

В.Н. Павлов, И.М. Насибуллин, Р.И. Сафиуллин, А.Т. Мустафин

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ИНТЕРФЕРОНА, АДСОРБИРОВАННОГО НА КСЕНОКОЛЛАГЕНЕ

Кафедра урологии с курсом института последипломного образования (зав. — проф. В.Н. Павлов)
Башкирского государственного медицинского университета

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 сывороточного интерферона в крови оперированных больных. Приведено наблюдение за больными, оперированными по поводу рака почки со стадиями T1-3a 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: почеч новообразования, хирургия, интерферон-альфа.

RESULTS IMPROVEMENT OF ORGAN PRESERVING SURGERY FOR RENAL CELL CARCINOMA USING XENOCOLLAGEN ADSORBED LEUKOCYTE INTERFERON

V.N. Pavlov, I.M. Nasibullin, R.I. Safiullin, A.T. Mustafin

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- α .

Рак почки занимает первое место по заболеваемости и смертности среди онкоурологических заболеваний и составляет 3,95% всех злокачественных новообразований у мужчин и 2,71% у женщин. Прирост заболеваемости раком почки за последние 10 лет составил 55%, и по величине прироста рак почки вышел на 2-е место [1, 8, 10]. Средний возраст больных раком почки — 61 год. Ежегодно в России от рака почки умирают 7999 человек, что составляет 2,79% в структуре смертности от злокачественных новообразований. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 7,54 [12, 15].

Рак почки обладает колоссальным метастатическим потенциалом. 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 [2, 5, 10, 12]. По данным исследований В.Б. Матвеева и соавт. [10] 33,5% больных раком почки, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1981 по 2004 год уже имели отдаленные метастазы на момент установления диагноза. У 24% пациентов после радикальной нефрэктомии в разные сроки после операции было отмечено появление метастазов. Частота солитарных метастазов в исследовании составила 11,5%. По результатам исследования Ю.Г. Аляева и соавт. [5, 16] у 12 (9,6%) из 125 больных проходивших лечение в урологической клинике им. И.М. Сеченова, которым выполнена лимфаденэктомия, обнаружены метастазы в регионарных лимфоузлах, причем 8 из этих метастазов были микроскопическими.

Лечение данной категории больных представляет большие трудности, связанные с химио- и радиорезистентностью рака почки. Медиана выживаемости больных с отдаленными метастазами составляет 6-12 мес., и только 10% переживают 2 года [10, 17].

Основным и наиболее эффективным методом лечения рака почки является оперативный, который при

соблюдении требований абластичности и радикальности позволяет добиться от 31,2 до 93-100% 5-летней выживаемости в зависимости от стадии процесса [2, 3, 5, 13, 19]. До недавнего времени основным хирургическим лечением больных раком почки являлась радикальная нефрэктомия, которая включала в себя регионарную лимфаденэктомию. На сегодняшний день резекция почки при раке считается такой же радикальной операцией, как нефрэктомия [2, 3, 6, 12, 19], так как по сводным данным, 5-летняя ракоспецифическая выживаемость для радикальной нефрэктомии составляет 66-79%, а при органосохраняющей операции — 78-90,5% [2, 5, 13]. К тому же судьба больных с единственной почкой после органосохраняющей операции не позволяет отдать предпочтение радикальной нефрэктомии, больных после нефрэктомии нельзя считать абсолютно здоровыми, даже если у них нет признаков поражения оставшейся почки (цитировано Пытель А.Я., 1973). Однако, по данным различных авторов метастатическое поражение лимфатических узлов у больных раком почки перенесших органосохраняющую операцию колеблется от 2 до 10,2% [2, 5, 10, 13].

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 иммунотерапия, которая как метод лечения больных почечно-клеточным раком применяется с середины 70-х годов [11, 18].

Для местного лечения и профилактики актуально применение препарата обладающего иммуномодулирующим действием. Интерферон обладает выраженным иммуномодулирующим действием и находит широкое применение при разных видах заболеваний, в том числе при раке почки [7, 9].

Значительный интерес вызывает проблема появления антител к интерферону у больных диссеминированным раком почки, получающих иммунотерапию. К. Oberg и G.

АИм проводили исследование, направленное на выявление антител к интерферону у больных солидными опухолями. При этом в группе больных, получавших рекомбинантный интерферон (Роферон), антитела выявлены в 45% (в высоком титре — в 28%), интерферон- α -2в (интрон А) — в 51% (в высоком титре — в 4%), интерферон- α -2а-NL (веллферон) — в 0% наблюдений. Автор выдвинул предположение, что высокий титр антител может быть ассоциирован со снижением противоопухолевой эффективности. В работе 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 [7].

