегментарної ниркової артерії має значний позитивний вплив на зміну рШКФ. Це відкриття свідчить про те, що ICG може відігравати вирішальну роль у збереженні функції нирок під час хірургічного втручання в обсязі резекції нирки.

На основі даних, наведених у табл. 5.5. та 5.6., ми можемо інтерпретувати та порівняти зміни рШКФ через місяць та три місяці після операції у пацієнтів досліджуваних груп. Аналіз було проведено для 48 пацієнтів протягом одного місяця через вибуття пацієнтів з подальшого спостереження. Серед них І група ($n=23$), ІІ група ($n=21$) і 3 група ($n=4$) (табл. 4). Через три місяці результати отримано лише у 17 пацієнтів І групи ($n=7$), ІІ групи ($n=10$) (табл. 5.6).

Через місяць після операції. У цьому аналізі вік на момент постановки діагнозу та базова рШКФ є значущими предикторами зміни рШКФ, причому обидва мають негативний вплив (як вказують негативні оцінки). Часткова ішемія

(група II) демонструє позитивну оцінку порівняно з повною ішемією (група I), але ефект не є статистично значущим ($p=0,077$). Різниця між відсутністю ішемії (група III) і повною ішемією (група I) також не є статистично значущою ($p=0,269$).

Таблиця 5.5

Аналіз зміни ШКФ (n=48) через 1 місяць після операції.

	Оцінка	станд. Помилка	Pr (> z)	95% ДІ
Вік на момент встановлення діагнозу	-0,012	0,002	<0,001	-0. 016 до -0,007
Базовий рівень рШКФ	-0,01	0,002	<0,001	-0. 013 до -0,006
Тривалість ішемії				
Часткова / повна	0,107	0,059	0,077	-0. 012 до 0,227
Без ішемії / повна ішемія	0,13	0,116	0,269	-0. 105 до 0,364

Таблиця 5.6

Аналіз зміни ШКФ (n=17) через 3 місяці після операції.

	Оцінка	станд. Помилка	Pr (> z)	95% ДІ
Вік на момент встановлення діагнозу	-0,011	0,004	0,037	-0. 02 до -0,001
Базовий рівень рШКФ	-0,005	0,003	0,117	-0. 011 до 0,002
Тривалість перебування в лікарні	0,084	0,039	0,076	-0. 012 до 0,179
Тривалість ішемії				
Часткова / повна	0,114	0,117	0,365	-0. 171 до 0,4
Локалізація пухлини				
Бічна/передня	-0,374	0,196	0,104	-0. 854 до 0,105
Задня / передня	0,106	0,111	0,378	-0. 166 до 0,377
Складність пухлини				
Легкий/складний	0,404	0,188	0,075	-0. 055 до 0,863
Середній /складний	0,189	0,184	0,344	-0. 261 до 0,639

Через три місяці після операції. На цьому етапі вік на момент постановки діагнозу є єдиним значущим прогностичним фактором, що негативно впливає на зміну рШКФ. Початкова рШКФ і тривалість перебування в лікарні не мають статистично значущого зв'язку зі зміною рШКФ. Порівнюючи час теплової ішемії, немає істотних відмінностей між частковою ішемією (група II) і повною ішемією (група I) або між локалізаціями пухлини (латеральною, задньою та передньою). Рівень складності пухлини (легкий, середній і важкий) також не демонструє суттєвих відмінностей у зміні рШКФ.

Найбільш помітною різницею між даними, отриманими через 1 і 3 місяці після операції, є зміна значущості вихідної рШКФ. Це важливий провісник через місяць після операції, але не через три місяці після операції. Вплив віку на момент встановлення діагнозу залишається значним в обидва моменти часу.

Таким чином, вік на момент постановки діагнозу відіграє значну роль у зміні рШКФ, причому збільшення віку призводить до зменшення зміни рШКФ. Однак інші фактори, такі як тип ішемії та характеристики пухлини, не виявляють значного впливу на зміну рШКФ як через місяць, так і через три місяці після операції.

Включення ICG як інтраопераційного інструменту керівництва при резекції нирки дозволило покращити хірургічні результати, мінімізувати ускладнення, пов'язані з ішемією, і сприяти збереженню ниркової тканини. Ідентифікація факторів, які суттєво впливають на зміни швидкості клубочкової фільтрації після операції, таких як передопераційна рШКФ, складність пухлини та вік пацієнта, може допомогти оптимізувати процедури резекції нирки та покращити результати лікування пацієнтів. Потрібні подальші дослідження для визначення довгострокового впливу ICG на збереження функції нирок у пацієнтів, які перенесли РН з приводу пухлин нирок.

5.2 Порівняння результатів периопераційних показників пацієнтів після перенесеної лапароскопічної резекції нирки з різними методами теплової ішемії нирки та відкритої резекції нирки.

Порівняльний аналіз периопераційних показників між ЛРН та ВРН надає цінні дані щодо хірургічних нюансів лікування ниркових пухлин. Наше дослідження оцінило параметри, такі як об'єм крововтрати (ОК), тривалість операції (ТО), тривалість теплової ішемії (ТТІ) та післяопераційні зміни в рівні оцінюваної швидкості клубочкової фільтрації (ПО eGFR).

Серед 455 включених пацієнтів (366, які перенесли відкриту РН та 89, які перенесли лапароскопічну РН) 178 (39,1%) були зіставлені на основі балів схильності. Статистично значущих різниць не виявлено між двома групами за такими змінними, як вік, стать, індекс маси тіла, вихідний eGFR та найбільший розмір пухлини, які використовувалися для збігу за балами схильності. В дослідження включено дві групи пацієнтів: Група 1 включала тих, хто переніс ЛРН (n=89), а Група 2 включала пацієнтів, які перенесли ВРН (n=89).

Групу 1А зіставили з Групою 2, що призвело до 39 пацієнтів у кожній групі. Так само Групу 1Б зіставили з Групою 2, а також Групу 1С і Групу 2. Для кожного порівняльного порівняння типи операцій оцінювалися за допомогою тесту Вілкоксона, і були зафіксовані двосторонні р-значення. Результати порівняння відображено в таблицях 5.7. – 5.10.

Оцінка змін швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) надає цінні відомості щодо функції нирок після операції. Зокрема, Група 1 (ЛРН) систематично демонструвала менші зміни з медіанним значенням 66 [56 - 80] в eGFR порівняно з Групою 2 (ВРН) з медіанним значенням 57,2 [46,9 - 66,6]. Як абсолютні зміни в eGFR, так і їх відсоткові зміни показали значущі різниці між групами. Група 1 (ЛРН) відзначилася меншою зміною в eGFR з медіанним значенням -10 [-21; - 1,2] у порівнянні з Групою 2 (ВРН) з медіанним значенням -20,1 [-26,7; - 8,3] (Таблиця 1). Статистично значущі вищі значення eGFR після операції також були знайдені в усіх лапароскопічних підгрупах.

Це спостереження свідчить про те, що лапароскопічні підходи можуть бути пов'язані з порівняно кращим збереженням функції нирок порівняно з відкритою хірургією.

Таблиця 5.7.

Результати порівняльного аналізу периопераційних показників між лапароскопічною резекцією нирки та відкритою резекцією нирки

Показники	Група 1 ЛРН (n=89)	Група 2 ВРН (n=366)	p-value
Крововтрата, мл, медіана (IQR)	200 [100; 500]	100 [100; 120]	*<0.001
Тривалість операції, хв, медіана (IQR)	160 [135; 190]	100 [90; 120]	*<0.001
Тривалість теплової ішемії, хв, медіана (IQR)	20 [14; 23]	10 [6; 15]	*<0.001
ПО eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	66 [56; 80]	57.2 [46.9; 66.6]	*<0.001
Зміна eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	-10 [-21; 1.2]	-20.1 [-26.7; -8.3]	*<0.001
Зміна eGFR (%), медіана (IQR)	-0.13 [-0.26; 0.01]	-0.26 [-0.35; -0.11]	*<0.001

*Значущі відмінності ($\alpha < 0,05$).

Порівняння об'єму крововтрати (ОК) між групами показує значущі різниці. Група 1 (ЛРН) мала помітно вищий ОК з медіанним значенням 200 [100 – 500] мл порівняно з Групою 2 (ВРН) з медіанним значенням 100 [100 – 120] мл, що відбувалося за рахунок операцій з видалення пухлин більшого розміру. Проте, при аналізі в підгрупах, аналогічна тенденція спостерігається для підгруп 1А і 1С, тоді як у підгрупі 1В не виявлено статистично значущих різниць в ОК порівняно з Групою 2 ($p=0,065$), що свідчить про зменшення ризику крововтрати при використанні ІЗ флуоресценції під час резекції нирки. (Таблиці 5.8. – 5.10.). Ні один пацієнт з жодної з груп не потребував гемотрансфузії.

Результати порівняльного аналізу периопераційних показників між лапароскопічною резекцією нирки з повною ішемією та відкритою резекцією нирки

Показники	Група 1А ЛРН (повна ішемія) (n=39)	Група 2 ВРН (n=39)	p-value
Крововтрата, мл, медіана (IQR)	250 [150; 500]	100 [100; 110]	*0.003
Тривалість операції, хв, медіана (IQR)	155 [140; 180]	100 [90; 117.5]	*<0.001
Тривалість теплової ішемії, хв, медіана (IQR)	20 [16; 23.5]	11 [7; 14.5]	*<0.001
ПО eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	61 [52.6; 71.5]	49.4 [42.4; 58.1]	*<0.001
Зміна eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	-11.9 [-22.8; -4.1]	-19.8 [-25.7; -11.2]	0.062
Зміна eGFR (%), медіана (IQR)	-0.16 [-0.27; 0.05]	-0.28 [-0.34; -0.17]	*0.007

*Значущі відмінності (p < 0,05).

Значно більша тривалість операції (ТО) представляє інший важливий фактор, що розглядається. У всіх підгрупах Група 1 (ЛРН) мала значно більший час операції з медіанним значенням 160 [135 – 190], порівняно з Групою 2 (ВРН) з медіанним значенням 100 [100 – 120] хвилин, p< 0,001.

Тривалість теплової ішемії (ТТІ), є важливим аспектом у хірургічних втручаннях на нирках, показує значні відмінності між групами. Зокрема, Група 1 (ЛРН) в усіх підгрупах, за винятком 1С, систематично демонструвала більшу ТТІ порівняно з Групою 2 (ВРН). р-значення менше 0,001 підкреслює статистичну значущість цієї різниці (Таблиці 5.8. – 5.10.).

Результати порівняльного аналізу периопераційних показників між лапароскопічною резекцією нирки з сегментарною ішемією та навігацією індоціаніном зеленим та відкритою резекцією нирки

Показники	Група 1В ЛРН (сегм.ішемія+ІЗ) (n=32)	Група 2 ВРН (n=32)	p-value
Крововтрата, мл, медіана (IQR)	180 [50; 500]	100 [100; 110]	0.065
Тривалість операції, хв, медіана (IQR)	181.5 [143.8; 200.5]	100 [90;120]	*<0.001
Тривалість теплової ішемії, хв, медіана (IQR)	20 [18.8; 24.3]	10 [6; 15]	*<0.001
ПО eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	69.5 [61; 91]	61.9 [50.2; 77.6]	*0.005
Зміна eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	-3 [-11.6; 4]	-16.7 [-32; -3.2]	*0.002
Зміна eGFR (%), медіана (IQR)	-0.03 [-0.16; 0.07]	-0.21 [-0.4; 0.47]	*<0.001

*Значущі відмінності (p < 0,05).

Таблиця 5.10.

Результати порівняльного аналізу периопераційних показників між лапароскопічною резекцією нирки з сегментарною ішемією та відкритою резекцією нирки

Показники	Група 1С ЛРН (сегм. ішемія) (n=18)	Група 2 ВРН (n=18)	p-value
Крововтрата, мл, медіана (IQR)	180 [108.8; 395]	100 [100; 110]	*0.035
Тривалість операції, хв, медіана (IQR)	137.5 [117.5; 176.2]	112.5 [91.3;130]	*0.006
Тривалість теплової ішемії, хв, медіана (IQR)	3 [1,2; 17.5]	7 [1.3; 13]	0.446
ПО eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	67.5 [58.5; 70.1]	58.8 [52.5; 73.4]	0.389
Зміна eGFR, мл/хв/1,73м ² , медіана (IQR)	-12.7 [-19.5; -3.7]	-21.2 [-25.8; 7.1]	0.161

Зміна eGFR (%), медіана (IQR)	-0.16 [-0.27; 0.05]	-	-0.21 [-0.33; -0.09]	0.252
-------------------------------	---------------------	---	----------------------	-------

*Значущі відмінності ($p < 0,05$).

