И.М. Насибуллин, В.Н. Павлов, Р.И. Сафиуллин, А.Т. Мустафин
**ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ ПУТЕМ
ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА, АДсорБИРОВАННОГО НА КОЛЛАГЕНЕ**

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

Впервые применен иммуностимулятор - лейкоцитарный интерферон, адсорбированный на ксеноколлагене в интраоперационном периоде при органосохраняющих операциях по поводу рака почки.

Произведено сравнение отдаленных результатов органосохраняющих операций при раке почки с применением лейкоцитарного интерферона и без него. Изучен уровень сыровоточного интерферона в крови оперированных больных.

Приведено наблюдение за больными, оперированными по поводу рака почки со стадиями T1-3 за период с 1998 по 2006 годы. Установлено, что после органосохраняющих операций с аппликацией интерферона, адсорбированного на ксеноколлагене в отдаленном периоде в сроки от 3 до 5 лет, безрецидивный период составляет 100%, диссеминация процесса не отмечена ни у одного пациента.

Ключевые слова: почечк новообразования, хирургия, интерферон-альфа.

I.M. Nasibullin, V.N. Pavlov, R.I. Safiullin, A.T. Mustafin
**OPTIMIZATION OF ORGAN PRESERVING SURGERY FOR RENAL CELL CARCINOMA
USING XENOCOLLAGEN ADSORBED INTERFERON**

Leukocyte interferon adsorbed using xenocollagen is an immunostimulator first applied in the intraoperative period of organ preserving surgery for renal cell carcinoma.

Comparative analysis of long-term results of organ preserving surgery for renal cell carcinoma with or without leukocyte interferon has been done. Serum interferon level in blood of patients operated on has been studied.

Patients operated on for stage T1-3a renal cell carcinoma had follow-up assessment between 1998 and 2006. After an observation period of 3-5 years, the recurrence-free period was established to be 100% using xenocollagen adsorbed interferon in organ preserving surgery. No evidence of process dissemination was present in all patients.

Key words: Kidney tumor, surgery, interferon-a.

Рак почки занимает первое место по заболеваемости и смертности среди онкоурологических больных, составляет 3% всех злокачественных опухолей у взрослых находится на третьем месте по приросту заболеваемости после рака предстательной железы и мочевого пузыря, а по смертности - на первом месте. Мужчины болеют раком почки в 2 раза чаще женщин [1,2,6,15]. К моменту установления диагноза злокачественного новообразования у 25-39% больных выявляются отдаленные метастазы, а у 25% - местно-распространенные формы. У 40-50% пациентов раком почки метастазы выявляются при последующем наблюдении, причем у 30% пациентов метастазы возникают в первый год наблюдения [3,4,5,11,12,17,18]. Хирургическое вмешательство при почечно-клеточном раке является основным методом лечения, поскольку данный вид опухоли резистентен к лучевой терапии, а также имеет крайне низкую чувствительность к химиотерапии [2,3,4,11,17].

Основным хирургическим лечением больных раком почки является радикальная нефрэктомия, которая включает в себя регионарную лимфаденэктомию [2,3,4,10,11,12,17]. Пятилетняя выживаемость при радикальной нефрэктомии, выполненной при 1 и 2 стадиях опухолевого процесса, находится на уровне 80-90% [2,3,4,12]. Судьба больных с единственной почкой после органосохраняющей операции не позволяет отдавать предпочтение радикальной нефрэктомии, больных после нефрэктомии нельзя считать абсолютно здоровыми, даже если у них нет признаков поражения оставшейся почки (цитировано по Пытелю А.Я., 1973). Между тем одной из проблем остается выбор хирургичес-

кой тактики при наличии единственной функционирующей почки и билатеральном раке почек. В такой ситуации наиболее выгодной для больного является органосохраняющая операция. Однако, по данным различных авторов метастатическое поражение лимфатических узлов у больных раком почки перенесших органосохраняющую операцию, колеблется от 2 до 10,2%. Микрометастазы обнаружены у 66,7% пациентов [2,4,5].

Проблема профилактики рецидива в послеоперационном периоде относится к числу важнейших разделов медицины, не утрачивая своего значения и в настоящее время. Комплексное лечение рака почки включает в себя, главным образом, хирургические и фармакологические методы, в частности иммунотерапию, которая как метод лечения больных почечно-клеточным раком применяется с середины 70-х годов [7,8,9,16,19].

Для местного лечения и профилактики актуально применение препарата обладающего иммуномодулирующим действием. Это интерферон, который обладает выраженным иммуномодулирующим действием и находит широкое применение при разных видах заболеваний, в том числе и при раке почки [7,8,9,10,13,14,16,19].

