

Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки

М.И. Волкова¹, И.Я. Скворцов¹, А.В. Климов¹, В.А. Черняев¹,
М.И. Комаров¹, В.Б. Матвеев¹, М.В. Петерс²

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Цель исследования – анализ влияния объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость (КСВ) у больных клинически локализованным раком почки (РП).

Материалы и методы. В исследование отобрано 453 больных почечно-клеточным раком pT1–3aN0M0 с нормально функционирующей второй почкой, подвергнутых радикальной нефрэктомии (РНЭ) ($n = 226$; 49,9 %) или резекции почки ($n = 227$; 50,1 %). Группы пациентов, подвергнутых операциям разного объема, сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), стороне поражения, размерам опухоли, исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p > 0,05$ для всех). Исходная медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV были достоверно выше у кандидатов для РНЭ ($p < 0,05$ для всех), частота заболеваний, влияющих на функцию почек, категории pT1a и степени анаплазии G1, – в группе резекции почки ($p < 0,0001$). Медиана наблюдения – 50 (12–224) мес.

Результаты. Частота остро нарушения почечной функции (ОНПФ) в течение 28 сут после операции составила 36,2 %. Независимыми факторами риска ОНПФ являлись: резекция почки (отношение шансов (ОШ) 0,210; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,115–0,288; $p < 0,0001$) и время ишемии (ОШ 0,012; 95 % ДИ 0,004–0,021; $p = 0,004$). Степень ОНПФ после резекции почки достоверно ниже, чем после РНЭ ($p < 0,0001$). Частота развития хронической болезни почек (ХБП) \geq III стадии в позднем послеоперационном периоде составила 38,4 %. Независимыми факторами риска ХБП \geq III стадии являлись: низкая исходная СКФ (ОШ 0,003; 95 % ДИ 0,002–0,005; $p < 0,0001$), РНЭ (ОШ 0,195; 95 % ДИ 0,093–0,298; $p < 0,0001$) и ОНПФ (ОШ 0,281; 95 % ДИ 0,187–0,376; $p = 0,0001$). Десятилетняя специфическая и КСВ всех больных составила 98,5 и 94,9 % соответственно и не зависела от объема хирургического вмешательства. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ являлись ИМТ, индекс Чарльсона и риск по шкале ASA. Не выявлено зависимости КСВ от СКФ в отдаленном послеоперационном периоде.

Заключение. Резекция почки достоверно увеличивает риск ОНПФ и снижает риск тяжелой ХБП по сравнению с РНЭ. Не выявлено влияния объема хирургического лечения клинически локализованного РП на КСВ.

Ключевые слова: локализованный рак почки, резекция почки, нефрэктомия, почечная функция, кардиоспецифическая выживаемость

Impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal cancer

M.I. Volkova¹, I.Ya. Skvortsov¹, A.V. Klimov¹, V.A. Chernyaev¹, M.I. Komarov¹, V.B. Matveev¹, M.V. Peters²

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Objective: to analyze the impact of surgical volume on functional results and cardiospecific survival rates in patients with clinically localized renal carcinoma.

Subjects and methods. Four hundred and fifty-three patients with pT1–3aN0M0 renal cell carcinoma and normally functioning second kidney who had undergone radical nephrectomy ($n = 226$ (49.9 %)) or kidney resection ($n = 227$ (50.1 %)) were selected for the investigation. The patient groups who had undergone different-volume operations were matched for gender, age, body mass index (BMI), side of involvement, tumor sizes, and baseline glomerular filtration rate (GFR) ($p >$ for all). The median baseline Charlson index and the rate of ASA classes III–IV operative risk were significantly higher in candidates for radical nephrectomy ($p < 0.05$ for all), the rate of diseases affecting kidney function, pT1a category, and G1 anaplasia were higher in the kidney resection group ($p < 0.0001$). The median follow-up was 50 (12–224) months.

Results. Within 28 days postsurgery, the rate of acute renal dysfunction (ARD) was 36.2 %. The independent risk factors of ARD were kidney resection (risk ratio (RR) = 0.210; 95 % confidence interval (CI) 0.115–0.288; $p < 0.0001$) and ischemia time (RR = 0.012; 95 % CI 0.004–0.021; $p = 0.004$). The degree of ARD after kidney resection was significantly lower than that following radical nephrectomy ($p < 0.0001$). In the late postoperative period, the incidence of chronic kidney disease (CKD) Stage \geq III was 38.4 %. Its independent risk factors were low baseline GFR (RR = 0.003; 95 % CI 0.002–0.005; $p < 0.0001$), radical nephrectomy (RR = 0.195; 95 % CI 0.093–0.298; $p < 0.0001$), and ARD (RR = 0.281; 95 % CI 0.187–0.376; $p = 0.0001$). Ten-year specific and cardiospecific survival rates in all the

patients were 98.5 and 94.9 %, respectively, and unrelated to surgical volume. The independent predictors of poor cardio-specific survival were BMI, Charlson index, and ASA risk. No relationship was found between cardio-specific survival and GFR in the late postoperative period.

Conclusion. Kidney resection versus radical nephrectomy significantly increases the risk of severe ARD. The scope of surgical treatment for clinically localized renal cancer has not been found to affect cardio-specific survival.