Отже, ці результати загалом підкреслюють важливі фактори, які лікарі повинні враховувати при виборі між ЛРН та ВРН. Хоча ЛРН має переваги у збереженні функції нирок та мінімізації зниження eGFR, разом із зменшенням травми черевної порожнини, такий доступ при хірургічному втручанні також може мати потенційні недоліки, такі як збільшена крововтрата та подовжений час операції. Впровадження вдосконалених технік, інтраопераційної навігації та подальшого вивчення управління ішемією може потенційно вирішити ці проблеми.

Необхідно визнати деякі обмеження нашого дослідження. Ретроспективний характер даних для пацієнтів, які отримували ВРН, відсутність інформації щодо локалізації ниркових пухлин та можливість впливу вибіркового спостереження можуть вплинути на узагальнення наших результатів. Крім того, довгострокові результати, які виходять за межі цього дослідження, вимагають подальшого дослідження для визначення тривалого впливу цих хірургічних підходів на функцію нирок.

Висновки за розділом.

1. Порівняльний аналіз між лапароскопічною резекцією нирки та відкритою резекцією нирки показав значущу різницю в періопераційних показниках, включаючи оцінку крововтрати, час операції та час теплової ішемії, на користь відкритої резекції нирки.

2. Лапароскопічна резекція нирки має переваги щодо збереження функції нирок та мінімізації зниження швидкості клубочкової фільтрації, що відображає його потенціал підтримувати довгострокову функцію нирок. Використання інноваційних технік, таких як інтраопераційна навігація з використанням індоцианіну зеленого, сприяє точній та обмеженій ішемії, що сприяє покращенню збереження функції нирок.

3. Спостерігаються переваги лапароскопічної резекції нирки, включаючи зменшення травми при операції та покращення збереження функції нирок, які потрібно враховувати разом із викликами, такими як збільшена крововтрата та подовжений час операції. Впровадження вдосконалених технік, інтраопераційної навігації та подальше вивчення контролю ішемії може потенційно допомогти вирішити ці проблеми.

Матеріали розлілу відображені у наукових публікаціях:

1. Advantages of selective ischemia and indocyanine green fluorescence navigation in laparoscopic partial nephrectomy: preliminary results / Molchanov RM, Goncharuk OO, Blyuss OB // Urologiya. 2022. Т. 26, № 2. С. 102–110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555.

2. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy / Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R // Med. perspekt. 2023. Т. 28, № 4. С. 80-87. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040.

3. ICG навігація при лапароскопічній резекції нирки: результати хірургічного лікування та фактори, що впливають на швидкість клубочкової фільтрації / Молчанов Р.М., Гончарук О.О. // Перспективи та інновації науки. 2024. № 3(37). С. 1389–1402. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1388-1402.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогоднішній день єдиним ефективним методом лікування локалізованого раку нирки є хірургічне лікування. Для пухлин стадії T1-T2, «золотим стандартом» лікування є резекція нирки [62,119,138,144,152,217]. Все більше вивчається проблема збереження функціональної паренхіми нирки, тому виникають дослідження які доводять ефективність та безпечність органозберігаючих операцій при пухлинах стадії T₃, як в онкологічному аспекті, так і відносно післяопераційних ускладнень [118,176]. Однак не тільки злоякісні утворення нирок потребують хірургічної тактики, існують доброякісні утворення, або ускладнені кістозні утворення нирки, при яких необхідним являється видалення утворення, враховуючи підвищені ризики розриву капсули пухлини, та масивної кровотечі, або малігнізації елементів пухлинного процесу [29,151,205]. Не зважаючи на те, що злоякісні та доброякісні пухлини мають чіткі рентгенологічні ознаки, за якими визначається тактика лікування, після проведення екстирпаційної хірургії, у випадках з запідозреним локалізованим раком нирки, гістологічні знахідки доброякісних процесів мають значну частку (до 10 %) [62].

В нашому дослідженні, більшості пацієнтів, яким виконана лапароскопічна резекція нирки, первинний діагноз виставлявся на основі випадкового УЗД при скринінгових дослідженнях, або при інструментальній оцінці патології шлунково-кишкового тракту, або серцево-судинних захворювань. Така тенденція у діагностиці ниркових пухлин, повною мірою співпадає зі світовими даними [20,124].

Характеристику пухлини оцінювали на основі зображень комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням. Складність пухлини визначали за допомогою шкали R.E.N.A.L, яка є стандартною та найбільш

розповсюдженою системою оцінки ниркових пухлин у більшості спеціалізованих центрах [61,172,**Ошибка! Источник ссылки не найден.**,216].

При дослідженні фізіологічних показників, в розрахунках індексу маси тіла, при визначені медіан було виявлено середній ІМТ більше 25 кг/м² в усіх підгрупах дослідження, що інтерпретується як надлишкова вага. Це спостереження узгоджується з результатами багатьох досліджень, де ожиріння визнається одним із достовірних факторів ризику захворювання нирково-клітинним раком [55,91,99], проте деякі дослідники заперечують зв'язок представленого фактору на прогноз виникнення даної патології [41].

Аналіз біологічних факторів виявив загальну тенденцію їх впливу на захворюваність, прогноз лікування та рівень післяопераційних наслідків у пацієнтів з пухлинами нирки. В основній групі дослідження було визначено що частка пацієнтів чоловічої статі складала 59%. Цей факт ще раз підтверджує результати оцінки захворюваності НКР, які кажуть що чоловіки мають більші ризики виникнення даної патології ніж жінки. Слід також відмітити, що при оцінці функціональних показників в післяопераційному періоді, нами було виявлено що у пацієнтів чоловічої статі рівень рШКФ був на 12% нижчим ніж у жінок (p=0,009). Це узгоджується із твердженнями про те, що у чоловіків більші ризики виникнення хронічної хвороби нирок після хірургічного лікування [20,37,148].

Для планування обсягу хірургічного втручання всім пацієнтам з групи лапароскопічних втручань проводилась комп'ютерна томографія нирок з внутрішньовенним контрастуванням. Цей рентгенологічний метод є стандартним для оцінки характеристик ниркових пухлин [10,61,62,124]. Однак, в нашому дослідженні ключова роль віддавалась пошуку сегментарної артерії для обмеження ішемічного впливу на нирку під час хірургічного втручання [155, 207,213]. Для планування проведення інтраопераційної сегментарної ішемії необхідно оцінити індивідуальні особливості пацієнта та критерії пухлинного процесу [155].

Нами розроблено алгоритм, який дозволяв планувати тип інтраопераційною ішемії при відсутності доступної сегментарної артеріальної судини, за рахунок таких факторів як розмір пухлини (більше 30 мм, або менше), кількості балів за шкалою RENAL (більше, або менше 6 балів), та розташуванням пухлини відносно паренхіми (>50% пухлини екстраренально, або інтраренально). Цей новітній підхід дозволив оптимально визначити необхідність тотальної ішемії, або обрати техніку “без затискача”, та заслуговує в подальшому широко впроваджувати даний алгоритм в клінічну практику.

В післяопераційному періоді у всіх пацієнтів ми дотримувались тактики хірургії швидкого відновлення (Fast Track Surgery/ERAS), що включало ранню активізацію пацієнта, відмову від наркотичних анальгетиків, споживання води та твердої їжі в день хірургічного втручання. Визначені підходи до ведення пацієнтів після хірургічних втручань в області урології, багатократно довели свою ефективність у ранньому відновленні пацієнтів у багатьох мета-аналізах, багатоцентрових, когортних, рандомізованих дослідженнях [19,123].

Для проведення експериментального дослідження нами було детально вивчено ангіоархітектоніку нирок у щурів, і було виявлено технічно можливість змоделювати часткову ішемію нирки у цих тварин за рахунок розвиненої артеріальної структури кровопостачання нирки та наявності не тільки гілок загальної артерії нирки, а і сегментарних судин, що мають екстраренальне розгалуження [214].

Нами вперше розроблено експериментальну модель сегментарної ішемії нирки, успішність якої підтверджено вузькоспектральною візуалізацією в ближньому інфрачервоному спектрі.

Також вперше були порівняні гістологічні та імуногістохімічні зміни в нирках після тотальної та часткової ішемії в експерименті на 7му добу та через 30 днів життя щурів після операції.

При проведенні порівняльного аналізу індексу H-score, для кількісної оцінки експресії фактора HIF-1 α , було виявлено статистично значимі відмінності між дослідними групами тварин. Аналіз виявив вищу інтенсивність експресії

цього маркера у клітинних популяціях тубулярного епітелію та стромі в першій групі у порівнянні з другою групою, які піддавались ішемічному впливу. Конкретні значення статистичних індексів $Z\ 2.8$ ($p = 0.005$) для тубулярного епітелію та $Z\ 2.16$ ($p = 0.03$) для стромальних клітин відповідно, демонструючи більш виражену активацію HIF-1 α у клітинах, в нирках які піддавалися тотальній ішемії на 30-й день після операції. Враховуючи оригінальність інформації та відсутність однорідних досліджень, можна звернути увагу на деякі наукові роботи, які вивчали роль та важливість фактора індукованого гіпоксією (HIF-1 α) в інших аспектах.

HIF-1 як основний транскрипційний регулятор відіграє значну роль у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. Огляд Yang C та ін. (2021) описує механізми активації HIF-1, його сигнальні шляхи, природні інгібітори та роль у захворюваннях, що може сприяти розвитку нових підходів у діагностиці та лікуванні [211].

У вивченні патогенезу діабетичної ретинопатії визначено, що зниження рівня кисню в тканині сітківки може викликати надмірну експресію HIF-1 α , а експресія HIF-1 α прямо корелювала з прогресуванням захворювання на ранніх стадіях [208].

В дослідженні Xue та ін. (2022) вивчали роль HIF-1 α в захисних реакціях при ішемічно-реперфузійному пошкодженні ниркової паренхіми. Таким чином активація сигнального шляху HIF-1 α /VEGF у самців щурів сприяла ангіогенезу при гострому пошкодженні нирок [203]. В дослідженні гострого ураження нирок також було виявлено що рівень експресії HIF-1 α залежав від вираженості макрофагального запалення [115].

Запалення в тканині нирки та індуція ангіогенезу можуть також мати про-онкологенний потенціал, що потрібно також враховувати при дослідженні інтенсивності експресії факторів HIF-1 α та VEGFR при моделюванні гіпоксії нирки [106]. Проте, більш пізні наукові роботи визначають HIF-1 α , як фактор який превалює в моделі гострої ішемії нирки та негативно впливає на онкогенез, а, насамперед, при хронічній гіпоксії збільшується частка фактору HIF-2 α , який

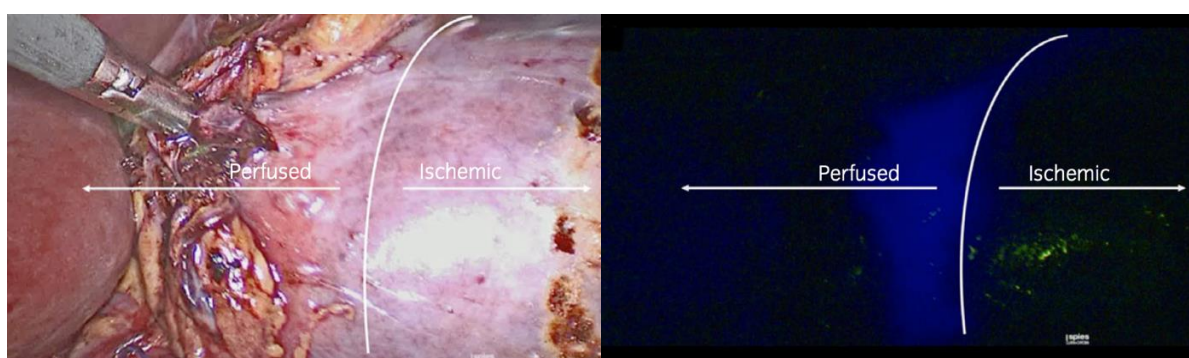
активує різноманітні сигнальні шляхи, що призводять до розвитку світлоклітинної нирково-клітинної карциноми нирки [134].

Результати досліджень, що представлені вище, свідчать про безпечність використання сегментарної ішемії нирки, як альтернативу тотальній тепловій ішемії при лапароскопічній резекції нирки, що підтверджено результатами імуногістохімічного визначення експресії фактору індукованого гіпоксією в тканині нирок щурів.

