

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри, А.С. Опухоли мочеполовых органов. – 2000 г. – 115 с.
2. Ахметова С.М., Ситдыкова М.Э. Пиелонефрит у больных с новообразованиями мочевого пузыря // III Пленум Всерос. науч. о-ва урологов: тез. докл. – Горький, 1978. – С. 75-76.
3. Коган М.И., Перепечай В.А. Современная диагностика и хирургия рака мочевого пузыря. – Ростов-на-Дону, 2002. – 242 с.
4. Корниенко, С.И. Осложнения трансуретральных эндоурологических вмешательств при заболеваниях нижних и верхних мочевых путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 62 с.
5. Неймарк, А.И. Риск развития инфекционно-воспалительных осложнений при проведении эндоскопических вмешательств в урологии /А.И. Неймарк, А.А.Воронин // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 8 – С. 41-41.
6. Погожева, Л.Н. Новообразования мочевого пузыря. – М.: Медицина, 1967. – 244 с.
7. Шипилов, В.И. Рак мочевого пузыря. – М.: Медицина, 1983. – 192 с.
8. Stephen Jones, William A. Larchian, Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS) Campbell-Walsh Urology, 10th. ed. p 2339-2340.

УДК 616-006.694+616.61-008.64

© М.И. Коган, Д.Г. Пасечник, А.А. Гусев, С.В. Евсеев, 2013

М.И. Коган, Д.Г. Пасечник, А.А. Гусев, С.В. Евсеев ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ ПО ПОВОДУ РАКА ПОЧКИ

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Успешность лечения рака почки зависит не только от канцерспецифической выживаемости, но и степени утраты почечной функции, которая нередко развивается после операции. С целью оценки патоморфологических основ развития хронической болезни почек (ХЗП) изучены 60 препаратов почек, удаленных по поводу почечно-клеточного рака. Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации как маркера ХЗП часто ассоциируется с ремоделированием резистивных внутривисцеральных артерий по гипертрофическому типу, гломерулосклерозом, хроническим тубуло-интерстициальным воспалением, фиброзом стромы почки и атрофией канальцев и протоков. Учитывая прогностическую значимость для определения риска развития ХЗП в послеоперационном периоде, необходимо включить в стандарт морфологического заключения при раке почки не только оценку опухолевого процесса, но и состояние неопухолевой ткани пораженной почки.

Ключевые слова: рак почки, хроническая болезнь почек.

M.I. Kogan, D.G. Pasechnik, A.A. Gusev, S.V. Evseev PATHOMORPHOLOGICAL SIGNS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS AFTER RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CANCER

Successful treatment of renal cancer depends not only on the cancer specific survival rate, but also on the degree of renal function loss, which often develops after surgery. In order to assess the pathomorphological basis for development of chronic kidney disease (CKD), we studied 60 renal specimens removed for renal cell carcinoma. It has been found that reduction of the glomerular filtration as a CKD marker is often associated with remodeling of the resistive intrarenal arteries by the hypertrophic type, glomerulosclerosis, chronic tubulointerstitial inflammation, kidney stromal fibrosis and atrophy of the tubules and ducts. Considering its prognostic value for determination of the risk of CKD development during postoperative period, the standard of morphological conclusion in cases of renal cancer should include not only assessment of the tumoral process, but also the condition of the non-tumoral tissue of the affected kidney.

Key words: renal cancer, chronic kidney disease.

Почечно-клеточный рак (ПКР) остается значимой проблемой урологии. Широкое внедрение методов прижизненной визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) приводит к росту выявляемости рака почки. Последние годы привлекает внимание связь между ПКР и хроническим заболеванием почек (ХЗП). Раннее выявление опухолей почек, успешность оперативного лечения приводят к повышению канцер-специфической выживаемости пациентов. Однако у 20-24% больных имеется снижение почечной функции на момент выявления опухоли, а у половины – после операции [1,2,3]. Последствиями нарушения функции почек являются развитие хронической почечной недостаточности, артериаль-

ной гипертензии, анемии, нарушений водно-электролитного обмена, повышение рисков развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, снижение качества жизни и повышение летальности [4]. При этом ранние проявления утраты почечной функции редко распознаются или не привлекают внимания врачей, что приводит зачастую к позднему началу нефропротективной терапии. Для оценки риска развития нарушения функции почек после оперативного удаления почек учитывают размер опухоли, возраст, исходный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, характер оперативного вмешательства. Однако пато-

морфологические признаки нарушения почечной функции, которые могут позволить оценить риск прогрессии ХЗБ, мало изучены [5].