Key words: clinically localized renal cancer, radical nephrectomy, kidney resection, acute renal dysfunction, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, cardio-specific survival

Введение

Отдаленная специфическая выживаемость больных клинически локализованным раком почки (РП), подвергнутых радикальному хирургическому лечению, достигает 95–98 % [1, 2]. При длительных сроках наблюдения причиной смерти большинства пациентов данной категории служат причины, не связанные с прогрессированием почечно-клеточного рака, в основном – заболевания сердечно-сосудистой системы [3, 4]. Хроническая болезнь почек (ХБП) является общепризнанным фактором риска летальных осложнений болезней сердца [5]. Закономерным следствием хирургического лечения РП считается снижение почечной функции, которое потенциально может увеличивать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Теоретически применение органосохраняющего подхода при клинически локализованных опухолях почечной паренхимы способно привести к увеличению общей выживаемости за счет улучшения отдаленных функциональных результатов и снижения кардиоспецифической летальности.

Цель исследования – анализ влияния объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость (КСВ) у больных клинически локализованным РП.

Материалы и методы

В исследование включено 453 больных клинически локализованным РП, подвергнутых хирургическому лечению. Соотношение мужчин и женщин – 1,3:1, медиана возраста – 58 (23–81) лет. Поражение правой почки имело место у 49,4 %, левой – у 50,6 % пациентов. Медиана размеров опухоли – 3,9 (1–12,5) см. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Функция второй почки была сохранена у всех больных. Медиана индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона составила 4. Заболевания, неблагоприятно влияющие на функцию почек (артериальная гипертензия, сахарный диабет), выявлены у 174 (42,0 %) из 453 больных. Медиана индекса массы тела (ИМТ) равнялась 28,9. Класс операционного риска по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) расценен как I у 6,8 %, II – у 58,5 %, III – у 32,5 %, IV – у 2,2 % пациентов. Медиана исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составила $88,1 \pm 30,1$ мл/мин/1,73 м².

Всем больным выполнено хирургическое вмешательство: радикальная нефрэктомия (РНЭ) – в 226 (49,9 %), резекция почки – в 227 (50,1 %) случаях. У 200 (88,1 %) больных резекция почки выполнялась в условиях ишемии почечной паренхимы (холодовой – 73 (32,2 %)). Среднее время ишемии – 21,2 мин (тепловой – 19,2 мин, холодной – 24,9 мин).

Во всех удаленных препаратах гистологически подтверждено наличие почечно-клеточного рака (светлоклеточного – 88,7 %, несветлоклеточного – 11,3 %). Степень анаплазии опухоли G1 имела место в 24,9 %, G2 – в 66,9 %, G3 – в 8,2 % случаев. У большинства пациентов (90,1 %) верифицирован локализованный (pT1a–T2a) РП, в 9,9 % случаев опухоль прорастала в паранефрий (pT3a) (табл. 1).

Группы пациентов, подвергнутых операциям разного объема, были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, стороне поражения, размерам опухоли, исходной СКФ и распределению по стадиям ХБП ($p > 0,05$ для всех) (табл. 1, 2). Исходная медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV были достоверно выше у кандидатов для РНЭ ($p < 0,05$ для всех), частота заболеваний, влияющих на функцию почек, категории pT1a и степени анаплазии G1 – в группе резекции почки ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

Ни один из 453 пациентов не получал дополнительного лечения. Медиана наблюдения – 50 (12–224) мес; не менее 60 мес прослежено 195 (43,1 %), не менее 120 мес – 123 (27,2 %) пациента.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью общепринятых статистических методов при использовании блока программ SPSS 13.0 for Windows. Почечную функцию оценивали с помощью вычисления СКФ до операции, в раннем (≤ 28 дней) и позднем (> 28 дней) послеоперационном (п/о) периодах; до операции и в позднем п/о периоде почечная функция классифицировалась по системе KDOQI [7], в раннем п/о периоде – по системе RIFLE [8]. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти.

Результаты

Частота острого нарушения почечной функции (ОНПФ) в течение 28 сут после хирургического вмеша-

Таблица 1. Характеристика 453 больных клинически локализованным РП в зависимости от объема хирургического вмешательства