Оцінюючи важливість вибору методу інтраопераційної ішемії, нами визначено що проведення сегментарної ішемії має на 13.1% кращі результати швидкості клубочкової фільтрації на 4й день після операції в порівнянні з тотальною тепловою ішемією, що визнає необхідність мінімізації ішемічного впливу на паренхіму нирки під час операції, що знижує ішемічно-реперфузійне ушкодження нирки та покращує функціональні показники в ранньому післяопераційному періоді [132,202]. Лапароскопічна резекція нирки з сегментарною ішемією є безпечним методом хірургічного лікування для пацієнтів з пухлинами нирок, при індивідуалізованому підході, та врахуванні особливостей пацієнта [155]. Проте існують дослідження, результати яких суперечать отриманим даним. Long J-A та ін. і Yezdani M. та ін. скептично відносяться до використання сегментарної ішемії при резекції нирки за рахунок відсутності достовірних даних про позитивний вплив на довгострокову функцію нирки при підвищені ризику інтраопераційних ускладнень. При цьому перевагу сегментарній ішемії все ж таки слід надавати при лікуванні пацієнтів з єдиною ниркою, або важкою ХХН [121,213]

Також у нашому дослідженні було виявлено, що використання ICG у групі сегментарної ішемії (оц. 0,125; ст. пом 0,048; Pr ($>|z|$) 0,011, 95% ДІ 0,03 до 0,221) значно покращило результати функціональної спроможності нирок порівняно з групою, де ICG не використовувався (оц. 0,158; ст. пом 0,085; Pr ($>|z|$) 0,068, 95% ДІ -0. 012 до 0,328). Це узгоджується з попередніми дослідженнями, які продемонстрували потенційні переваги використання ICG під час резекції нирки для покращення функціональних результатів [132, 218]. Використання методу

флуоресцентної візуалізації у ближньому інфрачервоному спектрі стало ключовим елементом для покращення точності вибіркового затискання сегментарної артерії під час резекції нирки. Техніка NIRF відзначена як відносно безпечний метод, який може сприяти поліпшенню короткострокових функціональних результатів після операції. [132,184,191]. Було представлено, що ICG покращує інтраопераційну візуалізацію кровопостачання нирки (Рис 6.1.) і покращує ідентифікацію краю пухлини, що може призвести до кращого збереження здорової ниркової тканини [110,173,184].



А.

Б.

Рис 6.1. Сегментарна ішемія нирки (А - без флуорисцентної візуалізації; Б – флуорисцентна візуалізація в ближньому інфрачервоному спектрі з використанням індоціаніну зеленого)

Примітка. Ілюстрація Lee HJ, Chen K, Molchanov R, Schwentner C, Sim ASP, 2018.

Ряд авторів [181] також підкреслили важливість мінімізації часу теплової ішемії під час часткової нефректомії, оскільки кожна хвилина затискання ниркових воріт може негативно вплинути на функцію нирок.

Ronticelli [154] підкреслив роль ішемічно-реперфузійного ураження у розвитку хронічної хвороби нирок та гострої ниркової недостатності.

Крім того, наші результати свідчать про те, що використання ICG під час часткової нефректомії може сприяти більш точному та менш інвазивному хірургічному підходу, який може бути пов'язаний зі зниженим ризиком ускладнень та покращенням одужання [64,132]. У нашому дослідженні у

пацієнтів групи ПА спостерігалось значно нижче зниження рШКФ порівняно з групою ПВ, що вказує на те, що використання ICG могло сприяти кращому збереженню функціональному стану нирки.

Використання ICG як інтраопераційного інструменту наведення також досліджувалося в інших урологічних онкологічних операціях, таких як виявлення сторожових лімфатичних вузлів під час мінімально інвазивних роботичних процедур, а також у хірургічній практиці загалом, що дозволило підвищити ефективність інтраопераційного дослідження кровообігу та лімфатичної системи [11,17]. Позитивні результати, які спостерігались в цих дослідженнях, додатково підтверджують потенційні переваги включення ICG у процедуру лапароскопічної резекції нирки.

Це дослідження підкреслює потенційні переваги використання індоцианіну зеленого під час резекції нирки для кращого інтраопераційного контролю та покращення збереження функції нирок. Наші висновки узгоджуються з попередніми дослідженнями, які продемонстрували переваги ICG при резекції нирки [17,64,182,183,184] і підкреслюють важливість мінімізації часу ішемії для збереження функції нирок [135,181,154]. Потрібні подальші дослідження для визначення оптимального часу, дозування та методу введення ICG, а також для вивчення його довгострокового впливу на функцію нирок та онкологічні результати.

Оцінка змін швидкості клубочкової фільтрації надає цінну інформацію щодо функції нирок після операції. Зокрема, у пацієнтів які перенесли лапароскопічну резекцію нирки нами зафіксовано менші зміни ШКФ з медіанним значенням 66 [56 - 80] порівняно з групою відкритої резекції нирки з медіанним значенням 57,2 [46,9 - 66,6] ($p < 0.001$). Група ЛРН відзначилася меншим зниженням післяопераційної ШКФ (-10 [-21 - 1,2]) у порівнянні з ВРН (-20,1 [-26,7 - 8,3]) ($p < 0.001$). Статистично значущі вищі значення ШКФ після операції також були знайдені в усіх лапароскопічних підгрупах. Як абсолютні зміни в ШКФ, так і їх відсоткові зміни показали значущі різниці між групами.

Це спостереження демонструє, що лапароскопічні методи можуть впливати на краще збереження ниркової функції порівняно з традиційною відкритою хірургією. Такий висновок узгоджується з іншими дослідженнями, які вказують на переваги ренопротективного ефекту мінімально інвазивних методів [155]. Висока точність лапароскопічних втручань в онкоурології та обмеження пошкодження ниркової тканини сприяють збереженню ниркової функції. Ці висновки узгоджуються з науковими даними, які свідчать, що використання інтраопераційної навігації з індоціаніном зеленим для обмеженої ішемії дозволяє досягти точної та локалізованої ішемії, що в свою чергу сприяє кращому збереженню ниркової функції [64,155]. Це підкреслює еволюційну роль інтраопераційної навігації у вдосконаленні хірургічних технік та оптимізації результатів лікування.

Аналіз втрати крові між групами виявив істотні відмінності. У групі ЛРН, середній об'єм втрати крові становив 200 [100 – 500] мл, що вище, ніж у групі ВРН, з медіаною 100 [100 – 120] мл. Цей же результат спостерігався в підгрупах ЛРН з тотальною ішемією та сегментарною ішемією, де різниця була статистично значущою ($p < 0,001$), в той час як підгрупа ICG-сегментарної ішемії не продемонструвала статистично значущих відмінностей у втраті крові порівняно з групою 2 ($p = 0,065$).

Необхідно підкреслити, що обсяг інтраопераційної крововтрати залежить від багатьох аспектів, включно з хірургічною технікою, розміром пухлини та індивідуальними особливостями пацієнта. Спостереження за значно більшою крововтратою у групі, яка пройшла лапароскопічну резекцію нирки, викликає питання, оскільки лапароскопія традиційно вважається методикою з меншою інвазивністю та, відповідно, з меншою кількістю крововтрати. Хоча існують дослідження, які асоціюють лапароскопічні методи зі зниженням крововтрати [216], наші знахідки збігаються з даними, представленими Kartal та колегами, де було зафіксовано зростання крововтрати при лапароскопічній резекції нирки [94]. Потенційні чинники, що впливають на збільшення крововтрати в підгрупі тотальної ішемії, можуть включати складнощі, пов'язані з лапароскопічною

дисекцією, особливо при видаленні інтрапаренхіматозних пухлин, які можуть спричинити ненавмисне ушкодження кровоносних судин, також повна теплова ішемія не передбачає перетиснення ниркової вени, що підвищує ризики ретроградної венозної кровотечі. З іншого боку, використання сегментарної ішемії для збереження часткового кровотоку в нирці іноді не приводить до повного припинення кровопостачання ураженої пухлиною частини нирки, що призводить до збільшення крововтрати в підгрупах сегментарної ішемії. Проте, отримані дані свідчать про перевагу флюоресцентної візуалізації під час резекції з частковою ішемією що значно зменшує обсяг крововтрати.

Не дивлячись на статистично підтверджену відмінність в обсязі інтраопераційної крововтрати, яка свідчить на користь відкритої резекції нирки (ВРН) у порівнянні з лапароскопічною резекцією нирки (ЛРН) з повною або частковою ішемією без використання флуоресцентної навігації, цей фактор не вплинув на функціональні результати та ефективність хірургічного лікування в обстежуваній когорті пацієнтів. Це обумовлено тим, що в жодній з груп не було необхідності у проведенні гемотрансфузії, а також не спостерігалось відмінностей у профілі періопераційних та післяопераційних ускладнень

Тривалість хірургічного втручання виступає як ще один ключовий компонент, який береться до уваги. Для кожної підгрупи, що проходили лапароскопічні резекції нирки, спостерігалось збільшення часу проведення оперативного втручання з медіаною в 160 [135 – 190] хвилин, у порівнянні з групою, де відкриті резекції нирки мали медіану 100 [100 – 120] хвилин, з $p < 0,001$. Це спостереження узгоджується з припущенням, що лапароскопічні втручання, як правило, вимагають більш складних та тривалих процедур через обмеження, накладені мінімально інвазивним методом. Додаткову складність вносить застосування сегментарної ішемії, що вимагає детальної дисекції ниркової судинної ніжки та сегментарних судин. На відміну від цього, відкрита хірургія надає кращу видимість та можливості для маніпуляцій, що може призвести до зменшення тривалості операції. Це підтверджується даними дослідження Yu та співавторів, де було відзначено, що довша тривалість операції

пов'язана з проведенням лапароскопічної резекції нирки. Попри те, що лапароскопічні резекції нирки вважаються ефективними з точки зору часу, пов'язані з методикою складнощі можуть викликати збільшення тривалості операції. Впровадження передових лапароскопічних методик та використання новітніх технологій мають потенціал спростити хірургічний процес та зменшити тривалість втручання [216].

При порівнянні та дослідженні тривалості теплової ішемії (ТТІ), ми отримали помітні відмінності між досліджуваними групами. Специфічно, усі підгрупи ЛРН, за винятком підгрупи сегментарної ішемії, консистентно зазнали подовжену ТТІ у порівнянні з групою ВРН, зі статистично значущою різницею ($p < 0,001$) Збільшення тривалості теплової ішемії в контексті ЛРН корелює з даними інших наукових праць, акцентуючи на специфіці цієї хірургічної техніки та необхідності її оптимізації [75,83,132]. Попередні дослідження вказують на здатність лапароскопії мінімізувати ішемічні ушкодження через покращену візуалізацію та ретельну дисекцію [70]. Проте, наші висновки виокремлюють потребу в подальшому аналізі стратегій управління ішемією під час лапароскопічних інтервенцій. Використання сегментарної ішемії, розглянуте в даному дослідженні, надає обнадійливу перспективу для подальшого вивчення та вирішення даного питання [155]. Зокрема, сегментарна ішемія, що зберігає перфузію у значній частині нирки, може знизити ушкодження ниркової паренхіми та дозволити здійснення більш тривалої теплової ішемії, тим самим, редукуючи крововтрату, що було демонстровано в підгрупі сегментарної ішемії з використанням ICG.

ВИСНОВКИ

1. Розроблена експериментальна модель дозволила ефективно відтворити часткову та повну ішемію нирок під контролем флуоресцентної візуалізації з використанням ІЦЗ. Значно вищий рівень експресії HIF 1 α в тубулярному епітелії через 1 місяць після моделювання повної ішемії - H-score 91,9 (82,1; 97,8) - свідчить про сильнішу та інтенсивнішу тканинну гіпоксію у порівнянні з частковою ішемією, де зареєстрований H-score 38,1 (22,4; 60,6), гіпоксичного пошкодження ниркової тканини."

2. Запропонований алгоритм планування лапароскопічної резекції нирок базується на визначенні за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) доступності для контролю сегментарної артерії нирки. Індекс RENAL та розмір пухлини виступають як ключові фактори, що впливають на можливість безпечного та ефективного застосування сегментарної ішемії, зокрема з використанням ІЗ флуоресцентної візуалізації. Використання цього алгоритму дозволило обрати індивідуальну стратегію сегментарної ішемії як найкращу для 50 (89%) з 56 пацієнтів, у яких було ідентифіковано сегментарну артерію.

3. Виявлено, що застосування часткової ішемії з використанням індоціаніну зеленого (ІЗ) флуоресценції значно покращує функціональні результати після резекції нирки. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) після часткової ішемії була на 12,5% вищою порівняно з показниками після повної ішемії на четвертий день після оперативного втручання ($p = 0.011$). Також встановлено, що локалізація пухлини відіграє важливу роль у відновленні функції нирки: рШКФ було на 16,6% краще у пацієнтів з менш складними пухлинами за шкалою R.E.N.A.L. в порівнянні з пацієнтами, у яких пухлини мали більшу складність ($p=0.03$).