Материал и методы. Материалом послужили 60 почек, удаленных по поводу рака. Для патоморфологического исследования вырезали кусочки опухоли на границе опухолевой и неопухолевой ткани, а также из зон почки вне новообразования. Материал фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафиновые блоки по классической методике. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическую форму, степень дифференцировки и стадию опухоли оценивали соответственно Гистологической классификации ВОЗ (2002) в модификациях 2009, 2010 годов. В неопухолевой ткани определяли наличие гломерулосклероза, фиброза интерстиция и ремоделирования сосудов соответственно схеме, предложенной Mulvaney (1999) [6]. Под ремоделированием сосудов понимали перестройку стенки сосудов с изменением параметров сосудистой морфологии (просвет, толщина стенки (медии, интимы), соотношение просвет/стенка).

Для оценки почечной функции исследовали СКФ без нагрузки по формуле Кокрофта-Голта [$СКФ = (1,228 * (140 - \text{возраст}) * \text{вес}) / \text{сывороточный креатинин}$] до операции, на 12-й день и через 3, 6, 9, 12 месяцев после операции. Стадию ХЗП оценивали по критериям, предложенным National Kidney Foundation (США). Оценку динамики снижения СКФ проводили по степеням: до 15% утраты от первичного (слабая) до 30% утраты от первичного (умеренная), свыше 30 % утраты от первичного (тяжелая).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2010. Для определения значимости статистических различий количественных показателей в сформированных группах применяли критерий Стьюдента, при отрицательном использовали непараметрические методы – критерий Манна-Уитни. Использовали также общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Результаты и обсуждение. У 8,3% пациентов на момент выявления ПКР отмечено снижение СКФ менее 60 mL/min/1,73m². У 18,7% пациентов через год после радикальной нефрэктомии выявлено снижение СКФ менее 60 mL/min/1,73m². Оценку характера патоморфологических изменений проводили в

трех группах пациентов: с дооперационным снижением СКФ менее 60 mL/min/1,73m², с показателями СКФ от 60 до 90 mL/min/1,73m², с СКФ свыше 90 mL/min/1,73m².

1. Пациенты с дооперационным снижением СКФ менее 60 mL/min/1,73m² (5 наблюдений)

В этой группе преобладали опухоли с местно-распространенным ростом (pT3a – 3, pT3b – 1) и гематогенными метастазами (M1 – 2). Наиболее часто встречался светлоклеточный ПКР (4), реже папиллярный ПКР второго типа (1). Новообразования были умеренно дифференцированными (ядерный индекс Fuhrman 2) (2) и низко дифференцированными (ядерный индекс Fuhrman 3) – 3. В одном из случаев низкодифференцированного рака отмечались широкие зоны саркоматоидной трансформации и внутривисцеральные метастазы. В данной группе все опухоли были симптомными. Во всех наблюдениях был диагностирован хронический пиелонефрит, в одном наблюдении – калькулезный. У всех пациентов отмечались множественные фокусы гломерулосклероза, сочетающиеся с фиброзом интерстиция и атрофией канальцев и протоков. В почечной артерии и ее междолевых ветвях обнаружены стенозирующие просвет атероматозные бляшки. В артериях резистивного типа отмечался гипертрофический тип ремоделирования с сужением просвета сосудов, очагами фиброза и гиалиноза в интиме и меди. В артериолах наблюдался гиалиноз стенок. Данные изменения связаны с имеющимися у пациентов атеросклерозом и артериальной гипертензией. Для большинства пациентов этой группы характерно снижение СКФ в первые 6 месяцев на 14,3% с последующим ростом к концу года. Однако уровень СКФ не превышал дооперационный. Данные изменения говорили о слабых компенсаторных возможностях контрлатеральной почки, что, вероятно, отражает двухсторонний нефросклеротический процесс.

Таким образом, в группе пациентов с дооперационным снижением СКФ ниже 60 mL/min/1,73m² преобладали местно распространенные формы ПКР умеренной и низкой степени дифференцировки. В неопухолевой ткани выявлялись выраженные изменения паренхимы и интерстиция почки с преобладанием воспалительно-склеротических процессов и ремоделирования сосудов с сужением просвета. Данные изменения объясняют развитие у пациентов выраженного нарушения функции почки, сохраняющегося и в послеоперационном периоде.

