© М.И.Коган, А.А.Гусев, С.В.Евсеев, 2013
УДК [616.61-006.6-089.87]:616.61

М.И. Коган[1], А.А. Гусев[1], С.В. Евсеев[1]

ПОЧЕЧНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ДО И ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ НЕФРЭКТОМИИ

M.I. Kogan, A.A. Gusev, S.V. Yevseev

KIDNEY FUNCTION AT PATIENTS BEFORE AND AFTER RADICAL NEPHRECTOMY FOR RENAL CANCER

[1]Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека Ростовского государственного медицинского университета

РЕФЕРАТ

Сохранение функции почек является основной задачей в лечении опухолевых заболеваний почек. Исследования последних десятилетий показывают, что распространенность хронической болезни почек (ХБП) намного выше, чем считалось ранее, а традиционные методы оценки функции почек часто занижают частоту ХБП. Исходом ХБП является терминальная почечная недостаточность, требующая заместительной почечной терапии, а также резко увеличивающая риск развития и прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний. У больных с почечно-клеточным раком (ПКР) различия в онкоспецифической и общей выживаемости становятся значимыми уже через три года после оперативного лечения. Одной из значимых причин отсутствия позитивных изменений в общей выживаемости больных с ПКР является снижение функции почек после хирургического удаления почечной ткани на фоне ХБП. По данным различных исследований, ПКР является заболеванием, приводящим к значимому снижению почечной функции. Таким образом, современное лечение больных с ПКР должно быть сфокусировано на замедлении прогрессирования ХБП. Научные исследования с целью улучшения функции почек у больных с ПКР, перенесших оперативное лечение, являются одной из приоритетных задач онкоурологии.

Ключевые слова: рак почки, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

ABSTRACT

Preservation of the renal function is the principal task in treatment of tumors of the kidneys. The studies performed over recent decades show that chronic kidney diseases (CKD) are much more widespread than it was presumed earlier, while the traditional methods used for assessment of the renal function often underrate the occurrence of the CKD, which carries more serious consequences than previously thought. The CKD lead to disorder of the renal functions with subsequent transition to renal insufficiency, which heightens the risk of development and progression of cardiovascular diseases. In patients with renal cell cancer (RCC) the differences between the oncospecific and the overall survival rates become significant as early as three years after the surgical treatment. One of the significant reasons for the absence of positive changes in the overall survival of the RCC patients is deterioration of the renal function after surgical removal of the renal tissue against the background of CKD. Different studies show that the combination of RCC and CKD leading to deterioration of the renal function is found in a substantial number of patients. Thus, the modern therapy for RCC patients must focus on optimization of the renal functions, prevention of CKD, and minimization of the CKD degree, whenever possible. Research aimed at improvement of the renal function in CKD patients after surgery should be one of the priorities of oncourology.

Key words: renal cancer, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

Сохранение функции почек является основной задачей в лечении таких урологических заболеваний, как опухолевые заболевания почек, мочекаменная болезнь, обструктивные уропатии и т.д. Заболевания нижних мочевыводящих путей могут также негативно влиять на функцию почек. Кроме того, многие урологические пациенты находятся в пожилом возрасте и имеют доклиническую стадию хронического заболевания почек (ХБП) вследствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, системного атеросклероза и других сопутствующих патологических состояний.

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90–95% от всех опухолевых поражений почки [1, 2]. В России в 2008 г. определено 17 тыс. 563 новых случаев ПКР [3]. При этом распространенные опухоли встречаются в 45,6% наблюдений [4]. А метастатические формы все еще остаются значимой частью ПКР: 28–32% [2].