Параметр	Все больные (n = 453)	РНЭ (n = 226)	Резекция почки (n = 227)	p
Возраст, медиана ± σ, лет	58,0 ± 11,3	58,0 ± 10,5	57,0 ± 11,2	0,194
Пол, n (%): мужчины женщины	256 (56,5) 197 (43,5)	122 (54,0) 104 (46,0)	134 (59,0) 93 (41,0)	0,161
Сторона поражения, n (%): правая левая	224 (49,4) 229 (50,6)	119 (52,7) 107 (47,3)	105 (46,3) 122 (53,7)	0,102
Размер опухоли, медиана ± σ, см	3,9 ± 1,5	4,0 ± 1,2	3,0 ± 1,5	0,618
Заболевания, влияющие на функцию почек, n (%)	174 (42,0)	75 (33,2)	99 (52,7)	< 0,0001
Индекс Чарльсона, медиана ± σ	4,0 ± 1,2	4,0 ± 1,3	3,0 ± 1,3	0,009
ИМТ, медиана ± σ	28,9 ± 5,2	28,8 ± 5,2	28,9 ± 5,2	0,926
СКФ, медиана ± σ, мл/мин/1,73 м ²	88,1 ± 30,1	77,0 ± 31,5	99,3 ± 28,7	0,140
Класс операционного риска ASA, n (%) ASA I ASA II ASA III ASA IV	31 (6,8) 265 (58,5) 147 (32,5) 10 (2,2)	18 (8,0) 114 (50,4) 85 (37,6) 9 (4,0)	13 (5,7) 151 (66,5) 62 (27,3) 1 (0,4)	0,001
Вариант РП, n (%): светлоклеточный несветлоклеточный	402 (88,7) 51 (11,3)	203 (89,8) 23 (10,2)	199 (87,7) 28 (12,3)	0,282
Степень анаплазии G, n (%): G1 G2 G3	113 (24,9) 303 (66,9) 37 (8,2)	40 (17,7) 165 (73,0) 21 (9,3)	73 (31,2) 138 (61,5) 16 (7,3)	0,007 0,098 0,342
Категория pT, n (%): pT1a pT1b pT2a pT3a	242 (53,4) 159 (35,1) 7 (1,5) 45 (9,9)	67 (29,6) 129 (57,1) 4 (1,8) 26 (11,5)	175 (77,1) 30 (13,2) 3 (1,3) 19 (8,4)	< 0,0001 < 0,0001 0,164 0,101
Категория N0, n (%)	453 (100,0)	226 (100,0)	227 (100,0)	–
Категория M0, n (%)	453 (100,0)	226 (100,0)	227 (100,0)	–

Таблица 2. Исходный уровень СКФ у больных РП pT1a–T3aN0M0

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
> 90	258	56,9	120	53,1	138	60,7	0,347
60–90	169	37,3	91	40,3	78	34,4	
45–59	20	4,4	11	4,9	9	4,0	
30–44	6	1,4	4	1,7	2	0,9	
15–29	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
< 15	0	0,0	0	0,0	0	0,0	

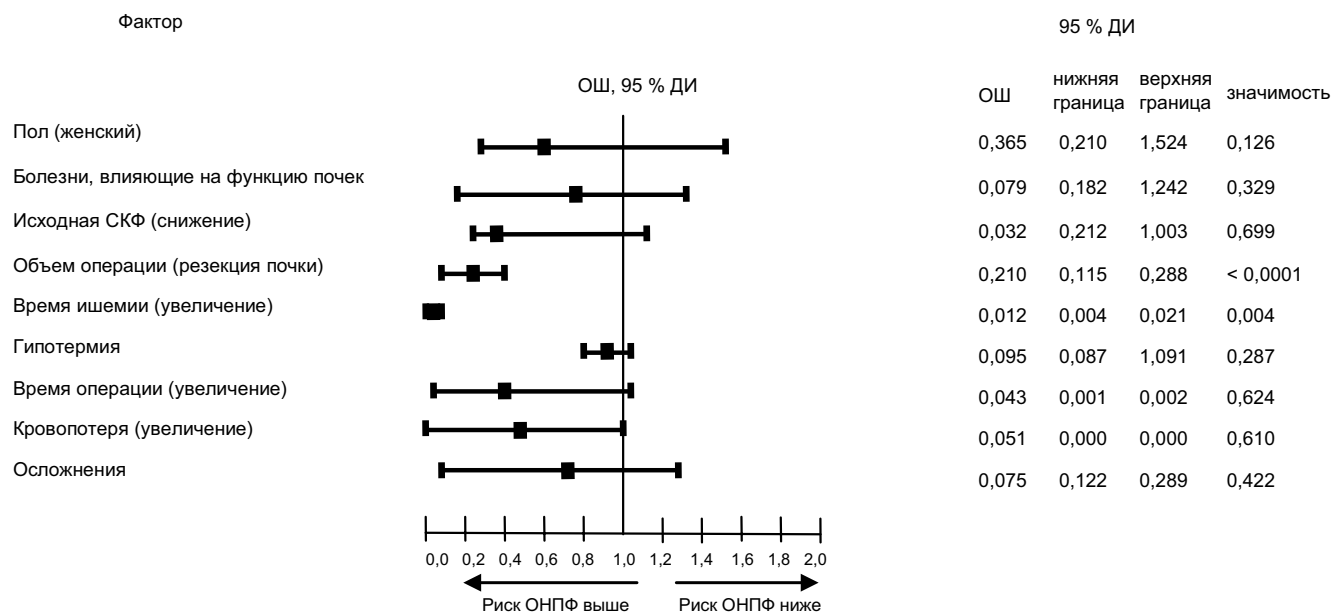


Рис. 1. Отношение рисков ОНПФ в раннем п/о периоде у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

тельства составила 36,2 %. В большинстве (30,4 %) случаев ОНПФ проявлялась повышением уровня креатинина (классы нарушений R, I). Олигурия / анурия (классы нарушения F, L, E) развилась у 5,7 % пациентов, а показания к интенсивной терапии, включая острый диализ, имелись у 1,5 % больных. Исход в терминальную стадию болезни почек отмечен в 1 (0,2 %) случае.