Значительный интерес вызывает проблема появления антител к интерферону у больных диссеминированным раком почки, получающих иммунотерапию. К. Oberg и G. Aïm проводили исследование, направленное на выявление антител к интерферону у больных с солидными опухолями. При этом в группе больных, получавших рекомбинантный интерферон (Роферон), антитела выявлены в 45% (в высоком титре - в 28%), интерферон-?-2в

(интрон А) - в 51 % (в высоком титре - в 4%), интерферон-2а->1Б (веллферон) - в 0% наблюдений. Автор выдвинул предположение, что высокий титр антител может быть ассоциирован со снижением противоопухолевой эффективности. R. Figlin с соавт. также выявлен высокий риск формирования антител к Роферону у больных почечно-клеточным раком.

Природные же интерфероны по сравнению с рекомбинантными содержат не только различные подтипы альфа-интерферонов, но и большое количество лимфокинов, монокинов, биологически активных белков и не вызывают образования к ним перекрестных антител. Этим объясняется эффективность применения природных интерферонов у больных при широком спектре заболеваний.

Для многих патологий в хирургии, стоматологии, гинекологии перспективна твердая лекарственная форма интерферона в виде пластины и тампонов, обеспечивающих как местную, так и системную активацию эффекторных клеток иммунной системы.

При проведении профилактических мероприятий, а также комплексной терапии перспективными являются пластины и губки на основе полимеров, которые удобны при применении, легко и длительно высвобождают лекарственные препараты. В этом отношении привлекательным является биополимер коллаген - основной белок соединительной ткани, - который обладает хорошими формообразующими свойствами, резорбируется биожидкостями и клетками организма, при этом продукты гидролиза проявляют ранозаживляющее действие.

Целью нашей работы явилось улучшение результатов органосохраняющих операций у больных с опухолями почки путем использования препаратов лейкоцитарного интерферона, адсорбированного на ксеноколлагене.

Материалы и методы

На базе урологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова с 1998 года выполняются органосохраняющие операции при Т1-Т3а стадиях. С целью улучшения результатов лечения парциальной нефрэктомии при раке почки, предупреждения местного и регионарного рецидивов, с 2000 года при органосохраняющих операциях применяется разработанный ФГУП НПО "Микроген" МЗ РФ "Иммунопрепарат" лейкоцитарный интерферон, адсорбированный на ксеноколлагене. Все пациенты были разделены на две группы: 34 человек - основная и 40 - контрольная. В обеих группах всем больным проведена резекция почки по поводу рака. Основную группу составили пациенты, которым выполнена резекция почки с аппликацией интерферон-пластины на раневую поверхность. Из всех больных было

54 мужчины (73%) и 20 женщин (27%). Основную группу составили 28 (82,4%) больных с Т1 стадией, и 6 (17,6%) больных с Т3а стадией. Контрольную группу составили 34 (85%) больных с Т1 стадией, и 6 (15%) больных с Т3а стадией.

В диагностической лаборатории на базе кафедр микробиологии, вирусологии и иммунологии Башкирского государственного университета нами изучен профиль сывороточного а-интерферона методом твердофазного и иммуоферментного анализов на аппарате "Anthos 2020", при этом использованы наборы реагентов "Ргосоп IF 2 plus" с целью определения времени действия а-интерферона.

Результаты и их обсуждение

В основной группе в период от 3 до 6 лет наблюдения, осложнений не выявлено ни у одного пациента.

В контрольной группе у 3 больных в послеоперационном периоде возник местный рецидив, потребовавший проведения нефрэктомии, у 2 больных наблюдалась диссеминация процесса уже в первый год наблюдения (табл. 1).

Таблица 1.
Частота осложнений в основной и контрольной группах

Группы	Местный рецидив, %	Диссеминация процесса, %	Всего
Основная, n = 34	0	0	0
Контрольная, n = 40	7,5	5	12,5

Примечание Р по $\chi^2 < 0,05$

Примечание Р по $X' < 0,05$

Местный рецидив определялся не в зоне резекции, о чем свидетельствовали данные интраоперационной ревизии почки, а на некотором отдалении от нее, что, вероятнее всего, связано с мультифокальностью опухоли, так как операция была выполнена в пределах здоровых тканей. Это предположение косвенно подтверждается тем, что мультифокальность опухолевого роста, по данным многих исследователей, встречается чаще (7-25,5%), чем местный рецидив (0-10,5%).

Полученные данные показали, что после аппликации на резецированный участок почки, пораженной злокачественной опухолью, лейкоцитарного интерферона, адсорбированного на ксеноколлагене, высокий уровень самого интерферона определяется в крови у больных на протяжении 100-120 часов после подшивания интерферон пластины. В контрольной же группе уровень интерферона существенно не изменяется.