Отрадно, что в последнее десятилетие доля

Евсеев С.В. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет кафедра урологии
Тел.: +7-918-533-43-31, E-mail: elet@mail.ru

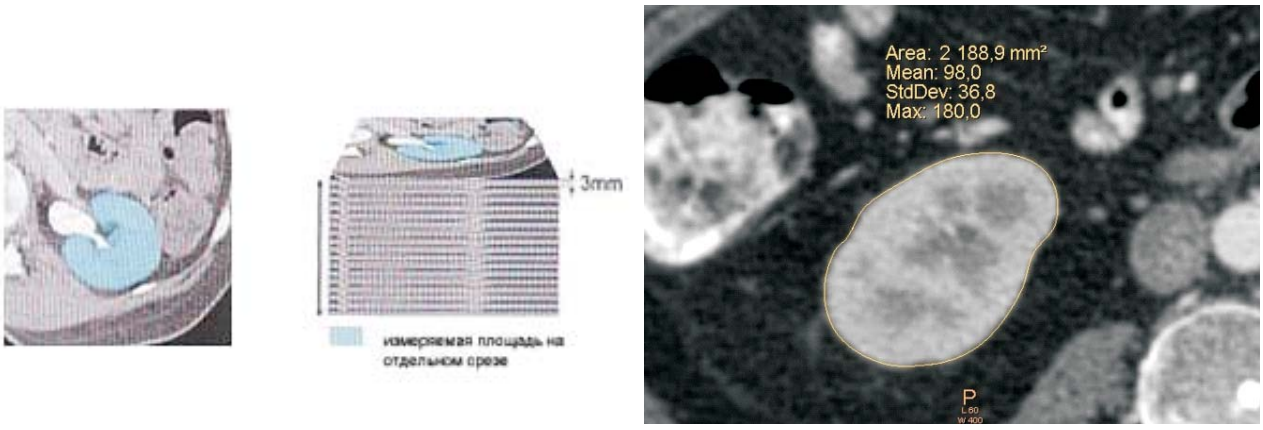

Рис. 1. Определение объема почечной паренхимы по КТ.

локализованных опухолей увеличилась до 55,4% [4], что сказалось на результатах онкологического лечения. Так, 5-летняя канцерспецифическая выживаемость при локальных формах ПКР составляет 86–98%, что, однако, не сопровождается значительным ростом общей выживаемости. Различия в онкоспецифической и общей выживаемости становятся значимыми уже через три года после оперативного лечения ПКР. Одной из значимых причин отсутствия позитивных изменений в общей выживаемости больных с ПКР является снижение функции почек после хирургического удаления почечной ткани на фоне ХБП. И эта ситуация, безусловно, нуждается в анализе. Прежде всего, в оценке влияния хирургического лечения ПКР на почечную функцию.

Радикальная нефрэктомия по-прежнему остается золотым стандартом хирургического лечения ПКР, в том числе при лечении малых опухолей и производится более чем в 80% случаев [5].

Оценка влияния хирургического вмешательства на функцию почек необходима еще и в связи с тем, что у 26% пациентов с локальными опухолями, здоровой противоположной почкой и нормальным предоперационным уровнем креатинина сыворотки крови скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оказывается ниже 60 мл/мин [6]. Даже при исходном уровне СКФ от 60 до 90 мл/мин пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии, имеют 58% риск снижения ее ниже 60 мл/мин [7]. У этой группы больных в 2 раза повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений и в 4,5 раза риск летального исхода от заболевания сердечно-сосудистой системы [8]. В течение трех лет после радикальной нефрэктомии у 21,6% пациентов отмечается прогрессия сердечно-сосудистых заболеваний, и 6,0% больных умирают от осложнений, связанных с ними [9,10].

В настоящее время стадии ХБП, сопровождающиеся снижением СКФ, признаны независимым фактором смертности. Определены некоторые факторы риска развития ХБП. Наиболее распространенными являются: сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность и возраст старше 60 лет [11–14].

Таким образом, своевременное выявление больных с ХЗП и предотвращение прогрессии болезни очень важны в общей урологической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами последовательно обследованы 60 больных с ПКР до и после радикальной нефрэктомии при ПКР.

Для оценки почечной функции определяли СКФ по формуле Кокрофта–Голта [СКФ=(1,228×(140–возраст)×вес)/сывороточный креатинин] до операции, на 12-й день и через 3, 6, 9, 12, 24, 36 мес после операции.