Факторами, коррелирующими с увеличением риска ОНПФ после хирургического лечения клинически локализованного РП, являлись: женский пол, болезни, влияющие на функцию почек, низкая исходная СКФ, резекция почки, время ишемии, гипотермия, время операции, объем кровопотери и осложнения хирургического лечения ($p < 0,0001$ для всех). В регрессионном анализе подтверждено независимое влияние на риск ОНПФ объема операции (отношение шансов (ОШ)

0,210 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,115–0,288); $p < 0,0001$) и времени ишемии (ОШ 0,012 (95 % ДИ 0,004–0,021); $p = 0,004$) (рис. 1).

Частота ОНПФ оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых резекции почки (46,3 %), чем у больных, которым выполнялась РНЭ (26,1 %) ($p < 0,0001$). При этом после органосохраняющих операций в подавляющем большинстве случаев (45,0 %) регистрировалось транзитное увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, не требовавшее интенсивной терапии (классы нарушений R и I по классификации RIFLE); только у 3 (1,3 %) пациентов отмечена олигурия или анурия (класс нарушений F), которая в 1 наблюдении являлась показанием к проведению острого гемодиализа. Напротив, в группе больных, перенесших РНЭ, ОНПФ достоверно чаще прояв-

Таблица 3. ОНПФ у больных РП рТ1а–Т3аN0M0 в течение 28 дней после хирургического лечения

ОНПФ	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нет	289	63,8	167	73,9	122	53,7	< 0,0001
Есть	164	36,2	59	26,1	105	46,3	
R (risk)	84	18,5	16	7,1	68	30,0	< 0,0001
I (injury)	54	11,9	20	8,8	34	15,0	
F (failure)	24	5,3	21	9,3	3	1,3	
L (loss)	1	0,2	1	0,4	0	0,0	
E (end stage kidney disease)	1	0,2	1	0,4	0	0,0	
Диализ	7	1,5	6	2,7	1	0,4	0,068

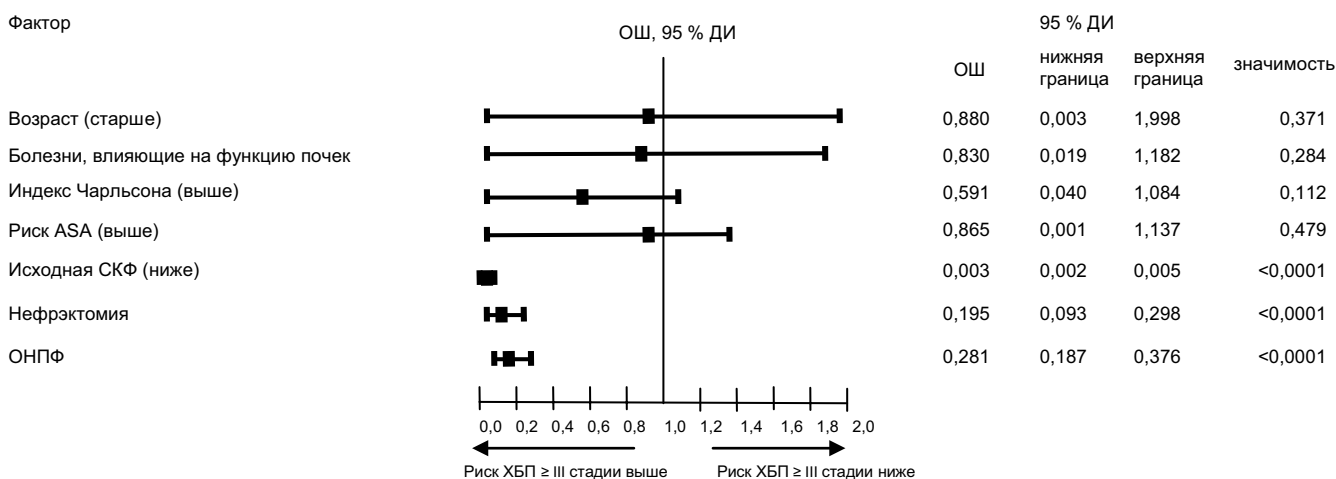


Рис. 2. Отношение рисков развития ХБП ≥ III стадии у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

лялось олигурией и анурией (10,1 %), в том числе длительной (0,8 %); почечно-заместительная терапия после нефрэктомии потребовалась 6 (2,7 %) больным. В 1 (0,4 %) случае развилась терминальная почечная недостаточность (табл. 3).

Частота развития ХБП ≥ III стадии в позднем п/о периоде составила 38,4 %, снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 5,5 % больных. В 5 (1,1 %) наблюдениях отмечено прогрессирующее снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м² в год.

Факторами, коррелирующими с увеличением риска развития ХБП ≥ III стадии в отдаленном п/о периоде, являлись: возраст, болезни, влияющие на функцию почек, индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона, операционный риск ASA, низкая исходная СКФ, удаление всей почки и ОНПФ в течение 28 сут после операции (*p* < 0,0001 для всех). По данным регрессионного анализа, независимыми факторами неблагоприятного прогноза почечной функции в отдаленном п/о периоде являлись: низкая исходная СКФ

(ОШ 0,003; 95 % ДИ 0,002–0,005; *p* < 0,0001), РНЭ (ОШ 0,195; 95 % ДИ 0,093–0,298; *p* < 0,0001) и ОНПФ в раннем п/о периоде (ОШ 0,281; 95 % ДИ 0,187–0,376; *p* = 0,0001) (рис. 2).