В табл. 2 приведены цифры изменения количества а-интерферона в послеоперационном периоде полученные вычитанием определяемых показателей а-интерферона за минусом исходного уровня а-интерферона в до операционном периоде

Согласно нашим наблюдениям, количество определяемого а-интерферона у оперированных па-

Таблица 2

Динамика изменений количества интерферона в послеоперационном периоде, через часы, М±т

	6	12	24	36	48	60	72	84	96	120
Контрольная группа, n = 40	4,6±0,8*	4,9±0,67	5,1±0,12	5,2±0,21	5,3±1,27	4,9±0,79	3,0±0,3*	2,7±0,54*	2,5±0,27*	1,89±0,65*
Основная группа, n = 34	6,0±0,5	5,9±0,63	6,0±0,06	5,59±0,17	5,3±1,16	4,8±0,53	4,8±0,27	4,7±0,37	4,8±0,14	4,96±0,35

* Достоверные различия между показателями в основной и контрольной группах (0,01 < p < 0,05).

циентов до воздействия лейкоцитарного интерферона, адсорбированного на ксеноколлагене, наблюдаемое в течение суток, равнялось примерно $3 \pm 0,7$ пг/мл в контрольной группе, в основной группе оценочный показатель был равен $3,5 \pm 0,9$ пг/мл. Таким образом, разница между показателями содержания а-интерферона основной и контрольной групп не отмечалась.

Приведены наблюдения динамики изменения уровня а-интерферона после аппликации интерферон пластины у оперируемых больных в течение 120 часов. Пик увеличения количества а-интерферона у этих пациентов приходился на 24-48 часов после аппликации интерферон пластины. Колебания количества а-интерферона у контрольной группы пациентов в послеоперационном периоде соответствовали изменениям количества а-интерферо-

на в до операционном периоде.

Заключение

- На наш взгляд в лечении рака почки при наличии соответствующих технических условий целесообразность выполнения органосохраняющей операции обусловлена возможностями проводимой иммунотерапии.

- Для профилактики местного и регионарного рецидива рака почки считаем важным проведение органосохраняющей операции с созданием высокой концентрации интерферона непосредственно в зоне резекции путем аппликации интерферон пластины. Подобное хирургическое лечение с местным применением интерферона является перспективным направлением в профилактике местного и регионарного рецидива рака почки.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. - 2005. - №1. - С. 6-9.
2. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А. - Опухоль почки. - М.: ГЭОТАР - МЕД, 2002. - 56 с.
3. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Рак почки. Что изменилось за последние 10 лет? // Здравоохранение Башкортостана. - 2001. - №5. - С. 72-73.
4. Аляев Ю.Г. Расширенные, комбинированные и органосохраняющие операции при раке почки: Дис. ... д-ра мед. наук - М., 1989. - 315 с.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Отдаленные результаты резекции почки при раке // Актуальные вопросы урологии: материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию клиники им. А.В. Вишневского. - Казань, 2000. - С. 45-47.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. - М., 2005. - 265 с.
7. Ершов Ф.И. Интерфероны // Вопросы вирусологии. - 1998. - № 6. - С. 247-252.
8. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии, М.: Медицина, 1996. - 238 с.
9. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Ахмедова И.М., Болотина Л.В., Захарова М.А. Интерферон-а2 в лечении больных диссеминированным раком почки // Здравоохранение Башкортостана. - 2003. - №3. - С. 34-37.
10. Лоран О.Б., Серегин А.В. Адьювантная иммунотерапия больных раком почки после органосохраняющих операций // Материалы конференции "Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)". - М., 2004. - С. 117.
11. Лоран О.Б., Серегин А.В. Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после органосохраняющих операций и радикальной нефрэктомии // Материалы конференции "Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки)", М. 2004, С. 117-118 .
12. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? // Урология и нефрология. - 1992. - № 4-6. - С. 3-6.
13. Серебряная Н.Б., Кукушкин А.В., Петров С.Б., Голубев Д.В., Каткова И.В., Жибурд Е.Б. Иммунологические параметры периферической крови и иммунологические маркеры больных раком почки // Иммунология. - 1997. - № 4. - С. 53-56.
14. Vozianov A.F., Kuznetsov V.P., Driianskia V.E. et al. The clmico-immunological effects of leukinferon in the treatment of patients with acute suppurative pyelonephritis // Likarska Sprava. - 1997. - N 1. - P. 88-92.
15. Marberger M., Pugh R.C.B., Auvert J. et al. Conservative surgery for renal carcinoma: the EIRSS experience // Br. Urol. - Vol. 53. - N 6. - P. 528 - 532.
16. Mihich E., Ehrke M.J. Immunomodulation by anti-cancer drugs // Biologic therapy of cancer. / Ed. V.T. DeVita, S.Hellman, S.A.Rosenburg. Philadelphia P.A.: J.B. Lippincott, 1991. P. 776-786.
17. Novick A.C. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma // Urology.-1995.- Vol. 46. - N 2. - P. 149 -152.
18. Novick A.C., Stroom S., Montie J.E. et al. Conservative surgery for renal carcinoma: a single center experience with 100 patients // J. Urol. 1989. - Vol. 141. - N 4. - P. 835 - 839.
19. Ferrantini M., Belardelli F. Gene therapy of cancer with interferon: Lessons from tumor models and perspectives for clinical applications // Semin. Cancer Biol. 2000. Vol. 10. P. 145-1571.