По данным спиральной компьютерной томографии (КТ) в эти же сроки оценивали объем паренхимы контралатеральной опухолевому поражению почки путем вычисления суммы объемов срезов органа [площадь отдельного среза х толщину среза (мм)] при шаге 2–6 мм (рис. 1) [15].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равный 0,05. Статистически значимым для всех показателей считали критерий достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами было обследовано 60 пациентов с ПКР, из них 32 мужчины (53,2%) и 28 женщин (46,8%).

Как видно из рис. 2, большинство пациентов находились в возрасте 40–69 лет.

На рис. 3 представлено распределение пациентов в зависимости от стадии ПКР. Отсутствовали пациенты со стадиями T3c и T4. Больше всего было пациентов с опухолью T3a (55%).

По размерам незначительно преобладали опухоли 4–7 см (55%), а количество «малых» (до 4 см) опухолей (8,34%) уступало количеству «больших» (более 7 см) опухолей (45%) более чем в 5 раз (рис. 4).

Уровень СКФ до операции у 61,7% пациентов был нормальным (>90 мл/мин/1,73 м^2), у 30% в пределах 60–90 мл/мин/1,73 м^2. У 8,3% пациентов на момент выявления ПКР отмечено снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 (табл. 1). Средняя СКФ в общей группе составила 93,59 мл/мин/1,73 м^2. Через год после операции число пациентов с уровнем СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м^2 возросло более чем в 2 раза.

Исходные средние показатели СКФ у женщин и мужчин не отличались (96,4 мл/мин против 91,03 мл/мин соответственно) (p=0,66). Среди женщин СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 отмечено у 7,14% пациенток, тогда как среди мужчин – у 9,38% (p=0,046). Через 12 мес после операции средний показатель СКФ у мужчин достиг исходного уровня (92,54 мл/мин) (p=0,69), тогда как у женщин оказался значимо снижен (на 11,96 %) в сравнении с исходным (84,92 мл/мин) (p=0,017) (табл. 2).

На втором году наблюдения отмечено увеличение СКФ в обеих группах. К концу третьего года наблюдения средняя СКФ у мужчин почти достигла исходного уровня (92,82 мл/мин) (p=0,096). У женщин к 36 мес наблюдения показатель средней СКФ продолжил снижение (табл. 3).

36,7% больных были старше 60 лет. Динамика СКФ в возрастных группах < 60 лет и ≥ 60 лет в течение двух лет наблюдения была примерно одинаковой, при этом исходный средний показатель СКФ группы «старше 60» были ниже (78,09 мл/мин/1,73 м^2), чем группы «моложе 60» (103,6 мл/мин/1,73 м^2) (p=0,036) (рис. 5).

К 36 мес наблюдения показатель средней СКФ в группе пациентов 60 лет и старше повысился и почти достиг исходного уровня (97,48% от дооперационного). В группе же пациентов младше 60 лет отмечалась тенденция продолжения снижения показателя средней СКФ, который к 36 мес наблюдения составил 89,34 мл/мин/1,73 м^2 (на 13,76% ниже исходного) (p=0,061).

Исходный средний объем почечной паренхимы контралатеральной (оставшейся) почки составил

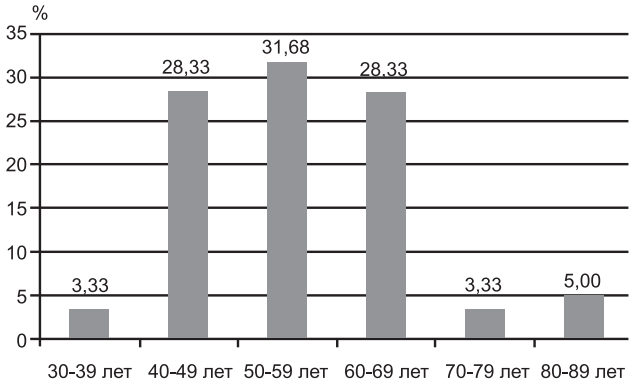

Рис. 2. Возраст больных с ПКР.