4. Дослідженням встановлено, що основними детермінантами, які впливають на зміну розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на четвертий день після операції, є початковий рівень рШКФ ($p=0.02$) та складність

пухлини ($p=0.03$). Відмічено важливість віку пацієнта для динаміки рШКФ: на перший місяць після операції спостерігається зниження на 1.2% за кожен рік віку пацієнта ($p<0.001$), аналогічна тенденція зберігається і на третій місяць (зниження на 1.2% на кожен рік віку пацієнта, $p=0.037$), що вказує на тенденцію до зниження рШКФ із зростанням віку пацієнта.

5. Аналіз змін розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) через чотири дні після оперативного втручання виявив, що лапароскопічна резекція нирки сприяє кращому збереженню функцій нирок порівняно з відкритою резекцією. Зокрема, було зареєстровано зниження рШКФ після лапароскопічної резекції на -0.13 $[-0.26; 0.01]$ мл/хв/1,73 м², тоді як після відкритої резекції — на -0.26 $[-0.35; -0.11]$ мл/хв/1,73 м² ($p<0.001$). Використання сегментарної ішемії під контролем ICG-навігації призводить до меншого зниження рШКФ (-0.03 $[-0.16; 0.07]$ мл/хв/1,73 м²) у порівнянні з відкритою резекцією з тотальною ішемією (-0.26 $[-0.40; -0.47]$ мл/хв/1,73 м²), що підкреслює її переваги у збереженні ниркової функції, обумовлені більшою точністю процедури та меншою травматизацією ниркової паренхіми ($p<0.001$).

6. Ефективність запропонованого алгоритму планування лапароскопічної резекції нирки була підтверджена кращим збереженням функції нирок після операції. Сегментарна ішемія під контролем флуоресцентної навігації виявилася важливою для мінімізації хірургічного травматизму та забезпечення оптимального відновлення ниркової функції, тим самим підтверджуючи доцільність візуально контрольованого підходу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації хірургічного лікування пацієнтів з пухлинами нирок рекомендовано використовувати алгоритм, ключовим етапом якого є проведення КТ нирок з внутрішньовенним контрастуванням, та 3-D реконструкцією в артеріальній фазі дослідження. Цей метод є оптимальним для визначення анатомічних характеристик пухлини, оцінки пухлинного процесу за шкалою RENAL та визначення «цільової» артерії, яка кровопостачає сегмент нирки з пухлиною, або безпосередньо пухлину, що дозволяє ефективно планувати обсяг лікування та доступ при хірургічному втручанні, а також прогнозувати можливість мінімізації ішемії нирки під час операції.

2. Після оцінки зображень комп'ютерної томографії рекомендовано планування типу інтраопераційної ішемії за такими факторами: при виявленні доступної сегментарної або додаткової артерії, яка кровопостачає пухлину та технічна можливість хірургічного доступу до неї, рекомендовано проведення сегментарної ішемії під час хірургічного втручання. При відсутності «цільової артерії» необхідно оцінити характеристики пухлини, такі як розмір, ендofітність та індекс за шкалою RENAL. При розмірі менше 30 мм, екзофітному росту утворення та індексом RENAL < 6 слід проводити резекцію нирки без ішемії. У випадках коли пухлина більше 30 мм, має ендofітний ріст та RENAL > 6 балів, рекомендовано застосування тотальної теплової ішемії під час операції.

3. Для мінімізації хірургічного травматизму, ранньої реабілітації пацієнтів та збереження функціональної спроможності нирок рекомендовано проведення лапароскопічної резекції нирки із застосуванням сегментарної ішемії з флуорисцентною ангіографією для контролю кровообігу у нирці, яка досягається ретельною мобілізацією судинної ніжки і «цільової» артеріальної судини та накладання судинного затискача на сегментарну артерію. Після чого на сегментарну артерію накладається судинний затискач, в периферичну вену, внутрішньовенно болюсно вводиться 5 мл 0.25% розчину індоцианіну зеленого та проводиться оцінка лінії демаркації зеленого забарвлення нирки, де частина

нирки що не має забарвлення визначається як ішемізована. При відсутності кровопостачання пухлини проводиться видалення утворення в межах здорової паренхіми з послідуочим ушиванням ложа видаленої пухлини. В сукупності це дозволяє мінімізувати зниження рівня розрахункової швидкості клубочкової фільтрації в післяопераційному періоді.

4. З метою уникнення вторинного пошкодження паренхіми нирки внаслідок випадкового прошивання судин, після проведення реноррафії рекомендовано повторне введення 5 мл 0.25% розчину індоцианіну зеленого та оцінка відсутності порушень кровопостачання в прооперованій нирці.

5. Для оцінки змін функціональної спроможності нирок та наявності післяопераційних ускладнень рекомендовано проведення визначення рівню креатиніну крові та розрахунку швидкості клубочкової фільтрації на 4-й день, 30-й день та 3 місяць після операції, а також проведення УЗ-дослідження в аналогічних термінах.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Котов ВА, Вітрук ЮВ, Стаховський ЕО. Вплив резекції на функціональний стан нирки при нирково-клітинному раку. Клиническая онкология. 2014; 2: 18-21. - http://nbuv.gov.ua/UJRN/klinonk_2014_2_6.
2. Кошарний В.В., Пілін ЄВ., Молчанов Р.М., Абдул-Огли Л.В., Дем'яненко І.А. Використання діагностичних речовин для вивчення регіонарного кровообігу в нормі та при патології. Вісник проблем біології і медицини. 2019. Випуск 3(152) 260-263;
3. Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Вукалович ПС, Федоренко ЗП, Сумкіна ОВ. Шляхи зменшення інвалідизації населення України при пухлинах нирки. Урологія. 2017;21(4). DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-5279.21.4.2017.149769>
4. Стусь ВП, Бараннік КС. Зміни мікроциркуляторного русла паренхіми нирок щурів внаслідок експериментальної стійкої однобічної їх ішемії. Медичний форум. 2017; 11(11): 103-105.
5. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, та ін. Рак в Україні, 2017-2018. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 20. Київ - 2019 http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm.
6. Федоренко З, Гулак Л, Михайлович Ю, Горох Є, Рижов А, Сумкіна О, et al. Національний канцер-реєстр України. 2020. Рак в Україні, 2018-2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 21. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_21/index.htm
7. Федоренко З, Гулак Л, Михайлович Ю, Горох Є, Рижов А, Сумкіна О, et al. Національний канцер-реєстр України. 2022. Рак в Україні, 2020-2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби.

http://ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index.htm

8. Федоренко З, Сумкіна О, Зуб В, Горох Є, Гулак Л, Рижов А, et al. Національний канцер-реєстр України. 2023. Рак в Україні, 2021-2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкослужби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 24. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
9. Abdel Raheem A, Alowidah I, Capitanio U, Montorsi F, Larcher A, et al. Warm ischemia time length during on-clamp partial nephrectomy: does it really matter? *Minerva Urol Nephrol.* 2022; 74(2):194-202. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04466-9.
10. Agnello F, Albano D, Micci G, et al. CT and MR imaging of cystic renal lesions. *Insights into imaging.* 2020; 11(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0826-3>.
11. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätälä T, Spillmann T, Tuchin VV, Venermo M, Välisuo P. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging.* 2012;2012:940585. doi: 10.1155/2012/940585. Epub 2012 Apr 22. PMID: 22577366; PMCID: PMC3346977.
12. Anderson BG, Potretzke AM, Du K, Vetter JM, Bergeron K, et al. Comparing Off-clamp and On-clamp Robot-assisted Partial Nephrectomy: A Prospective Randomized Trial. *Urology.* 2019; 126: 102-109. doi: 10.1016/j.urology.2018.11.053.
13. Antonelli A, Cindolo L, Sandri M, Veccia A, Annino F, et al. Is off-clamp robot-assisted partial nephrectomy beneficial for renal function? Data from the CLOCK trial. *BJU Int.* 2022, 129, 217–224.
14. Antonelli A, Ficarra V, Bertini R, Carini M, Carmignani G, et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int.* 2012; 109(7): 1013-8. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10431.x.

15. Antonelli A, Minervini A, Sandri M, Bertini R, Bertolo R, et al. Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018; 74(5): 661–7. doi:10.1016/j.eururo.2018.07.029.
16. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform. 2018. Ukrainian.
17. Aoun F, Albisinni S, Zanaty M, Hassan T, Janetschek G, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel lymph node identification in urologic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Urol Nefrol.* 2018; 70(4): 361-369. doi: 10.23736/S0393-2249.17.02932-0.
18. Attawettayanon W, Yasuda Y, Zhang JH, Rathi N, Munoz-Lopez C, et al. Functional recovery after partial nephrectomy in a solitary kidney. *Urol Oncol.* 2023: S1078-1439(23)00467-2. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.12.004.
19. Azhar RA, Bochner B, Catto J, Goh AC, Kelly J, Patel HD, Pruthi RS, Thalmann GN, Desai M. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):176-187. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.051. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26970912; PMCID: PMC5514421.
20. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, et al. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol.* 2022; 39(3): 2022.
21. Bankhead, P., Loughrey, M.B., Fernández, J.A. *et al.* QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep* 7, 16878 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>
22. Barbas-Bernardos G, Herranz-Amo F, Caño-Velasco J, Gonzalo-Balbás Á, Subirá-Ríos D, et al. Effect of surgical approach on radical nephrectomy outcomes: Comparative study between open and laparoscopic nephrectomy. *Arch Esp Urol.* 2020; 73(3): 172-182.

23. Basile G, Breda A, Gomez Rivas J, Cacciamani G, Okhunov Z, et al. Young Academic Urologists (YAU) Uro-technology and Communication Working Group, Working Party of the European Association of Urology (EAU). Comparison between near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green and infrared imaging: on-bench trial for kidney perfusion analysis. A project of the ESUT-YAUWP group. *Minerva Urol Nefrol.* 2019; 71(3): 280-285. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03353-8.
24. Baudo A, Incesu RB, Morra S, Scheipner L, Jannello LMI, et al. Other-Cause Mortality, According to Partial vs. Radical Nephrectomy: Age and Stage Analyses. *Clin Genitourin Cancer.* 2023: S1558-7673(23)00235-5. doi: 10.1016/j.clgc.2023.10.011
25. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, Stief C, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2009; 56(4): 625-34. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.016.
26. Bensalah K, Pignot G, Legeais D, Madec FX, Lebacle C, et al. Complications of radical nephrectomy and partial nephrectomy: What are they? How can they be anticipated and managed? *Prog Urol.* 2022; 32(14): 928-939. doi: 10.1016/j.purol.2022.09.011.
27. Bhandarkar KP, Paul A, Mishra P, Taghizadeh A, Garriboli M. Perioperative morbidity of paediatric laparoscopic nephrectomy by transperitoneal and retroperitoneal approaches- any difference? *Scand J Urol.* 2021; 55(3): 257-261. doi: 10.1080/21681805.2021.1908419.
28. Blum KA, Gupta S, Tickoo SK, Chan TA, Russo P, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: biology, natural history and management. *Nat Rev Urol.* 2020; 17(12): 659-678. doi: 10.1038/s41585-020-00382-9.
29. Boissier R, Ouzaid I, Nouhaud FX, Khene Z, Dariane C, et al. AFU Committee of Urological Oncology. Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. *Int Urol Nephrol.* 2019; 51(6): 951-958. doi: 10.1007/s11255-019-02085-6.
- 30.

31. Breau RH, Kapoor A, Nash DM, Rowe N, Cristea O, et al. Partial vs. radical nephrectomy and the risk of all-cause mortality, cardiovascular, and nephrological outcomes. *Can Urol Assoc J.* 2020; 14(10): 337-345. doi: 10.5489/cuaj.6436.
32. Buffi N, Uleri A, Paciotti M, Lughezzani G, Casale P. et al. Techniques and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy for the treatment of multiple ipsilateral renal masses. *Minerva Urol Nephrol.* 2023; 75: 223–230.
33. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark.* 2011; 9(1-6): 461-73. <https://doi.org/10.3233/CBM-2011-0176>.
34. Calpin GG, Ryan FR, McHugh FT, McGuire BB. Comparing the outcomes of open, laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy: a network meta-analysis. *BJU Int.* 2023; 132(4): 353-364. doi: 10.1111/bju.16093.
35. Campbell SC, Uzzo RG, Karam JA, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: Evaluation, Management, and Follow-up: AUA Guideline: Part II. *J Urol.* 2021; 206(2): 209-18. doi:10.1097/JU.0000000000001912.
36. Cao C, Deng S, Wang B, Shi X, Ge L, et al. Intraoperative near-infrared II window fluorescence imaging-assisted nephron-sparing surgery for complete resection of cystic renal masses. *Clin Transl Med.* 2021; 11(10): e604. doi: 10.1002/ctm2.604.
37. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2019; 75(1):74-84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
38. Cerrella Cano C, Junquera Alonso E, Terroba Alonso M, Cáceres Pieter CE, Parapar Álvarez L, et al. Upper gastrointestinal bleeding secondary to late gastric metastasis of renal cell carcinoma. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023; 115(1): 50-51. doi: 10.17235/reed.2022.8910/2022.
39. Chandrasekar T, Boorjian SA, Capitanio U, Gershman B, Mir MC, et al. Collaborative Review: Factors Influencing Treatment Decisions for Patients with a Localized Solid Renal Mass. *Eur. Urol.* 2021; 80: 575–588.

40. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*. 2019; 322(13): 1294-1304. doi:10.1001/jama.2019.14745.
41. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014; 134(2): 384-96. <https://doi.org/10.1002/ijc.28093>.
- 42.
43. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *Urology*. 1991;146:278–282.
44. Courcier J, de la Taille A, Nourieh M, Leguerney I, Lassau N, et al. Carbonic Anhydrase IX in Renal Cell Carcinoma, Implications for Disease Management. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(19): 7146. <https://doi.org/10.3390/ijms21197146>.
45. Covas Moschovas M, Bhat S, Rogers T, Thiel D, Onol F, et al. Applications of the da Vinci single port (SP) robotic platform in urology: a systematic literature review. *Minerva Urol Nephrol*. 2021; 73(1): 6-16. doi: 10.23736/S2724-6051.20.03899-0.
46. Crocerossa F, Carbonara U, Cantiello F, Marchioni M, Ditunno P, et al. Robot-assisted Radical Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*. 2021; 80(4): 428-439. doi: 10.1016/j.eururo.2020.10.034.
47. Daugherty M, Bratslavsky G. Compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery offers a long-term survival advantage in patients between the ages of 20 and 44 years with renal cell carcinomas (≤ 4 cm): an analysis of the SEER database. *Urol Oncol*. 2014; 32(5): 549-554. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.11.009>.
48. De Backer P, Vermijs S, Van Praet C, De Visschere P, Vandebulcke S, et al. A Novel Three-dimensional Planning Tool for Selective Clamping During Partial Nephrectomy: Validation of a Perfusion Zone Algorithm. *Eur. Urol*. 2023; 83: 413–421.

49. Delahunt B, Srigley JR, Montironi R, Egevad L. Advances in renal neoplasia: recommendations from the 2012 International Society of Urological Pathology Consensus Conference. *Urology*. 2014; 83(5): 969-74. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.02.004>.
50. Deng W, Zhou Z, Zhong J, Li J, Liu X, et al. Retroperitoneal laparoscopic partial versus radical nephrectomy for large (≥ 4 cm) and anatomically complex renal tumors: A propensity score matching study. *Eur J Surg Oncol*. 2020; 46(7): 1360-1365. doi: 10.1016/j.ejso.2019.12.010.
51. Deutch MR, Dreyer TK, Pelant T, Jensen JB. Impact of ischemia time during partial nephrectomy on short- and long-term renal function. *Scand J Urol*. 2023; 57(1-6): 86-89. doi: 10.1080/21681805.2023.2172075.
52. Diana P, Buffi NM, Lughezzani G, Dell'Oglio P, Mazzone E, et al. The Role of Intraoperative Indocyanine Green in Robot-assisted Partial Nephrectomy: Results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol*. 2020; 78(5): 743-749. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.040.
- 53.
54. Dong B, Zhan H, Luan T, Wang J. Retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy for cystic renal cell carcinoma: A video vignette. *Asian J Surg*. 2023; 46(12): 5970-5971. doi: 10.1016/j.asjsur.2023.09.009.
55. Ellis RJ, White VM, Bolton DM, Coory MD, Davis ID, et al. Incident Chronic Kidney Disease After Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(3): e581–91.
56. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *TranslAndrol Urol*. 2019; 8(Suppl 2): S166–74.
57. Fang Y, Ji W, Yan C. Research Progress of PI3K/PTEN/AKT Signaling Pathway Associated with Renal Cell Carcinoma. *Dis Markers*. 2022; 2022:1195875. doi: 10.1155/2022/1195875. eCollection 2022.
58. Farolfi A, Koschel S, Murphy DG, Fanti S. PET imaging in urology: a rapidly growing successful collaboration. *Curr Opin Urol*. 2020; 30(5): 623-7. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000800>.

59. Ferroni MC, Sentell K, Abaza R. Current Role and Indications for the Use of Indocyanine Green in Robot-assisted Urologic Surgery. *Eur Urol Focus*. 2018; 4: 648–651.
60. Fetahu A, Cuni X, Haxhiu I, Cuni L, Manxhuka S, et al. Open Nephron Sparing Surgery for T1a Renal Tumors: Clinical Experience in an Emerging Country. *Gulf J Oncolog*. 2019; 1(31): 60-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
61. Filipas DK, Yu H, Spink C, Rink M, Riechardt S, Gild P, Marks P, Fisch M, Dahlem R, Meyer CP, Vetterlein MW. Nephrometry and cumulative morbidity after partial nephrectomy: A standardized assessment of complications in the context of PADUA and R.E.N.A.L. scores. *Urol Oncol*. 2023 Jan;41(1):51.e1-51.e11. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.09.014. Epub 2022 Oct 23. PMID: 36283929.
62. Fujita T, Iwamura M, Wakatabe Y, Nishi M, Ishii D, et al. Predictors of benign histology in clinical T1a renal cell carcinoma tumors undergoing partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2014; 21(1): 100-2. doi: 10.1111/iju.12166.
63. Furuya M, Hasumi H, Yao M, Nagashima Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome-associated renal cell carcinoma: Histopathological features and diagnostic conundrum. *Cancer Sci*. 2020; 111(1): 15-22. doi: 10.1111/cas.14255.
64. Gadus L, Kocarek J, Chmelik F, Matejkova M, Heracek J. Robotic Partial Nephrectomy with Indocyanine Green Fluorescence Navigation. *Contrast Media Mol Imaging*. 2020; 2020: 1287530.
65. Gandi C, Totaro A, Bientinesi R, et al. Purely Off-Clamp Partial Nephrectomy: Robotic Approach Better than Open Using a Pentafecta Outcome with Propensity Score Matching. *J Clin Med*. 2022; 11(21): 6241. doi:10.3390/jcm11216241.
66. Gansler T, Fedewa S, Amin MB, Lin CC, Jemal A. Trends in reporting histological subtyping of renal cell carcinoma: association with cancer center type. *Hum Pathol*. 2018; 74: 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.01.010>.

67. Garje R, Elhag D, Yasin HA, Acharya L, Vaena D, et al. Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 160: 103287. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103287.
68. Gill IS, Delworth MG, Munch LC. Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy. *J Urol*. 1994; 152: 1539-1542.
69. Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, Berger A, Ukimura O, et al. "Zero ischemia" partial nephrectomy: novel laparoscopic and robotic technique. *Eur Urol*. 2011; 59(1): 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.002>.
70. Gill IS, Patil MB, Abreu AL, Ng C, Cai J, Berger A, et al. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach. *J Urol*. 2012; 187(3): 807-14. doi:10.1016/j.juro.2011.10.146.
71. Giulioni C, Maggi M, Pirola GM, Martorana E, Cormio A, et al. The current evidence on surgical management for synchronous bilateral renal tumors: Results from a scoping review. *World J Urol*. 2023; 41: 2107–2118.
72. Giulioni C, Mulawkar PM, Castellani D, De Stefano V, Nedbal C, et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green for Robot-Assisted Partial Nephrectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2023; 15: 5560. <https://doi.org/10.3390/cancers15235560>.
73. Giulioni C, Scarcella S, Di Biase M, Marconi A, Sortino G. et al. The Role of Intraoperative Ultrasonography Associated with Clampless Technique in Three-Dimensional Retroperitoneoscopic Laparoscopic Enucleation of Completely Endophytic Renal Tumors. *J. Laparoendosc. Adv Surg Tech*. 2022; 32: 987–991.
74. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 99(3): 179-184.
75. Guerrero ER, Claro AVO, Cepero MJL, Delgado MS, Fernández JL-O. Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy in the New Era: Systematic Review. *Cancers*. 2023; 15: 1793.

76. Haake SM, Rathmell WK. Renal cancer subtypes: Should we be lumping or splitting for therapeutic decision making? *Cancer*. 2017; 123(2): 200-209. doi: 10.1002/cncr.30314.
77. Hamilton ZA, Carbonella J, Siddiqui S, Al-Hammadi N, Hinyard L. Infectious complications associated with perioperative blood transfusion in partial or radical nephrectomy. *Urol Oncol*. 2021; 39(2): 134.e17-134.e26. doi: 10.1016/j.urolonc.2020.10.079.
78. Harrison H, Li N, Saunders CL, Rossi SH, Dennis J, Griffin SJ, et al. The current state of genetic risk models for the development of kidney cancer: a review and validation. *BJU Int*. 2022; 130(5): 550-561. doi: 10.1111/bju.15752.
79. Harrison H, Thompson RE, Lin Z, Rossi SH, Stewart GD, et al. Risk Prediction Models for Kidney Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(6): 1380-1390. doi: 10.1016/j.euf.2020.06.024.
80. Hélénon O, Crosnier A, Verkarre V, Merran S, Méjean A, et al. Simple and complex renal cysts in adults: Classification system for renal cystic masses. *Diagn Interv Imaging*. 2018; 99(4): 189-218. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.10.005>.
81. Herr HW. A history of partial nephrectomy for renal tumors. *J Urol* 2005; 173: 705-8.
82. Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(4): 543–9. v. doi:10.1016/j.ucl.2008.07.010.
83. Hinata N, Shiroki R, Tanabe K, Eto M, Takenaka A, Kawakita M, Hara I, Hongo F, Ibuki N, Nasu Y, Teishima J, Kawai N, Kawauchi A, Kondo T, Kawamorita N, Oyama C, Horie S, Shimbo M, Kato M, Kanayama H, Koito Y, Fujisawa M; Japanese Society of Endourology. Robot-assisted partial nephrectomy versus standard laparoscopic partial nephrectomy for renal hilar tumor: A prospective multi-institutional study. *Int J Urol*. 2021 Apr;28(4):382-389. doi: 10.1111/iju.14469. Epub 2020 Dec 26. PMID: 33368639
84. Huang R, Zhang C, Wang X, Hu H. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T2 or Higher Stage Renal Tumors: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021; 11: 680842. doi:10.3389/fonc.2021.680842.
85. Huang WC, Donin NM, Levey AS, Campbell SC. Chronic Kidney Disease and Kidney Cancer Surgery: New Perspectives. *Journal of Urology.* 2020; 203(3): 475–85. <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000000326>.
86. Hung AJ, Cai J, Simmons MN, Gill IS. "Trifecta" in partial nephrectomy. *J Urol.* 2013; 189(1): 36-42. doi:10.1016/j.juro.2012.09.042.
87. Ikuerowo S, Ojewuyi O, Omisanjo O, Abolarinwa A, Bioku M, et al. Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(9): 1271. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_35_19.
88. Iqbal U, Jing Z, Ahmed Y, Elsayed AS, Rogers C, et al. Development and Validation of an Objective Scoring Tool for Robot-Assisted Partial Nephrectomy: Scoring for Partial Nephrectomy. *J Endourol.* 2022; 36(5): 647-653. doi: 10.1089/end.2021.0706.
89. Ishiyama Y, Kondo T, Tachibana H, Yoshida K, Iizuka J, et al. Impact of Warm Ischemia on Acute Kidney Injury After Robotic Partial Nephrectomy Stratified by Baseline Kidney Function. *J Endourol.* 2023; 37(3): 286-296. doi: 10.1089/end.2022.0493.
90. Janetschek G. Renal Function: Implications on the Surgical Treatment of RCC. *Kidney Cancer.* 2021; 5: 1-8. <https://doi.org/10.3233/KCA-200106>.
91. Johansson M, Carreras-Torres R, Scelo G, et al. The influence of obesity-related factors in the etiology of renal cell carcinoma - A mendelian randomization study. *PLoS medicine.* 2019; 16(1): e1002724.
92. Joseph JP, O'Malley P, Su LM. Robot-Assisted Radical Nephroureterectomy. *J Endourol.* 2021; 35(S2): S122-S131. doi: 10.1089/end.2020.1074
93. Kaczmarek BF, Tanagho YS, Hillyer S, Mullins JK, Diaz M, et al. Off-clamp Robot-assisted Partial Nephrectomy Preserves Renal Function: A Multi-institutional Propensity Score Analysis. *Eur Urol.* 2013; 64: 988–993.
94. Kartal I, Karakoyunlu N, Çakici MÇ, Karabacak O, Sağnak L, Ersoy H. Oncological and functional outcomes of open versus laparoscopic partial

