

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

М.И. Волкова<sup>1</sup>, И.Я. Скворцов<sup>1</sup>, А.В. Климов<sup>1</sup>, В.А. Черняев<sup>1</sup>,  
М.И. Комаров<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>, М.В. Петерс<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

<sup>2</sup>кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Контакты: Мария Игоревна Волкова [mivolkova@rambler.ru](mailto: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. Volkova<sup>1</sup>, I.Ya. Skvortsov<sup>1</sup>, A.V. Klimov<sup>1</sup>, V.A. Chernyaev<sup>1</sup>, M.I. Komarov<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>, M.V. Peters<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup>Department 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 м<sup>2</sup>.

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 ( $\leq 28$  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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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	

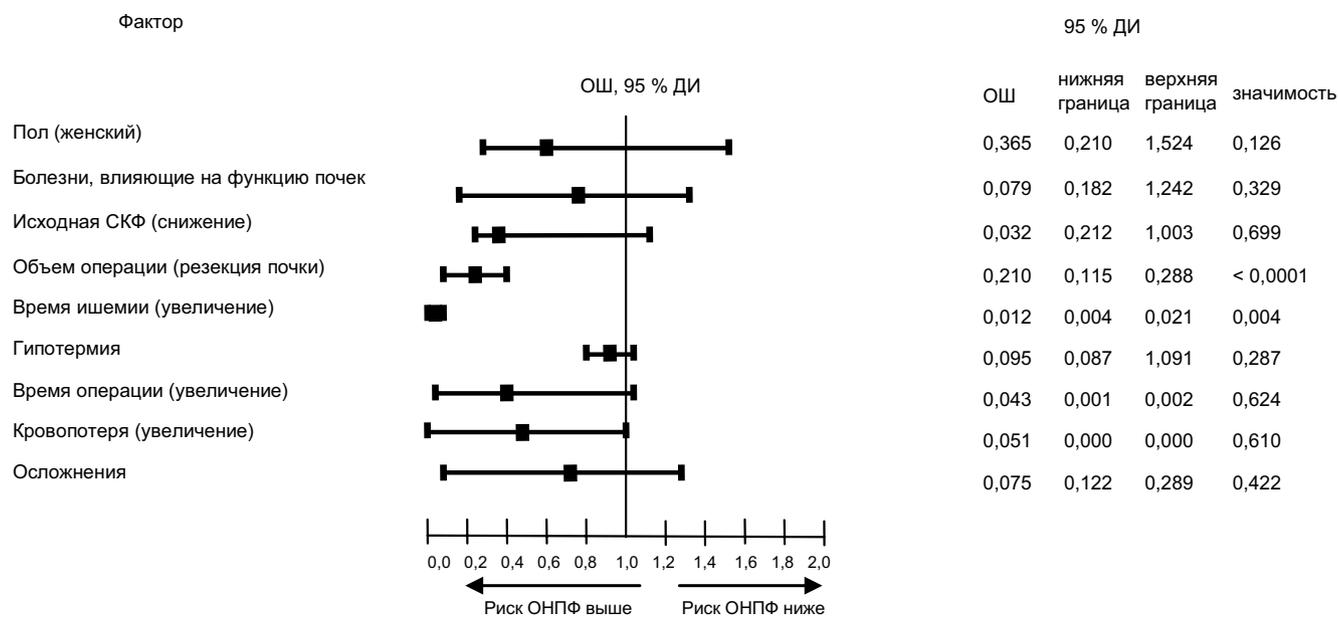


Рис. 1. Отношение рисков ОНПФ в раннем п/о периоде у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

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 транзиторное 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	
I (injury)	54	11,9	20	8,8	34	15,0	< 0,0001
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

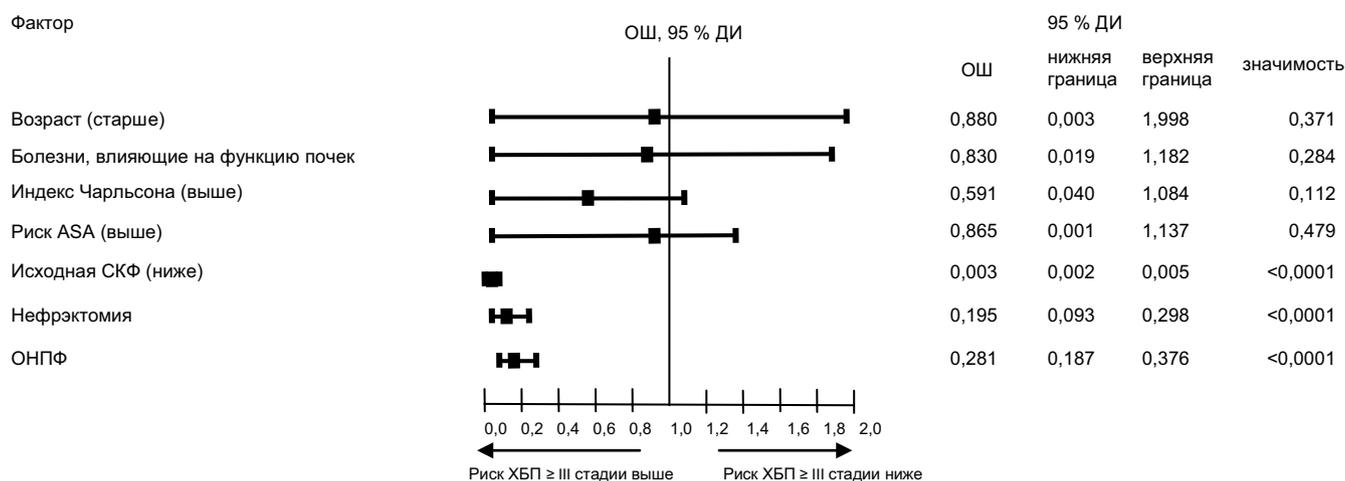


Рис. 2. Отношение рисков развития ХБП ≥ III стадии у больных, подвергнутых хирургическому лечению клинически локализованного РП

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 м<sup>2</sup> зарегистрировано у 5,5 % больных. В 5 (1,1 %) наблюдениях отмечено прогрессирующее снижение СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> /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  $\approx 50$  %. 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 м<sup>2</sup> зарегистрировано у 5,5 %, прогрессирующее снижение СКФ  $\geq 4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/год — у 1,1 % больных. Сходные результаты опубликовали S. Klarenbach и соавт., отметившие снижение СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 7,3 % и быстрое снижение СКФ  $\geq 4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>/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  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в 1,2 раза, а до  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 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  $\leq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после нефрэктомии [19]. По данным W.C. Huang, артериальная гипертензия достоверно увеличивает риск снижения СКФ  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup> 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 гиперфилтрацию, 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. Klasen 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.