2. Пациенты с дооперационным показателями СКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73м² (18 наблюдений)

В данной группе встречались больные как с локализованными формами ПКР (T1a – 1; T1b – 6; T2 – 3), так и с местно-распространенными (T3a – 7; T3b – 1). Метастатический рак встретился только в одном наблюдении. Новообразования относились к светлоклеточному варианту ПКР (16), папиллярному варианту первого типа (1), хромофобному варианту ПКР (1). Опухоли были умеренно дифференцированными (ядерный индекс Fuhrman 2) (9) и низко дифференцированными (ядерный индекс Fuhrman 3) (9). Как и в первой группе преобладали симптомные формы ПКР (16), только в двух наблюдениях имелся инцидентальный рак. В 4 наблюдениях при морфологическом исследовании удаленной почки был диагностирован хронический пиелонефрит, сочетающийся с фиброзом интерстиция и атрофией канальцев и протоков. У двух пациентов вокруг опухоли отмечалась широкая зона хронического тубуло-интерстициального воспаления с коллапсом и гиалинозом клубочков, фиброзом интерстиция и атрофией канальцев и протоков. В двух наблюдениях отмечались множественные фокусы гломерулосклероза, у 6 – признаки фокального сегментарного гломерулосклероза. Стенозирующий атеросклероз почечной артерии на уровне ворот почки отмечен у 3 больных. У 7 пациентов был обнаружен гипертрофический тип ремоделирования артерий резистивного типа с сужением просвета сосудов, очагами фиброза и гиалиноза в интима и меди. В артериях отмечен гиалиноз стенок. Данные изменения в 4 случаях коррелировали с анализом наличия артериальной гипертензии. Динамика изменений СКФ была сходна с изменениями в первой группе пациентов. Отмечалось снижение СКФ в первые 6 месяцев на 17,4% с последующим ростом к концу года, не превышая дооперационный уровень. Однако в этой группе отмечены два варианта изменений СКФ. У 6 пациентов наблюдался послеоперационный рост СКФ в первые месяцы после операции с последующим снижением. Во второй группе выявлялась тяжелая степень снижения СКФ в первые месяцы после операции с незначительным восстановлением СКФ через год до уровня умеренного снижения.

Таким образом, в группе пациентов с дооперационным уровнем СКФ от 60 до 90 мл/мин/1,73м² встречались как локализованные, так и местно-распространенные формы ПКР умеренной и низкой степени диффе-

ренцировки. В неопухоловой ткани примерно у половины пациентов выявлялись выраженные изменения паренхимы и интерстиция почки с преобладанием воспалительно-склеротических процессов и ремоделирования сосудов с сужением их просвета. Данные изменения коррелируют с развитием у пациентов умеренно выраженного нарушения функции почки, сохраняющегося и в послеоперационном периоде.

3. Пациенты с дооперационным показателями СКФ свыше 90 мл/мин/1,73м² (37 наблюдений)

В данной группе преобладали пациенты с местно-распространенными опухолями (pT3a – 25, pT3b – 8), локализованные раки встретились у 4 больных (pT1a – 2, pT1b – 2). Метастатический рак диагностирован только в одном случае. В 3 наблюдениях ПКР носил первично-множественный характер. Как и в предыдущих группах преобладала светлоклеточная форма ПКР (34), реже встречались папиллярный рак первого типа (1), хромофобный рак (2). Опухоли были высоко- и умеренно дифференцированными (по 15 соответственно), реже встречались низкодифференцированные раки (7). Имели место симптомные новообразования (20) и инцидентальные (17). В непораженной опухоли части почки наиболее часто выявлялись признаки ремоделирования сосудов по гипертрофическому типу с сужением просвета (27), в двух случаях – без сужения просвета, что может отражать наличие у пациентов артериальной гипертензии различной степени выраженности. Нередко изменения в сосудах резистивного типа сочетались с признаками ФСГ и гиалиноза артериол, очагами интерстициального фиброза с атрофией канальцев и протоков (21). В 18 наблюдениях отмечались признаки умеренно выраженного ТИН, преимущественно вокруг опухоли.