- nephrectomy in T1b tumors: A single-center analysis. *Int Braz J Urol.* 2020 May-Jun;46(3):341-350. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0865. PMID: 32167695; PMCID: PMC7088474.
95. Kase AM, George DJ, Ramalingam S. Clear Cell Renal Cell Carcinoma: From Biology to Treatment. *Cancers (Basel).* 2023; 15(3): 665. doi: 10.3390/cancers15030665.
 96. Kench JG, Amin MB, Berney DM, Comp rat EM, Cree IA, et al. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology.* 2022; 81(4): 447-458. doi: 10.1111/his.14711.
 97. Khene ZE, Mazouin C, Larcher A, Peyronnet B, Gasmi A, et al. Predicting Complications After Robotic Partial Nephrectomy: Back to Simplicity. *Eur Urol Focus.* 2022; 8(3): 777-783. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.017.
 98. Khoo HC, Lim LY, Shukor S, Zainal Adwin ZA, et al. Initial experience of laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy in an academic hospital in Malaysia. *Med J Malaysia.* 2022; 77(6): 764-767.
 99. Kim CS, Han K-D, Choi HS, Bae EH, Ma SK, et al. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Hypertension.* 2020; 75(6):1439-46. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14820>
 100. Kim SP, Murad MH, Thompson RH, Boorjian SA, Weight CJ, et al. Comparative Effectiveness for Survival and Renal Function of Partial and Radical Nephrectomy for Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2012; 10: 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.026>.
 101. Kimura H, Esumi H. Reciprocal regulation between nitric oxide and vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Biochim Pol.* 2003;50(1):49-59. PMID: 12673346.
 102. Kirkwood, B.R. and Sterne, J.A.C. (2003) *Essential Medical Statistics*. 2nd Edition, Blackwell Science, Oxford, 420-421.

103. Klaassen Z, Li Q, Madi R, Terris MK. The Role of Indocyanine Green for Robotic Partial Nephrectomy: Early Results, Limitations and Future Directions. *Robotics*. 2014; 3: 281–288.
104. Klett DE, Tsivian M, Packiam VT, Lohse CM, Ahmed ME, et al. Partial versus radical nephrectomy in clinical T2 renal masses. *Int J Urol*. 2021; 28(11): 1149–54.
105. Klingler DW, Hemstreet GP, Balaji KC. Feasibility of robotic radical nephrectomy - initial results of single-institution pilot study. *Urology*. 2005; 65(6): 1086-1089.
106. Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, Listos J, Gutowska I, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF-κB Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 2;22(19):10701. doi: 10.3390/ijms221910701. PMID: 34639040; PMCID: PMC8509318.
107. Kundu SD, Thompson RH, Kallingal GJ, Cambareri G, et al. Urinary fistulae after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2010; 106: 1042–1044.
108. Kutikov A. Modern Management of Kidney Cancer: Is a Chance to Cut a Chance to Cure? *Eur Urol Focus*. 2019; 5(6): 921-922. doi: 10.1016/j.euf.2019.10.005.
109. Lee C, Higgins C, Holubowich C, Xie X, Guliyeva K, et al. Robotic-Assisted Partial Nephrectomy for Kidney Cancer: A Health Technology Assessment. Ontario Health (Quality). *Ont Health Technol Assess Ser*. 2023; 23(7): 1-77. eCollection 2023.
110. Lee HJ, Chen K, Molchanov R, Schwentner C, Sim ASP. Feasibility of utilizing near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green for super-selective arterial clamping in pure laparoscopic partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2018; 25(4): 382-383. doi: 10.1111/iju.13525.
111. Lee J, Hwang YC, Yoo S, Choo MS, Cho MC, et al. Changes in kidney function according to ischemia type during partial nephrectomy for T1a kidney cancer. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 4223. doi: 10.1038/s41598-022-07919-5.

112. Li F, Aljahdali IAM, Zhang R, Nastiuk KL, Krolewski JJ, et al. Kidney cancer biomarkers and targets for therapeutics: survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, HIF1 α , HIF2 α , NRF2, MDM2, MDM4, p53, KRAS and AKT in renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40(1): 254. doi: 10.1186/s13046-021-02026-1.
113. Li J, Yang X, Chu G, Feng W, Ding X, et al. Application of Improved Robot-assisted Laparoscopic Telesurgery with 5G Technology in Urology. *Eur Urol.* 2023; 83(1): 41-44. doi: 10.1016/j.eururo.2022.06.018.
114. Li KP, Chen SY, Wang CY, Yang L. Comparison between minimally invasive partial nephrectomy and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2023; 109(6): 1769-1782. doi: 10.1097/JS9.0000000000000397.
115. Li ZL, Ji JL, Wen Y, Cao JY, Kharbuja N, Ni WJ, Yin D, Feng ST, Liu H, Lv LL, Liu BC, Wang B. HIF-1 α is transcriptionally regulated by NF- κ B in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2021 Aug 1;321(2):F225-F235. doi: 10.1152/ajprenal.00119.2021. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34229478.
116. Lieberman L, Barod R, Dalela D, Diaz-Insua M, Abaza R, et al. Use of Main Renal Artery Clamping Predominates Over Minimal Clamping Techniques During Robotic Partial Nephrectomy for Complex Tumors. *J Endourol.* 2017; 31: 149–152.
117. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2016; 374(2): 135-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505917>.
118. Liu S, Feng C, Liu C, Wang Z. Comparison of prognosis between patients undergoing radical nephrectomy versus partial nephrectomy for renal cell carcinoma ≤ 7 cm T3aN0/xM0: Survival benefit is biased toward partial nephrectomy. *Cancer Med.* 2021; 10 (24): 8909-8923. <https://doi.org/10.1002/cam4.4412>.

119. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022; 82: 399–410. doi:10.1016/j.eururo.2022.03.006.
120. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2017; 1. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>.
121. Long J-A, Fiard G, Giai J, Teyssier Y, Fontanell A, et al. Superselective Ischemia in Robotic Partial Nephrectomy Does Not Provide Better Long-term Renal Function than Renal Artery Clamping in a Randomized Controlled Trial (EMERALD): Should We Take the Risk? *Eur Urol Focus*. 2022; 8: 769–776.
122. Lv Z, Chen G, Chen X, Li Y, Bao E, et al. Open versus robot-assisted partial nephrectomy for highly complex renal masses: a meta-analysis of perioperative and functional outcomes. *J Robot Surg*. 2023; 17(5): 1955-1965. doi: 10.1007/s11701-023-01652-5.
123. Lv Z, Cai Y, Jiang H, Yang C, Tang C, Xu H, Li Z, Fan B, Li Y. Impact of enhanced recovery after surgery or fast track surgery pathways in minimally invasive radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol*. 2020 Jun;9(3):1037-1052. doi: 10.21037/tau-19-884. PMID: 32676388; PMCID: PMC7354299.;
124. Nicolau C, Antunes N, Paño B, Sebastia C. Imaging Characterization of Renal Masses. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 8;57(1):51. doi: 10.3390/medicina57010051. PMID: 33435540; PMCID: PMC7827903.
125. MacDonald C, Small R, Flett M, Cascio S, O'Toole S. Predictors of complications following retroperitoneoscopic total and partial nephrectomy. *J Pediatr Surg*. 2019; 54(2):331-334. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.097.
126. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, et al. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012; 61(5): 972–93.
127. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol*. 2018; 36(12): 1891-8. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>.

128. Malki M, Oakley J, Hussain M, Barber N. Retroperitoneal Robot-Assisted Partial Nephrectomy in Obese Patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019; 29(8): 1027-1032. doi: 10.1089/lap.2019.0273.
129. Mancini M, Righetto M, Baggio G. Gender-Related Approach to Kidney Cancer Management: Moving Forward. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(9): 3378. doi: 10.3390/ijms21093378.
130. Margue G, Ingels A, Bensalah K, Doumerc N, Vaessen C, et al. Late complications and 5 years outcomes of robotic partial nephrectomy in France: prospective assessment in the French Kidney Cancer Research Network (UroCCR 10). *World J Urol*. 2023; 41(8):2281-2288. doi: 10.1007/s00345-023-04491-z.
131. Martini K. Tobacco-associated cancer: More than just lung cancer. *Radiologie (Heidelb)*. 2022; 62(9): 758-762. doi: 10.1007/s00117-022-00992-x.
132. Mattevi D, Luciani LG, Mantovani W, Cai T, et al. Fluorescence-guided selective arterial clamping during RAPN provides better early functional outcomes based on renal scan compared to standard clamping. *J Robot Surg*. 2019; 13: 391–396.
133. Maughan BL. Start of a New Era: Management of Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2022. *Curr Oncol Rep*. 2022; 24(9): 1201–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9468090/>.
134. Mazumder S, Higgins PJ, Samarakoon R. Downstream Targets of VHL/HIF- α Signaling in Renal Clear Cell Carcinoma Progression: Mechanisms and Therapeutic Relevance. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(4): 1316. doi: 10.3390/cancers15041316.
135. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, Zargar H, Mottrie A, Autorino R. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):606-617. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.060. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27614693.154

136. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol.* 2016; 70(1): 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>.
137. Mota MMdS, Bezerra ROF, Garcia MRT. Practical approach to primary retroperitoneal masses in adults. *Radiol Bras.* 2018; 51(6): 391–400. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0179>.
138. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(1): 71-90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>.
139. Muaddi H, Hafid ME, Choi WJ, Lillie E, de Mestral C, et al. Clinical Outcomes of Robotic Surgery Compared to Conventional Surgical Approaches (Laparoscopic or Open): A Systematic Overview of Reviews. *Ann Surg.* 2021; 273(3): 467-473. doi: 10.1097/SLA.0000000000003915.
140. O'Connor E, Timm B, Lawrentschuk N, Ischia J. Open partial nephrectomy: current review. *Transl Androl Urol.* 2020; 9(6): 3149-59. doi:10.21037/tau-20-474.
141. Obrecht F, Padevit C, Froelicher G, Rauch S, Randazzo M, et al. The Association of Ischemia Type and Duration with Acute Kidney Injury after Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *Curr Oncol.* 2023; 30(11): 9634-9646. doi: 10.3390/currenol30110698.
142. Oe Y, Miyazaki M, Takahashi N. Coagulation, Protease-Activated Receptors, and Diabetic Kidney Disease: Lessons from eNOS-Deficient Mice. *Tohoku J Exp Med.* 2021 Sep;255(1):1-8. doi: 10.1620/tjem.255.1. PMID: 34511578.
143. Ohashi R, Schraml P, Angori S, et al. Classic chromophobe renal cell carcinoma incur a larger number of chromosomal losses than seen in the eosinophilic subtype. *cancers.* 2019; 11(10): 1492. <https://doi.org/10.3390/cancers11101492>.
144. Okhawere KE, Pandav K, Grauer R, Wilson MP, Saini I, et al. Trends in the surgical management of kidney cancer by tumor stage, treatment modality,

- facility type, and location. *J Robot Surg.* 2023; 17(5):2451-2460. doi: 10.1007/s11701-023-01664-1.
145. Okhawere KE, Rich JM, Beksac AT, Zuluaga L, Saini I, et al. Transperitoneal Versus Retroperitoneal Robotic-Assisted Partial Nephrectomy in Patients with Obesity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2023; 33(9): 835-840. doi: 10.1089/lap.2023.0142.
146. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020; 11(3): 79-87. doi: 10.14740/wjon1279.
147. Pallagani L, Choudhary GR, Pandey H, Madduri VKS, Singh M, et al. Epidemiology and Clinicopathological Profile of Renal Cell Carcinoma: A Review from Tertiary Care Referral Centre. *Journal of Kidney Cancer and VHL.* 2021; 8(1): 1–6. <https://jkcvhl.com/index.php/jkcvhl/article/view/154>.
148. Pandey A, Dell'Oglio P, Mazzone E, Mottrie A, De NG. Usefulness of the indocyanine green (icg) immunofluorescence in laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Arch Esp De Urol.* 2019; 72: 723–728.
149. Patel MN, Kaul SA, Laungani R, et al. Retroperitoneal robotic renal surgery: technique and early results. *J Robot Surg.* 2009; 3(1): 1-5.
150. Peired AJ, Campi R, Angelotti ML, Antonelli G, Conte C, et al. Sex and Gender Differences in Kidney Cancer: Clinical and Experimental Evidence. *Cancers (Basel).* 2021; 13(18): 4588. doi: 10.3390/cancers13184588.
151. Perri D, Mazzoleni F, Pacchetti A, Rossini M, Morini E, et al. Pathological report and prognostic meaning of Bosniak IV cysts: results from a contemporary cohort. *Cent European J Urol.* 2023; 76(3): 186-189. doi: 10.5173/ceju.2023.083R.
152. Pierorazio PM, Patel HD, Feng T, Yohannan J, Hyams ES, et al. Robotic-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes and evaluation of learning curve. *Urology.* 2011; 78(4): 813-9. doi:10.1016/j.urology.2011.04.065.