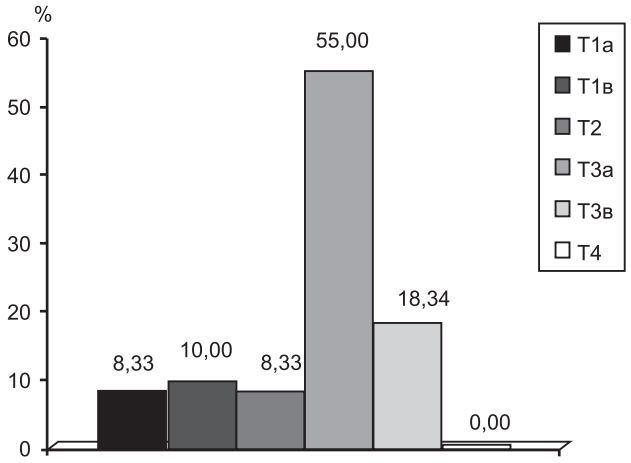

Рис. 3. Распределение больных в зависимости от стадии ПКР.

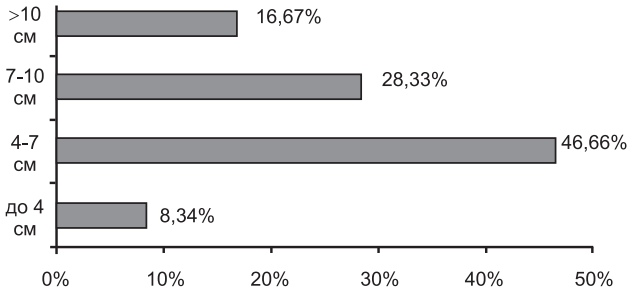

Рис. 4. Распределение больных в зависимости от размера опухоли.

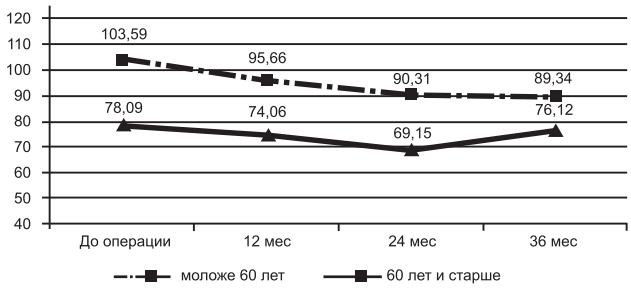

Рис. 5. Динамика средней СКФ в течение трех лет наблюдения в группах старше и младше 60 лет.

Таблица 1

Динамика СКФ до и после радикальной нефрэктомии

СКФ (мл/мин/1,73м^2)	≥ 90	60-90	≤ 60
До операции	61,7%	30,0%	8,3%
Через 12 месяцев	56,67%	25%	18,33%
p	0,004	0,064	0,048

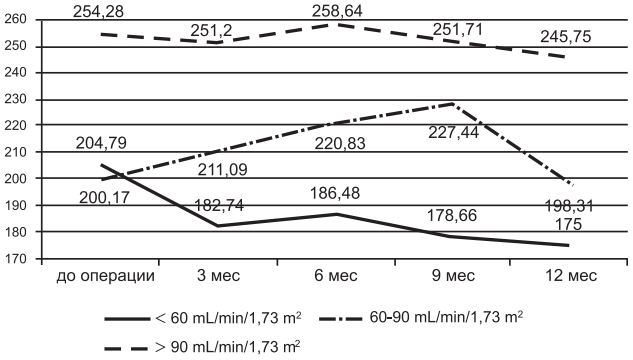

Рис. 6. Динамика среднего объема почечной паренхимы контралатеральной почки в течение года наблюдения в группах СКФ.

219,39 ± 31,85 см^3. При этом в группе пациентов с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м^2 показатель составил 254,3 ± 26,51 см^3, в группе пациентов с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м^2 – 204,8 ± 17,49 см^3, в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 – 200,17 ± 20,37 см^3.

В течение года наблюдения в группе с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м^2 средний объем почечной паренхимы существенно не менялся. В группе с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м^2 в течение 9 мес отмечалось развитие рабочей гипертрофии. Однако в дальнейшем наблюдалось угасание этой компенсаторной реакции. Наиболее неблагоприятная динамика отмечалась в группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2. Объем почечной паренхимы контралатеральной почки в течение года неуклонно снижался и через 12 мес уменьшился на 14,65 % (p=0,031).