Частота развития ХБП ≥ III стадии оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых РНЭ, по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (45,3 и 32,1 % соответственно, *p* < 0,0001), при этом СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² после удаления почки регистрировалась в 4 раза чаще, чем после органосохраняющих вмешательств (*p* < 0,0001). Частота прогрессирующего снижения СКФ со скоростью ≥ 4 мл/мин/1,73 м² в год в группах была одинакова – 3 (1,2 %) и 2 (0,8 %) пациента соответственно, *p* = 0,126) (табл. 4).

Из 453 больных 436 (96,3 %) живы (без признаков болезни – 427 (94,3 %), с опухолевыми очагами – 9 (2,0 %)), 17 (3,8 %) умерли: 3 (0,7 %) – от прогрессирования РП, 14 (3,1 %) – от других причин, без признаков рака почки (сердечно-сосудистые заболевания –

Таблица 4. СКФ в позднем п/о у больных РП рT1a–T3aN0M0

СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Всего (n = 453)		РНЭ (n = 226)		Резекция почки (n = 227)		p
	%	Абс.	%	Абс.	%	%	
> 90	138	30,5	52	23,0	86	37,9	< 0,0001
60–90	141	31,1	73	32,3	68	30,0	
45–59	129	28,5	74	32,7	55	24,2	
30–44	20	4,4	7	3,1	13	5,7	
15–29	23	5,1	19	8,4	4	1,8	
< 15	2	0,4	1	0,4	1	0,4	
Снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м ² /год	5	1,1	3	1,2	2	0,8	0,126

9 (2,0 %), кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки – 1 (0,2 %), метакронная злокачественная опухоль другой локализации – 4 (0,9 %).

Десятилетняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость всех больных составили 88,6; 98,5 и 92,0 % соответственно. У пациентов, подвергнутых резекции почки и РНЭ, не выявлено достоверных различий безрецидивной (88,3 и 91,3 % соответственно, $p = 0,061$ (ОР 5,938; 95 % ДИ 0,992–38,258)), специфической (96,3 и 100,0 % соответственно, $p = 0,403$ (ОР 0,101; 95 % ДИ 0,000–12555,900)) и общей выживаемости (88,3 и 91,3 % соответственно, $p = 0,644$ (ОР 0,787; 95 % ДИ 0,223–2,504)), в том числе – при стратификации больных по демографическим характеристикам, признакам опухоли и п/о почечной функции ($p > 0,05$ для всех).

КСВ всех больных составила 94,9 %. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ в группе являлись ИМТ (ОР 4,489; 95 % ДИ 1,430–8,015; $p = 0,055$), индекс Чарльсона (ОР 9,226; 95 % ДИ 0,956–89,017; $p = 0,050$) и риск по шкале ASA (ОР 6,956; 95 % ДИ 1,699–28,430; $p = 0,007$). Не выявлено зависимости КСВ от СКФ в отдаленном п/о периоде (ОР 1,004; 95 % ДИ 0,940–1,072; $p = 0,914$). КСВ оказалась несколько ниже среди пациентов, подвергнутых РНЭ (92,2 %), по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (95,5 %), однако разница результатов между лечебными группами недостоверна (ОР 0,913; 95 % ДИ 0,217–3,842; $p = 0,901$). КСВ не зависела от объема операции во всех подгруппах пациентов, в том числе у больных с ХБП \geq III стадии, развившейся в позднем п/о периоде ($p > 0,05$ для всех).

Обсуждение

Наиболее эффективным методом лечения РП является хирургический. При клинически локализованных опухолях у больных с нормально функционирующей второй почкой большинство существующих рекомендаций отдает предпочтение органосохраняющим операциям, резервируя нефрэктомия для пациентов с новообразованиями, размер и локализация которых технически не позволяют выполнить резекцию почки [9–11]. Несмотря на неоднозначные результаты единственного рандомизированного исследования, сравнивавшего результаты РНЭ и органосохраняющего лечения при малых опухолях почечной паренхимы [4], данные большинства работ свидетельствуют о равной эффективности данных методов в отношении специфической выживаемости [12, 13]. Основным преимуществом резекции почки по сравнению с РНЭ является сохранение здоровой паренхимы со стороны поражения и улучшение функциональных результатов хирургического лечения [9–11]. Некоторыми авторами высказывается предположение о возможном увеличении КСВ и общей выживаемости больных РП при использовании

органосохраняющего подхода за счет снижения риска тяжелой ХБП при длительных сроках наблюдения [13]. Для проверки этой гипотезы мы выполнили анализ зависимости функциональных результатов и КСВ от объема хирургического лечения у больных клинически локализованным почечно-клеточным раком с нормально функционирующей второй почкой. Ретроспективный характер исследования не позволил добиться полной сопоставимости сравниваемых групп пациентов. На полученные нами результаты могли оказать влияние большая медиана индекса Чарльсона и частота операционного риска ASA III–IV у кандидатов для РНЭ, а также большая частота заболеваний, влияющих на функцию почек, в группе органосохраняющего лечения.

К сожалению, в работах, посвященных изучению функциональных результатов хирургического лечения РП, как правило, приводятся данные, касающиеся только позднего п/о периода; частота и структура ОНПФ практически не изучались. В нашей серии наблюдений у 36,2 % больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП, в раннем п/о периоде зарегистрировано ОНПФ, чаще всего проявлявшееся повышением уровня креатинина сыворотки крови и снижением СКФ. В крупной серии S. Klarenbach и соавт. (2011) терминальная стадия болезни почек и/или показания к гемодиализу в стационаре имели место у 2 % больных, подвергнутых нефрэктомии (80 % пациентов, включенных в исследование) или резекции почки (20 % пациентов, включенных в исследование) [14], что согласуется с нашими данными.