153. Pini GM, Lucianò R, Colecchia M. Cystic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Morphological and Molecular Reappraisal. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(13): 3352. doi: 10.3390/cancers15133352.
154. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Jun;29(6):1134-40. doi: 10.1093/ndt/gft488. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24335382.
155. Qian J, Jiang J, Li P, Zhang S, et al. Factors Influencing the Feasibility of Segmental Artery Clamping During Retroperitoneal Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Urology*. 2019; 129: 92-7. doi:10.1016/j.urology.2019.03.024.
156. Rai BP, Luis Dominguez Escrig J, Vale L, Kuusk T, Capoun O, et al. Systematic Review of the Incidence of and Risk Factors for Urothelial Cancers and Renal Cell Carcinoma Among Patients with Haematuria. *Eur Urol*. 2022; 82(2): 182-192. doi: 10.1016/j.eururo.2022.03.027.
157. Rassweiler JJ, Klein J, Tschada A, Gözen AS. Laparoscopic retroperitoneal partial nephrectomy using an ergonomic chair: demonstration of technique and matched-pair analysis. *BJU Int*. 2017; 119(2): 349-357. doi: 10.1111/bju.13627.
158. Ricci C, Ambrosi F, Franceschini T, Giunchi F, Grillini A, et al. Evaluation of an institutional series of low-grade oncocytic tumor (LOT) of the kidney and review of the mutational landscape of LOT. *Virchows Arch*. 2023; 483(5): 687-698. doi: 10.1007/s00428-023-03673-9.
159. Rogers C. Laparoscopic vs Robotic Nephrectomy: A Debate Over Preferences. *J Endourol*. 2022; 36(3): 291. doi: 10.1089/end.2021.0910.
160. Rogers CG, Ghani KR, Kumar RK, et al. Robotic partial nephrectomy with cold ischemia and on-clamp tumor extraction: recapitulating the open approach. *Eur Urol*. 2013; 63(3): 573-578.
- 161.
162. Rother U, Amann K, Adler W, Nawroth N, Karampinis I, Keese M, Manap S, Regus S, Meyer A, Porubsky S, Hilgers K, Krämer BK, Lang W, Nowak K, Gerken ALH. Quantitative assessment of microperfusion by indocyanine green angiography in kidney transplantation resembles chronic morphological changes

- in kidney specimens. *Microcirculation*. 2019 Apr;26(3):e12529. doi: 10.1111/micc.12529. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30656790.
163. Roussel E, Capitanio U, Kutikov A, Oosterwijk E, Pedrosa I, et al. Novel Imaging Methods for Renal Mass Characterization: A Collaborative Review. *Eur Urol*. 2022; 81(5): 476-488. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.040.
164. Ryan ST, Patel DN, Ghali F, Patel SH, Sarkar R, et al. Impact of positive surgical margins on survival after partial nephrectomy in localized kidney cancer: Analysis of the National Cancer Database. *Minerva Urol. Nephrol*. 2021; 73: 233–244.
165. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Characteristics of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma (ccpRCC). *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 151. doi: 10.3390/ijms23010151.
166. Saad AM, Gad MM, Al-Husseini MJ, Ruhban IA, Sonbol MB, et al. Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(1): 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.002>.
167. Saidakova NO, Grygorenko VM, Onyschuk AP, Kononova GE, Grodzinsky VI, et al. Kidney cancer: features of distribution and main indicators of specialized care effectiveness. *Urologiya*. 2020; 24(2): <http://journals.uran.ua/urology/article/view/208787>.
168. Sassa N, Kameya Y, Takahashi T, Matsukawa Y, Majima T, et al. Creation of synthetic contrast-enhanced computed tomography images using deep neural networks to screen for renal cell carcinoma. *Nagoya J Med Sci*. 2023; 85(4): 713-724. doi: 10.18999/nagjms.85.4.713.
169. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(36):3574.
170. Sciorio C, Prontera PP, Scuzzarella S, Verze P, Spirito L, et al. Predictors of surgical outcomes of retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy. *Arch Ital Urol Androl*. 2020; 92(3). doi: 10.4081/aiua.2020.3.165.

171. Seetharam Bhat KR, Moschovas MC, Onol FF, Rogers T, Roof S, et al. Robotic renal and adrenal oncologic surgery: A contemporary review. *Asian J Urol.* 2021; 8(1): 89-99. doi: 10.1016/j.ajur.2020.05.010
172. Sempels M, Ben Chehida MA, Meunier P, Waltregny D. Open and Laparoscopic Partial Nephrectomy: Comparison and Validation of Preoperative Scoring Systems, Including PADUA, RENAL, ABC Nephrometric Scores and Perinephric Fat Evaluation with Mayo Adhesive Probability Score. *Res Rep Urol.* 2021 Jul 19;13:509-517. doi: 10.2147/RRU.S293864. PMID: 34322455; PMCID: PMC8302811.
173. Sentell KT, Ferroni MC, Abaza R. Near-infrared fluorescence imaging for intraoperative margin assessment during robot-assisted partial nephrectomy. *BJU Int.* 2020; 126(2): 259-264. doi: 10.1111/bju.15089.
174. Simone G, Capitanio U, Tuderti G, Presicce F, Leonardo C, et al. On-clamp versus off-clamp partial nephrectomy: Propensity score-matched comparison of long-term functional outcomes. *Int J Urol.* 2019; 26(10): 985-991. doi: 10.1111/iju.14079.
175. Simone G, Tuderti G, Anceschi U, Ferriero M, Costantini M, et al. “Ride the Green Light”: Indocyanine Green–marked Off-clamp Robotic Partial Nephrectomy for Totally Endophytic Renal Masses. *Eur Urol.* 2019; 75: 1008–1014.
176. Stout TE, Gellhaus PT, Tracy CR, Steinberg RL. Robotic Partial vs Radical Nephrectomy for Clinical T3a Tumors: A Narrative Review. *J Endourol.* 2023; 37(9): 978-985. doi: 10.1089/end.2023.0173.
177. Stout TE, McElree IM, Smith AC, Rac G, Patel H, et al. Multi-institutional feasibility and safety outcomes of retroperitoneal robot-assisted partial nephrectomy in morbidly obese patients. *Transl Androl Urol.* 2023; 12(5): 700-707. doi: 10.21037/tau-22-829.
178. Tan JS, Sathianathen N, Cumberbatch M, Dasgupta P, Mottrie A, et al. Outcomes in robot-assisted partial nephrectomy for imperative vs elective indications. *BJU Int.* 2021; 128 (3): 30-35. doi: 10.1111/bju.15581.

179. Tan M-H, Wong CF, Tan HL, et al. Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *BMC cancer*. 2010; 10(1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-196>.
180. Thomas BC, Slack M, Hussain M, Barber N, Pradhan A, et al. Preclinical Evaluation of the Versius Surgical System, a New Robot-assisted Surgical Device for Use in Minimal Access Renal and Prostate Surgery. *Eur Urol Focus*. 2021; 7(2): 444-452. doi: 10.1016/j.euf.2020.01.011.
181. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, Leibovich BC, Fergany A, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010; 58(3): 340-5. doi: 10.1016/j.eururo.2010.05.047.
182. Tobis S, Knopf J, Silvers C, Yao J, Rashid H, Wu G, Golijanin D. Near infrared fluorescence imaging with robotic assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience for renal cortical tumors. *J Urol*. 2011 Jul;186(1):47-52. doi: 10.1016/j.juro.2011.02.2701. Epub 2011 May 14. PMID: 21571337
183. Tobis S, Knopf JK, Silvers C, Messing E, Yao J, et al. Robot-Assisted and Laparoscopic Partial Nephrectomy with Near Infrared Fluorescence Imaging. *J. Endourol*. 2012; 26: 797–802.
184. Tobis, S., Knopf, J.K., Silvers, C.R., et al. Near-infrared fluorescence imaging with intraoperative administration of indocyanine green for robotic-assisted partial nephrectomy. *Journal of Endourology*, 2011, 25(4), 529-534.
185. Tovar EA, Graveel CR. MET in human cancer: germline and somatic mutations. *Ann Transl Med*. 2017; 5(10). <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.64>.
186. Trehan A. Comparison of off-clamp partial nephrectomy and on-clamp partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014; 93(2): 125-134. <https://doi.org/10.1159/000362799>.
187. Tsai CH, Chung HJ, Huang EYH, Lin TP, Huang TH, et al. Risk factors for hemorrhagic complications following robotic-assisted partial nephrectomy. *J Chin Med Assoc*. 2023; 86(3): 295-299. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000857.

188. Van der Beek JN, Geller JI, de Krijger RR, Graf N, Pritchard-Jones K, et al. Characteristics and Outcome of Children with Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(7): 1776. doi: 10.3390/cancers12071776.
189. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 59(4): 543-552. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.12.013>.
190. Vasudev NS, Wilson M, Stewart GD, et al. Challenges of early renal cancer detection: symptom patterns and incidental diagnosis rate in a multicentre prospective UK cohort of patients presenting with suspected renal cancer. *BMJ Open*. 2020; 10(5): e035938. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035938>.
191. Veccia A, Antonelli A, Hampton LJ, Greco F, Perdonà S, et al. Near-infrared Fluorescence Imaging with Indocyanine Green in Robot-assisted Partial Nephrectomy: Pooled Analysis of Comparative Studies. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(3): 505-512. doi: 10.1016/j.euf.2019.03.005.
192. Wang R, Tang J, Chen Y, Fang Z, Shen J. The clinical value of indocyanine green fluorescence navigation system for laparoscopic partial nephrectomy in the case of complex renal clear cell carcinoma (R.E.N.A.L score ≥ 7). *J Cancer*. 2021; 12(6): 1764-9. doi:10.7150/jca.55033.
193. Wang Y, Li G, Wan F, Dai B, Ye D. Prognostic value of D-lactate dehydrogenase in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 16(1): 866-74.
194. Wang Z, Liu C, Chen R, Liu S, Feng C, et al. Will the kidney function be reduced in patients with renal cell carcinoma following laparoscopic partial nephrectomy? Baseline eGFR, warm ischemia time, and RENAL nephrometry score could tell. *Urol Oncol*. 2018; 36(11): 498.e15-498.e24. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.08.007.