Динамика изменений СКФ была аналогична предыдущим группам с уменьшением показателя до 16,2 % в первые 6 месяцев и восстановлением к концу года. Большую группу составили пациенты с умеренным снижением СКФ в первые месяцы после операции с незначительным ростом ее к концу года, но с наличием умеренной стойкой утратой СКФ по сравнению с дооперационным уровнем. У этих пациентов преобладали местно распространенные формы опухоли, длительный анамнез артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета и ожирения. У одного пациента имелось выраженное снижение СКФ с прогрессией почечной недоста-

точности после операции. У него отмечался выраженный ТИН в почке. Меньшую группу составили пациенты, у которых выявилось умеренное или слабое снижение СКФ в первые месяцы после операции с последующим восстановлением до дооперационного уровня. У этих пациентов имелись невыраженные сосудистые и интерстициальные изменения в почке, короткий (до 2 лет) анамнез артериальной гипертензии.

Таким образом, в группе пациентов с дооперационным уровнем СКФ свыше 90 мл/мин/1,73м² преобладали местно-распространенные формы ПКР умеренной и низкой степени дифференцировки. В неопухлевой ткани наиболее часто выявлялись изменения в сосудах по типу ремоделирования по гипертрофическому типу с сужением просвета, нередко сочетающиеся признаками ФСГ и гиалиноза артериол, очагами интерстициального фиброза с атрофией канальцев и протоков. Данные изменения коррелируют с развитием у пациентов умеренного нарушения функции почки, сохраняющегося и в послеоперационном периоде.

Выводы

1. У 8,3% пациентов на момент выявления ПКР отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², что свидетельствует о развитии у них конечной стадии хронического заболевания почек и почечной недостаточности.
2. У 18,7% пациентов через год после нефрэктомии отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м².
3. Для оценки риска развития храни-

ческого повреждения функции почки и возможной трансформации в конечную стадию почечного заболевания важно учитывать не только исходный уровень СКФ, но и степень потери ее в послеоперационном периоде, что указывает на скрытую субкомпенсированную ХПН.

4. В большинстве случаев нарушения СКФ ассоциировались с ремоделированием резистивных внутрипочечных артерий по гипертрофическому типу. Развитие ремоделирования может быть следствием нарушения сосудистого тонуса, нередко сочетающегося с артериальной гипертензией, и быть косвенным признаком разной степени ишемии ткани почки и нарушения клубочкового кровотока.

5. Часто снижения СКФ сочетались с развитием в почке, особенно в зонах прилежащих к опухоли, хронического тубуло-интерстициального воспаления с фиброзом стромы почки и атрофией канальцев и протоков. Эти изменения также могут ассоциироваться с различной степенью повреждения функции почки.

6. Неблагоприятными факторами, обуславливающими до- и послеоперационные снижения СКФ, может быть наличие у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения.

7. С целью оценки рисков развития ХЗП в послеоперационном периоде необходимо включить в стандарт морфологического заключения при раке почки не только анализ опухолевого процесса, но и состояние неопухлевой ткани почки.

Сведения об авторах статьи:

Коган Михаил Иосифович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС с курсом детской урологии андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, директор НИИ урологии и нефрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: dept_kogan@mail.ru

Пасечник Дмитрий Геннадиевич – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: pathanob2@rambler.ru

Гусев Андрей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры урологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: gusev_rost@mail.ru.

Евсеев Станислав Владимирович – аспирант кафедры урологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Predicting renal functional outcomes after surgery for renal cortical tumours: a multifactorial analysis. / Barlow LJ, Korets R, Laudano M, Benson M. et al. // BJU Int. – 2010. – Vol.106, №4. – P.489-492.
2. Impact of tumor size on renal function and prediction of renal insufficiency after radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. / Ohno Y, Nakashima J, Ohori M. et al. // J Urol. – 2011. – Vol.186, №4. – P.1242-1246.
3. Residual renal function after partial or radical nephrectomy for renal cell carcinoma. / Chapman D., Moore R., Klarenbach Sc., Braam B. // Can Urol Assoc J. – 2010. – Vol.4, №5. – P.337-343.
4. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. / Huang W.C., Levey A.S, Serio A.M. et al. // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7, № 9. – P.735–740.
5. Evaluation of the nonneoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive renal failure. / Bijol V., Mendez G.P., Hurwitz S., Rennke H.G.et al. // Am J Surg Pathol. – 2006. – Vol.30, №5. – P.575-584.
6. Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? / Mulvany M.J. // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol. 41. – P. 9–13.