Признаками, коррелирующими с повышением риска ОНПФ, в нашей серии ожидаемо являлись показатели, свидетельствующие об исходной функциональной несостоятельности остающихся нефронов (низкая исходная СКФ, болезни, влияющие на функцию почек), а также факторы, прямо или косвенно ассоциированные с ухудшением условий поддержания почечной функции, в основном за счет неадекватной клубочковой перфузии (длительность операции, объем кровопотери, осложнения).

Независимое неблагоприятное влияние на риск ОНПФ в раннем п/о периоде оказывал объем операции. Резекция почки оказалась ассоциирована с достоверно более высокой частотой ОНПФ по сравнению с РНЭ (46,3 и 26,1 % соответственно, $p < 0,0001$). Кажущееся неожиданным преимущество органосохраняющего лечения в отношении ранних функциональных результатов объясняется различием механизмов снижения почечной функции при выполнении операций разных объемов. ОНПФ после РНЭ обусловлено острым необратимым уменьшением числа функционирующих нефронов на ≈ 50 %. При выполнении резекции почки без ишемии почечной паренхимы основное значение в развитии ОНПФ имеет тот же механизм. Однако у большинства (88,1 %) наших пациентов во время ор-

ганосохраняющих вмешательств пережимали почечную артерию. В подобной ситуации утрата функционирующих нефронов отходит на второй план. Ведущую роль в развитии ОНПФ после классической резекции почки в условиях ишемии берут на себя обратимые процессы: ишемическое повреждение, обусловленное вазоспазмом и гипоперфузией почечной ткани в ответ на отсутствие притока артериальной крови, и реперфузионный синдром, включающий реактивацию кислородного окисления, повреждение клеток эндотелия и обструкцию микрососудов [15].

Можно предположить, что это является причиной меньшей степени снижения почечной функции в раннем п/о периоде у больных, подвергнутых органосохраняющим операциям. В большинстве случаев ОНПФ после резекции почки проявлялось повышением уровня креатинина (классы R, I) и крайне редко требовало проведения острого гемодиализа (0,4 %). Напротив, в группе пациентов, подвергнутых РНЭ, достоверно чаще регистрировали анурию (10,1 %), в том числе ставшую показанием к почечно-заместительной терапии (2,7 %).

Другими факторами, коррелирующими с риском ОНПФ после хирургического лечения, выделенными в нашей серии наблюдений, являлись признаки, «сцепленные» с объемом операции, — время ишемии и гипотермия. На наш взгляд, это косвенно подтверждает различие механизмов развития ОНПФ после РНЭ и резекции почки.

Частота развития ХБП \geq III стадии в позднем п/о периоде составила 38,4 %, при этом снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² зарегистрировано у 5,5 %, прогрессирующее снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м²/год — у 1,1 % больных. Сходные результаты опубликовали S. Klarenbach и соавт., отметившие снижение СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² у 7,3 % и быстрое снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м²/год у 2,1 % из 1151 пациента, оперированного по поводу почечно-клеточного рака в объеме нефрэктомии или резекции почки [14].

Клинически значимое снижение почечной функции при длительных сроках наблюдения у больных, оперированных по поводу РП, обусловлено как удалением части функционирующей паренхимы, так и прогрессирующими гломерулосклерозом и артериолосклерозом, имеющими полиэтиологическое происхождение. Низкая базовая СКФ, по нашим данным, является независимым фактором риска развития ХБП \geq III стадии. Исходно низкая СКФ, вероятно, свидетельствует о функциональной несостоятельности нефронов, не способных обеспечить развитие адекватной адаптивной реакции после удаления части почечной паренхимы. В большинстве исследований, посвященных данному вопросу, исходная СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² также выделена как независимый фактор неблагоприятного прогноза отдаленных функ-

циональных результатов хирургического лечения РП [13–16].

В нашей серии наблюдений риск развития ХБП \geq III стадии коррелировал с состояниями (старение) и заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия), способными вызывать повреждение нефронов. Старение приводит к патологическому изменению почечной гемодинамики, сопровождающемуся редуцией скорости потока плазмы в капиллярах клубочков и снижением коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, к парадоксальному ответу на вазоактивную стимуляцию и, наконец, структурным нарушениям, включающим гиалиноз артериол, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [17]. Подобные изменения в комбинации с утратой части почечной паренхимы, теоретически, должны повышать риск тяжелой ХБП при длительных сроках наблюдения за больными, оперированными по поводу РП. Действительно, в нескольких исследованиях старение выделено в качестве независимого фактора риска ХБП \geq III стадии [16, 18–20]. По данным Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), каждые 10 лет жизни увеличивают риск снижения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² в 1,2 раза, а до ≤ 45 мл/мин/1,73 м² — в 1,6 раза [18].