195. Warren AY, Harrison D. WHO/ISUP classification, grading and pathological staging of renal cell carcinoma: standards and controversies. *World J Urol.* 2018; 36(12): 1913-26. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2447-8>.
196. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, Gao T, Lane BR, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol.* 2010; 183(4): 1317-23.
197. White MA, Autorino R, Spana G, Laydner H, Hillyer SP, et al. Robotic laparoendoscopic single-site radical nephrectomy: surgical technique and comparative outcomes. *Eur Urol.* 2011; 59(5): 815-22. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.020.
198. Williamson SR, Gill AJ, Argani P, Chen YB, Egevad L, et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: III: Molecular Pathology of Kidney Cancer. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(7):e47-e65. doi: 10.1097/PAS.0000000000000476.
199. Wolf MM, Rathmell WK, Beckermann KE. Modeling clear cell renal cell carcinoma and therapeutic implications. *Oncogene.* 2020; 39(17):3413-26. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1234-3>.
200. Wu Z, Li M, Song S, et al. Propensity-score matched analysis comparing robot-assisted with laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2015; 115(3): 437-445.
201. Xia T, Long H, Liao D, Wang W, Xiao X. A case of TFE3 translocation renal cell carcinoma with rare morphological features and literature review. *Indian J Pathol Microbiol.* 2023; 66(1):135-140. doi: 10.4103/ijpm.ijpm_755_21.
202. Xu J, Xu S, Yao B, Xu R, Xu Y, et al. Segmental artery clamping versus main renal artery clamping in nephron-sparing surgery: updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020; 18(1): 210. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01990-w>.
203. Xue J, Zhu K, Cao P, Long C, Deng Y, Liu T, Yin G, Li X, Wang Z. Ischemic preconditioning-induced protective effect for promoting angiogenesis in renal ischemia-reperfusion injury by regulating miR-376c-3p/HIF-1 α /VEGF axis in

- male rats. *Life Sci.* 2022 Jun 15;299:120357. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120357. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35092734.
204. Xu W, Dong J, Xie Y, Liu G, Zhou J, et al. Robot-Assisted Partial Nephrectomy with a New Robotic Surgical System: Feasibility and Perioperative Outcomes. *J Endourol.* 2022; 36(11):1436-1443. doi: 10.1089/end.2022.0140.
205. Xu XF, Hu XH, Zuo QM, Zhang J, Xu HY, et al. A scoring system based on clinical features for the prediction of sporadic renal angiomyolipoma rupture and hemorrhage. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(20): e20167. doi: 10.1097/MD.00000000000020167.
- 206.
207. Yamasaki T, Tamada S, Kato M, Otoshi T, Tanaka H, et al. Near infrared fluorescence imaging system for laparoscopic partial nephrectomy. *Can J Urol.* 2018; 25(6): 9606-9613
208. Yan HT, Su GF. Expression and significance of HIF-1 α and VEGF in rats with diabetic retinopathy. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Mar;7(3):237-40. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60028-6. PMID: 24507647.
209. Yanagi M, Kimura G, Sekine T, Takeda H, Akatsuka J, et al. Factors Associated with Prolonged Retroperitoneal Laparoscopic Radical Nephrectomy Performed by Non-expert Surgeons. *J Nippon Med Sch.* 2021; 88(2): 109-112. doi: 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-302.
210. Yanagisawa T, Schmidinger M, Kawada T, Bekku K, Kimura T, et al. Radical Nephrectomy After Immune Checkpoint Inhibitors for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2023; 9(2): 275-277. doi: 10.1016/j.euf.2023.01.022.
211. Yang C, Zhong ZF, Wang SP, Vong CT, Yu B, Wang YT. HIF-1: structure, biology and natural modulators. *Chin J Nat Med.* 2021 Jul;19(7):521-527. doi: 10.1016/S1875-5364(21)60051-1. PMID: 34247775.
212. Yang Y-K, Hsieh M-L, Chen S-Y, Liu C-Y, Lin P-H, et al. Clinical Benefits of Indocyanine Green Fluorescence in Robot-Assisted Partial Nephrectomy. *Cancers.* 2022; 14: 3032.

213. Yezdani M, Yu SJ, Lee DI. Selective Arterial Clamping Versus Hilar Clamping for Minimally Invasive Partial Nephrectomy. *Curr Urol Rep.* 2016; 17(5): 40. doi: 10.1007/s11934-016-0596-0.
214. Yoldas A, Dayan MO. Morphological Characteristics of Renal Artery and Kidney in Rats. *The Scientific World Journal [Internet].* 2014 Mar 4 [cited 2024 Jan 7];2014:e468982.
- 215.
216. Yu Y, Wang W, Xiong Z, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Partial Nephrectomy for Different Complexity Renal Cell Carcinoma Based on the R.E.N.A.L. Nephrometry Score. *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 7455-61. doi:10.2147/CMAR.S324457.
217. Zhang Y, Ellinger J. Clinical studies applying cytokine-induced killer cells for the treatment of renal cell carcinoma. *Cancers.* 2020; 12(9): 2471. doi:10.3390/cancers12092471.
218. Zhou L, Zhou J, Shuai H, Xu Q, Tan Y, Luo J, Xu P, Duan X, Mao X, Wang S, Wu T. Comparison of perioperative outcomes of selective arterial clipping guided by near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green versus undergoing standard robotic-assisted partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2024 Feb 1;110(2):1234-1244. doi: 10.1097/JS9.0000000000000924. PMID: 38000056; PMCID: PMC10871632.

ДОДАТОК А.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стан нирок за умов моделювання різного типу їх ішемії / Гончарук О.О., Молчанов Р.М., Кошарний В.В., Абдул – Огли Л.В., Родинський Р.О. // Modern engineering and innovative technologies. 2021. Вип. 18, Ч. 5. С. 77–81. DOI: 10.30890/2567-5273.2021-18-05-026. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

2. Advantages of selective ischemia and indocyanine green fluorescence navigation in laparoscopic partial nephrectomy: preliminary results / Molchanov RM, Goncharuk OO, Blyuss OB // Urologiya. 2022. Т. 26, № 2. С. 102–110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх лікування і обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).*

3. Морфологічний стан нирок за умов моделювання часткової та повної ішемії: динамічний аналіз на моделі щурів / Гончарук О, Кошарний В, Абдул-Огли Л, Бондаренко О, Молчанов Р // Перспективи та інновації науки. 2023. № 16(34). С. 800–813. DOI: 10.52058/2786-4952-2023-16(34)-800-813. *(Особистий внесок: аналіз літератури, проведення експерименту, узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку).*

4. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy / Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R // Med. perspekt. 2023. Т. 28, № 4. С. 80-87. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх хірургічне лікування і обстеження, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).*

5. ICG навігація при лапароскопічній резекції нирки: результати хірургічного лікування та фактори, що впливають на швидкість клубочкової фільтрації / Молчанов Р.М., Гончарук О.О. // Перспективи та інновації науки. 2024. № 3(37). С. 1389–1402. DOI: 10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1388-1402. *(Особистий внесок: аналіз літератури, добір пацієнтів, їх обстеження,*

статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку).

ДОДАТОК Б.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

6. Лапароскопічна резекція нирки з сегментарною ішемією / Р. М. Молчанов, О. О. Гончарук, Л. Г. Хітько // Сучасні методи діагностики та

лікування в урології, андрології та онкоурології» 3-4 жовтня 2019 р., м. Дніпро (тези та доповідь).

7. Laparoscopic partial nephrectomy with ICG-guided segmental ischemia in a patient with T1aN0M0 kidney cancer / Robert Molchanov, Liudmyla Khitko, Olexandr Goncharuk, Ievgeniy Pilin, Ammar Khalid // WebSurg. – 2020. № 6. Доступно з: <http://websurg.com/doi/vd01en5640>. (Особистий внесок: аналіз літератури, відбір пацієнтів, їх хірургічне лікування і обстеження, підготовка відеоматеріалу до публікації)

8. Переваги сегментарної ішемії з використанням ІЦЗ (ICG) навігації в нефронзберігаючій хірургії пухлин нирок / Р. М. Молчанов, О. О. Гончарук // Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» 14-15 жовтня 2021, м. Дніпро (тези та доповідь).

9. Моделювання різного ступеню ішемії нирок з використанням методів інтраопераційної візуалізації / О. О. Гончарук, Р. М. Молчанов, В. В. Кошарний, Л. В. Абдул–Огли, Р. О. Родинський, К. А. Кушнарєва // Вісник проблем біології і медицини. 2022. Вип. 2 (164). DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-164. (тези)

ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



В.о. директора
ТОВ «ІННОМЕД - ЦЕНТР
ЕНДОХІРУРГІЇ»

Андрій ГРИГОРЕНКО

« ____ » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** використання сегментарної ішемії при лапароскопічній резекції нирки.
- 2. Установа-заявник, автор:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра хірургії №1 та урології, Р. Молчанов, О. Гончарук.
- 3. Джерела інформації:** Молчанов Р.М., Гончарук О.О., Блюсс О.Б. ADVANTAGES OF SELECTIVE ISCHEMIA AND INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE NAVIGATION IN LAPAROSCOPIC PARTIAL NEPHRECTOMY. *Urologiya J.* 2022; 26(2):102-110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555.
- 4. Термін впровадження:** 02.2024 – 02.2025 рр.
- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «ІННОМЕД – ЦЕНТР ЕНДОХІРУРГІЇ», м. Вінниця, вул. Хмельницьке Шосе 96 г.
- 6. Ефективність впровадження:** перетиснення сегментарної артерії при лапароскопічній резекції нирки призводить до менш виражених змін швидкості клубочкової фільтрації в ранньому післяопераційному періоді на відміну від тотальної теплової ішемії нирки.
- 7. Область застосування:** лікувально профілактична робота.
- 8. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження: лікар-уролог Р.Г.Церковнюк

Керівник: в.о.директора, медичний директор А.М.Григоренко

« ЗАТВЕРДЖУЮ »

Директор
 Комунального некомерційного
 підприємства
 «МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №10»
 Одеської Міської Ради
 проф. Себов Д.М.

« 20 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** проведення лапароскопічної резекції нирки з використанням інтраопераційної навігації індоцианіном зеленим.
2. **Установа-заявник, автор:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра хірургії №1 та урології, Р. Молчанов, О. Гончарук.
3. **Джерела інформації:** Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy. Med. perspekt. 2023Dec.22; 28(4):80-7. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040.
4. **Термін впровадження:** 02.2023 – 02.2024 рр.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство «МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №10» Одеської Міської Ради
6. **Ефективність впровадження:** Лапароскопічна резекція нирки, поєднана з інтраопераційною візуалізацією за допомогою індоцианіну зеленого, сприяє мінімізації травми нирки та забезпечує контрольовану та точну ішемію. Це, у свою чергу, сприяє покращенню збереження функції нирок у післяопераційному періоді.
7. **Область застосування:** лікувально профілактична робота.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

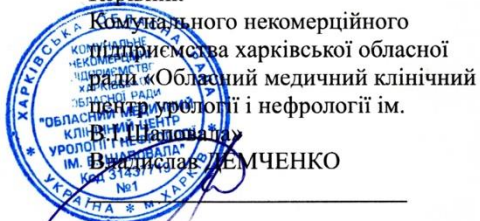
Лікар-уролог вищої категорії
 Д. мед. н Дехтяр Ю. М.

Керівник підрозділу

Завідуючий операційним блоком №3
 З ургентною урологічною службою
 Д. мед. н., професор Борисов О. В.

« ЗАТВЕРДЖУЮ »

Керівник



Володимир ІВАНОВИЧ МЕМЧЕНКО

« 16 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** використання сегментарної ішемії при лапароскопічній резекції нирки.
2. **Установа-заявник, автор:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра хірургії №1 та урології, Р. Молчанов, О. Гончарук.
3. **Джерела інформації:** Молчанов Р.М., Гончарук О.О., Блюсс О.Б.
ADVANTAGES OF SELECTIVE ISCHEMIA AND INDOCYANINE GREEN
FLUORESCENCE NAVIGATION IN LAPAROSCOPIC PARTIAL
NEPHRECTOMY. *Urologiya J.* 2022; 26(2):102-110. DOI: 10.26641/2307-5279.26.2.2022.279555.
4. **Термін впровадження:** 02.2024 – 02.2025 рр.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Комунальне некомерційне підприємство харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І.Шаповала»
Ефективність впровадження: перетиснення сегментарної артерії при лапароскопічній резекції нирки призводить до кращої функції нирок в ранньому післяопераційному періоді на відміну від тотальної теплової ішемії нирки.
6. **Область застосування:** лікувально профілактична робота.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Керівник підрозділу

[Handwritten signature] / *Сейсерський Р.В.*
[Handwritten signature] / *Сейсерський Р.В.*

« ЗАТВЕРДЖУЮ »

Генеральний директор
ТОВ «ЕКОДНІПРО»
Медичного центру
Medical Plaza
Ігор МАЛКОВ



«27» грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** проведення лапароскопічної резекції нирки з використанням інтраопераційної навігації індоціаніном зеленим при сегментарній ішемії нирки.
2. **Установа-заявник, автор:** Дніпровський державний медичний університет, кафедра хірургії №1 та урології, Р. Молчанов, О. Гончарук.
3. **Джерела інформації:** Molchanov R, Honcharuk O, Khareba G, Blyuss O, Duka R. Segmental ischemia and indocyanine green navigation: impact on perioperative parameters in laparoscopic vs. open partial nephrectomy. Med. perspekt. 2023Dec.22; 28(4):80-7. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.4.294040.
4. **Термін впровадження:** 12.2023 – 12.2024 рр.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «ЕКОДНІПРО», Медичний центр Medical Plaza, м. Дніпро, пр. О. Поля 141а
6. **Ефективність впровадження:** Лапароскопічна резекція нирки, поєднана з інтраопераційною візуалізацією за допомогою індоціаніну зеленого при сегментарній ішемії, сприяє мінімізації травми нирки та забезпечує контрольовану та точну ішемію, що покращує збереження функції нирок у післяопераційному періоді.
7. **Область застосування:** лікувально профілактична робота.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження



проф. Молчанов Р.М.

Керівник підрозділу



Палора П.В.