У 21,67% больных был диагностирован первичный метастатический ПКР. В этой подгруппе исходный уровень СКФ был значимо ниже в сравнении с неметастатическим ПКР (соответственно 84,1 мл/мин/1,73 м^2 и 94,53 мл/мин/1,73 м^2, p=0,014, табл. 4). Через 12 мес после операции в группе неметастатического ПКР средняя СКФ составила 93,8 % от исходного, p=0,12), тогда как в группе метастатического ПКР наблюдалась тенденция к снижению показателя до 87,7 % от исходного, p=0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании исходно сниженная СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, которая связана с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, госпитализации и летальности [10, 16], определена у 8,3% больных с ПКР. Аналогичные данные были получены H.G.Jeon (10,6%) [9] и в когортных исследованиях взрослого населения США [11], но значительно меньше, чем в исследованиях M.A.Clark (22%) [17], Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (26%) [16] и исследовании S.M. Lucas (27%) [18]. По нашим данным отмечались более высокие показатели СКФ у больных с ПКР: >90 мл/мин/1,73 м^2 – 61,67%, 60–90 мл/мин/1,73 м^2 – 30%, чем в исследовании M.A. Clark (19 и 59% – соответственно), что, возможно, связано с использованием для расчетов формулы Кокрофта–Голта.

В литературе мы не встретили данных о различии функции почек у мужчин и женщин с ПКР. Однако принадлежность к женскому полу отмечена как фактор риска развития почечной недостаточности в исследовании M.A. Clark [17]. По нашим данным у женщин определялась более высокая, в

Таблица 2

Динамика СКФ и креатинина сыворотки крови в течение первого года наблюдения

Группы	СКФ (мл/мин/1,73 м^2) [креатинин (мкмоль/л)]					
	До операции	После операции				
		12-й день	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Мужчины	91,38 [89,79]	74,75 [117,62]	87,18	79,18	88,82	92,54[102,2]
Женщины	96,14 [78,94]	79,23 [88,17]	81,45	79,85	77,85	84,92[82,88]
p	0,66	0,056	0,48	0,042	0,037	0,017

Таблица 3

Изменение показателей СКФ в течение трех лет наблюдения в группах мужчин и женщин

Группы	СКФ (мл/мин/1,73 м^2)			
	До операции	12 мес	24 мес	36 мес
Мужчины	91,03	92,54	98,18	92,82
Женщины	96,46	84,92	87,84	82,22
p	0,66	0,017	0,049	0,096

Таблица 4

Изменение показателей СКФ в течение года наблюдения в группах mts (+) и mts (–)

Группы	СКФ (мл/мин/1,73м^2)					
	До операции	После операции				
		12-й день	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
mts (+)	84,1	69,69	73,83	68,23	66,94	71,4
mts (–)	94,53	80,39	82,11	80,82	83,73	88,71
p	0,014	0,048	0,173	0,063	0,029	0,004

сравнении с мужчинами, исходная СКФ и более выраженное снижение почечной функции после радикальной нефрэктомии, в том числе и при длительном наблюдении до 3 лет.

Возраст старше 60 лет хорошо известен как фактор риска ХБП [16, 17, 19], что подтверждается и нашими данными.

В литературе мы не нашли данных исследования функции почек у больных с метастатическим ПКР. У наших пациентов исходно отмечалась сниженная функция почек и более выраженное снижение ее после нефрэктомии в сравнении с неметастатическими формами ПКР. Это, несомненно, должно учитываться при проведении таргетной терапии первой линии, имеющей значительный процент таких осложнений, как артериальная гипертензия и снижение фракции сердечного выброса.