В качестве фактора, потенциально способного ухудшить функциональные результаты хирургического лечения РП, мы выделили группу заболеваний, вызывающих нефросклероз и снижение СКФ. Наибольшую клиническую значимость среди подобных нозологических форм имеют артериальная гипертензия и сахарный диабет. Можно предположить, что описанные выше механизмы, включающиеся после хирургического вмешательства, у пациентов с исходными изменениями почечной паренхимы потенциально могут привести к срыву адаптации и декомпенсации почечной функции. Некоторыми авторами отмечено увеличение частоты развития ХБП \geq III стадии при наличии заболеваний, влияющих на функцию почек. Так, H.G. Jeon выделил сахарный диабет как независимый фактор риска снижения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² после нефрэктомии [19]. По данным W.C. Huang, артериальная гипертензия достоверно увеличивает риск снижения СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м² через 5 лет после нефрэктомии в 1,74 раза [18].

Индекс сопутствующих заболеваний Чарльсона и операционный риск ASA отражают общую функциональную сохранность органов, в том числе почек. Представляется логичным тот факт, что высокие показатели по данным шкалам в нашей серии наблюдений коррелировали с увеличением риска развития ХБП \geq III стадии. В исследовании S. Klarenbach и соавт. также отмечено увеличение частоты неблагоприятных функциональных исходов по мере увеличения индекса сопутствующих заболеваний Чарльсона [14].

ОНПФ в раннем п/о периоде, по нашим данным, является независимым фактором риска неблагоприятного отдаленного функционального исхода хирургического лечения РП. Аналогичные результаты опубликованы корейскими исследователями, в работе которых ОНПФ повышало риск развития ХБП с 32 до 50 % при наблюдении в течение 3 лет после удаления опухолепораженной почки [21]. Сходные данные опубликованы рядом других авторов [22–24]. Экспериментальные работы показали, что повреждение почечной паренхимы, развившееся во время эпизода ОНПФ, может являться причиной развития тубулоинтерстициального фиброза и уменьшения количества функционирующих нефронов [25–27], а также прогрессирующего повреждения почечных микрососудов [28]. Можно предположить, что хирургическое вмешательство является причиной сходного по механизму ответа в оставшейся паренхиме, ведущего к развитию хронического повреждения нефронов и интерстиция. Помимо прочего, данная гипотеза представляется наиболее логичным объяснением сходства спектров факторов риска ОНПФ и тяжелой ХБП.

По данным регрессионного анализа, независимым фактором неблагоприятного прогноза почечной функции в отдаленном п/о периоде в нашей серии наблюдений являлся объем операции. Частота развития ХБП \geq III стадии оказалась достоверно выше у пациентов, подвергнутых РНЭ, по сравнению с больными, которым выполнялась резекция почки (45,3 и 32,1 % соответственно), при этом СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² после удаления почки регистрировалась в 4 раза чаще, чем после органосохраняющих вмешательств ($p < 0,0001$). Причиной снижения почечной функции в позднем п/о периоде служит гломерулосклероз, обусловленный повреждением гломерулярных клеток и облитерацией клубочковых артериол в ответ на адаптивную клубочковую гиперперфузию и гиперфльтрацию, вызванные утратой части функционально значимой почечной паренхимы [29]. РНЭ ассоциирована с удалением значительно большего числа функционирующих нефронов, чем при резекции почки, что приводит к более выраженным нежелательным изменениям почечной паренхимы и увеличению риска прогрессирования ХБП. Преимущество резекции почки по сравнению с РНЭ в отношении отдаленных функциональных результатов подтверждается многими авторами [30, 31]. При сравнительном анализе результатов 10 123 (93 %) РНЭ и 763 (7 %) резекций почки выявлено достоверное снижение частоты неблагоприятных функциональных исходов органосохраняющего лечения по сравнению с органосохраняющим (16,4 и 21,8 % соответственно) [32]. В метаанализе 9 исследований у больных, подвергнутых резекции почки, продемонстрирована редукция риска развития тяжелой ХБП на 61 % ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, которым выполнялась РНЭ [12].

Частота рецидивов клинически локализованного РП после хирургического лечения низка, в связи с этим смерть большинства пациентов данной категории обусловлена конкурентными заболеваниями. Причиной смерти 9 (52,9 %) из 17 умерших в нашей серии наблюдений являлись сердечно-сосудистые заболевания. Независимыми факторами неблагоприятного прогноза КСВ в группе являлись ИМТ, индекс Чарльсона и риск по шкале ASA, что согласуется с данными других авторов [33]. При этом СКФ в позднем п/о периоде не влияла на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Мы не выявили значимых различий КСВ пациентов, подвергнутых резекции почки и РНЭ, что согласуется с результатами анализа данных крупного регистра [32]. В рандомизированном исследовании EORTC 30 904 отмечено преимущество общей выживаемости больных после РНЭ по сравнению с пациентами, перенесшими резекцию почки, при равной специфической выживаемости в группах; КСВ и почечная функция в протоколе не изучались [4]. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечено преимущество органосохраняющего лечения по сравнению с РНЭ в отношении общей выживаемости [3, 6]. Более того, по мнению С. J. Weight и соавт., увеличение общей выживаемости после резекции почки обусловлено улучшением почечной функции и снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Однако, при анализе полученных во всех цитируемых исследованиях результатов нельзя сбрасывать со счетов нерандомизированный характер набора пациентов в группы и их несопоставимость по ряду параметров. Например, в цитируемых выше работах кандидаты для РНЭ были старше [3, 6] и имели большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний до операции [6], чем больные, которым планировалась резекция почки; предоперационная СКФ в рамках данных исследований не оценивалась [3, 6]. Это могло оказать существенное влияние на полученные результаты. Для окончательного решения вопроса о влиянии объема хирургического вмешательства при клинически локализованном РП на КСВ желательное проведение многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