Зависимость послеоперационной СКФ от исходной СКФ определена в нескольких исследованиях [16–18]. В нашем исследовании средняя СКФ до операции составила 93,59 мл/мин/1,73 м^2 и оказалась выше, чем в исследованиях B.R. Lane – 84 мл/мин/1,73 м^2 [20], Y. Funahashi – 68,5 мл/мин/1,73 м^2 [19] и S. Demirjian – 50 мл/мин/1,73 м^2 [21]. Среднее снижение СКФ через 12 мес после нефрэктомии составило только 5,2 мл/мин/1,73 м^2, тогда как в исследовании G.J. Hwang – 26,3 мл/мин/1,73 м^2 через 18,5 мес после нефрэктомии. При этом увеличение объема оставшейся почки в среднем составило 3,03% как и в исследовании Y. Funahashi (3,3%) [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Больные с ПКР характеризуются сниженным функциональным почечным резервом.

2. Для оценки риска повреждения функции почки и возможной трансформации в терминальную стадию ХБП важно учитывать не только исходный уровень СКФ, но и степень потери СКФ в периоде реконвалесценции после острого повреждения единственной почки.

3. Отмечается тенденция более выраженного снижения почечной функции у женщин после радикальной нефрэктомии в сравнении с мужчинами. Причины, приводящие к этому, должны быть изучены и определены в дальнейшем.

4. Пациенты с ПКР старше 60 лет составляют группу риска развития терминальной почечной недостаточности, обусловленной исходно сниженной почечной функцией и значимой потерей ее после радикальной нефрэктомии.

5. Оценку объема почечной паренхимы контралатеральной почки после радикальной нефрэктомии следует проводить у всех больных до операции, а также через 6 и 12 мес после нее для выявления рабочей гипертрофии органа.

6. Пациенты с метастатической формой ПКР характеризуются исходно низкой функцией почек и значительным снижением ее после нефрэктомии, что возможно связано с проводимой им противоопухолевой терапией.

7. Больные после хирургического лечения ПКР должны наблюдаться совместно с нефрологом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:193–205

2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2009; CA *Cancer J Clin* 2009; 59:225–249

3. Чиссов ВИ, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010

4. Гусев АА, Медведев ВЛ, Шангичев АВ и др. Оценка течения инцидентального и симптомного почечно-клеточного рака после радикального лечения. *Онкоурология* 2006; (4): 18-24

5. Dulabon LM, Lowrance WT, Russo P et al. Trends in renal tumor surgery delivery within the United States. *Cancer* 2010; 116: 2316

6. Novick AC, Campbell SC, Belldegrun A et al. Guideline for management of the clinical stage 1 renal mass. *J Urol* 2009; 182: 1271

7. Kim HL, Shah SK, Tan W, Shikanov SA et al. Estimation and prediction of renal function in patients with renal tumor. *J Urol* 2009; 181: 2451-2461

8. Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira A et al. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 1443–1449

9. Jeon HG, Jeong IG, Lee JW et al. Prognostic factors for chronic kidney disease after curative surgery in patients with small renal tumors. *Urology* 2009; 74: 1064–1069

10. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1306

11. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147

12. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11(4):28-46

13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. *Нефрология* 2012; 16(1): 89-115

14. Есаян АМ, Аль-Шукри СХ, Мосоян МС. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. *Нефрология*; 16(4): 94-99

15. Lane BR, Poggio ED, Herts BR et al. Renal function assessment in the era of chronic kidney disease: renewed emphasis on renal function centered patient care. *J Urol* 2009; 182: 435-444

16. Huang WC, Levey AS, Serio AM et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7:735-740

17. Clark MA, Shikanov SA, Raman JD et al. Chronic kidney disease before and after partial nephrectomy. *J Urol* 2011; 185: 43-48

18. Lucas SM, Stern JM, Adibi M et al. Renal function outcomes in patients treated for renal masses smaller than 4 centimetres by ablative and extirpative techniques. *J Urol* 2008; 179:75-79

19. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T et al. Relationship between renal parenchymal volume and single kidney glomerular filtration rate before and after unilateral nephrectomy. *Urology* 2011; 77: 1404–1408

20. Lane BR, Fergany AF, Weight CJ, Campbell SC. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy. *J Urol* 2010; 184: 1286-1290

21. Demirjian S, Weight CJ, Larson BT et al. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 896-902

Поступила в редакцию 24.06.2013 г.
Принята в печать 04.09.2013 г.