Таким образом, у 1/3 больных клинически локализованным почечно-клеточным раком с нормально функционирующей второй почкой, подвергнутых хирургическому лечению, в раннем п/о периоде развивается ОНПФ, в большинстве случаев проявляющееся транзиторным снижением СКФ. Резекция почки ассоциирована с достоверным увеличением риска ОНПФ по сравнению с РНЭ, однако степень снижения почечной функции после органосохраняющего лечения достоверно ниже. При длительном наблюдении ХБП \geq III стадии регистрируется у 38,4 % оперированных больных. Бы-

тро прогрессирующее снижение СКФ отмечается редко (1,1%). РНЭ достоверно увеличивает риск отсроченного развития тяжелой ХБП по сравнению с резекцией почки. Другими независимыми факторами риска появления ХБП \geq III стадии являются низкая исходная СКФ

и ОНПФ в раннем п/о периоде. КСВ больных, подвергнутых хирургическому лечению РП, составляет 94,9%. Зависимости КСВ от СКФ в отдаленном п/о периоде не выявлено. Мы не подтвердили улучшения КСВ при использовании органосохраняющего подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Поляков В.А. и др. Лапароскопическая резекция почки. Рос онкол журн 2006;6:16–20.
2. Tait C., Tandon S., Baker L. et al. Long-term oncologic outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for kidney cancer resection: Dundee cohort and metaanalysis of observational studies. *Surg Endosc* 2011;25(10):3154–61.
3. Tan H.-J., Norton E.C., Ye Z. et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012;307(15):1629–35.
4. Van Poppel H., L. Da Pozzo, W. Albrecht 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;59:543–52.
5. Shlipak M.G., Smith G.L., Rathore S.S. et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2195–203.
6. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:293–8.
7. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1–266.
8. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004 Aug;8(4):R204–12.
9. Motzer R.J., Agarwal N., Beard C. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. *J Natl Cancer Netw* 2009;7:618.
10. Campbell S.C., Novick A.C., Belldegrun A. et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271.
11. Ljungberg B., Cowan N.C., Hanbury D.C. et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010;58:398.
12. Kim S. P., Thompson R.H., Boorjian S.A. 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;188:51–7.
13. Weight C.J., Lieser G., Larson B.T. et al. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumours. *Eur Urol* 2010;58:293–8.
14. Klarenbach S., Moore R.B., Chapman D.W. et al. Adverse renal outcomes in subjects undergoing nephrectomy for renal tumors: a population-based analysis. *Eur Urol* 2011;59:333–9.
15. Knight S., Johns E.J. Renal functional responses to ischaemia-reperfusion injury in normotensive and hypertensive rats following non-selective and selective cyclo-oxygenase inhibition with nitric oxide donation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(1):11–6.
16. Barlow L., Korets R., Laudano M. et al. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. *BJU Int* 2010;106:489–92.
17. Weinstein J.R., Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(4):302–7.
18. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M. et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:735–40.
19. Jeon H.G., Jeong I.G., Lee J.W. et al. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology* 2009;74:1064–8.
20. Jeldres C., Bensalah K., Capitanio U. et al. Baseline renal function, ischaemia time and blood loss predict the rate of renal failure after partial nephrectomy. *BJU Int* 2009;103:1632–5.
21. Cho A., Lee J.E., Kwon G.Y. et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3496–501.
22. Prassopoulos P., Cavouras D., Gourtsoyiannis N. Pre- and post-nephrectomy kidney enlargement in patients with contralateral renal cancer. *Eur Urol* 1993;24:58–61.
23. Okusa M.D., Chertow G.M., Portilla D. The nexus of acute kidney injury, chronic kidney disease, and World Kidney Day 2009. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:520–2.
24. Lo L.J., Go A.S., Chertow G.M. et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76:893–9.
25. Burne-Taney M.J., Liu M., Ascon D. et al. Transfer of lymphocytes from mice with renal ischemia can induce albuminuria in naive mice: a possible mechanism linking early injury and progressive renal disease? *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:981–6.
26. Burne-Taney M.J., Yokota N., Rabb H. Persistent renal and extrarenal immune changes after severe ischemic injury. *Kidney Int* 2005;67:1002–9.
27. Basile D.P., Donohoe D., Roethe K. et al. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:887–99.
28. Horbelt M., Lee S.Y., Mang H.E. et al. Acute and chronic microvascular alterations in a mouse model of ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:688–95.
29. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury of ablation. *Am J Physiol* 1985;249:324–37.
30. McKiernan J., Simmons R., Katz J., Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002;59:816–20.
31. Lau W.K., Blute M.L., Weaver A.L. et al. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1236–42.
32. Miller D.C., Schonlau M., Litwin M.S. et al. Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008;112(3):511–20.
33. Klases J., Junger A., Hartmann B. et al. Increased body mass index and peri-operative risk in patients undergoing non-cardiac surgery. *Obes Surg* 2004;14(2):275–81.