Для многих патологий в хирургии, стоматологии, гинекологии перспективна твердая лекарственная форма интерферона в виде пластин 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.

На базе урологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова с 1998 года выполняются органосохраняющие операции при T1-T3a 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 было 54 мужчины (73%) и 20 женщин (27%). Основную группу составили 28 (82,4%) больных с T1 стадией и 6 (17,6%) больных с T3a стадией. Контрольную группу составили 34 (85%) больных с T1 стадией и 6 (15%) больных с T3a стадией.

В диагностической лаборатории Башкирского государственного университета нами изучен профиль сывороточного α -интерферона методом твердофазного и иммуноферментного анализов на аппарате «Anthos 2020», при этом были использованы наборы реагентов «Procon IF 2 plus» с целью определения времени действия α -интерферона.

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

(P по $\chi^2 < 0,05$)

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

Местный рецидив определялся не в зоне резекции, о чем свидетельствовали данные интраоперационной ревизии почки, а на некотором отдалении от нее, что, вероятно 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 [2], встречается чаще (7-25,5%), чем местный рецидив (0-10,5%).

Согласно нашим наблюдениям, количество определяемого α -интерферона у оперированных пациентов 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 α -интерферона в основной и контрольной группах не отмечалась. Приведены наблюдения динамики изменения уровня α -интерферона после аппликации интерферон-пластины у оперируемых больных в течение 120 часов. Пик увеличения количества α -интерферона у этих пациентов приходился на 24-48 часов после аппликации интерферон-пластины. Колебания количества α -интерферона у контрольной группы пациентов в послеоперационном периоде соответствовали изменениям количества α -интерферона в дооперационном периоде.

Полученные данные по определению интерферона 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.

Таблица 2.

Динамика изменений количества α -интерферона в послеоперационном периоде, через часы, M $\pm$ m

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

* — достоверные различия между показателями в основной и контрольной группах ($0,01 < p < 0,05$)

В табл. 2 приведены цифры изменения количества α -интерферона в послеоперационном периоде, полученные вычитанием определяемых показателей α -интерферона за минусом исходного уровня α -интерферона в дооперационном периоде.

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

Литература:

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? // Здоровоохранение 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. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Принципы хирургического лечения рака почки // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы» — Уфа, 2001. — С. 115-117.
7. Бикташева А.Р., Исмагилова З.И., Эткина Э.И., Бобкова Е.В. Натуральные интерфероны и их роль в иммуногенезе и клинической практике // Здоровоохранение Башкортостана. — 1999. — № 1. — С. 86 — 92.
8. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. — М., 2005. — 265 с.
9. Еришов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996. — 238 с.
10. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Лечение местно-распространенного и диссеминированного рака почки // Вместе против рака врачам всех специальностей. — М. 2006. — № 1. — С. 35 — 39.
11. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Ахмедова И.М., Болотина Л.В., Захарова М.А. Интерферон- α_2 в лечение больных диссеминированным раком почки // Здоровоохранение Башкортостана. — 2003. — № 3. — С. 34-37.
12. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Лимфаденэктомия у больных раком почки // Онкоурология. — М., 2006. — № 1. — С. 19-24.
13. 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.
14. Лопаткин Н.А., Козлов В.П., Гришин М.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? // Урология и нефрология. — 1992. — № 4-6. — С. 3-6.
15. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. // Злокачественные новообразования в России в 2004 г. — М., 2006.
16. Aliaev Iu.G., Sapin M.R., Bocharov V.A. et al. Scope of lymphadenectomy in organ-sparing operations in kidney cancer patients // Urologia. — 2003; (2):3-7.
17. Marberger M., Pugh R.C.B., Auvert J. et al. Conservative surgery for renal carcinoma: the EIRSS experience // Br. Urol. — Vol. 53. — №6. — P. 528-532.
18. 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.
19. Novick A.C. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma // Urology. — 1995. — Vol. 46. — №2. — P. 149-152.

© В.П. Пушкарев, Б.А. Лекомцев, 2006
УДК 616.37 - 002 - 2.4.06 - 08

В.П. Пушкарев, Б.А. Лекомцев

ЭКСПЕРТИЗА ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Кафедра общей хирургии (зав. — проф. В.П. Пушкарев) Ижевской государственной медицинской академии

Работа посвящена оценке эффективности лечения 116 больных с острым деструктивным панкреатитом, 58 из которых (группа сравнения) проведены традиционные оперативные вмешательства, а в комплекс лечения других 58 пациентов (основная группа) были включены оригинальные методики дренирующих операций. Это позволило снизить в основной группе, по отношению к группе сравнения, послеоперационные осложнения в 2,6 раза послеоперационную летальность с 32,75 % до 22,41 % соответственно.

Ключевые слова: панкреонекроз и его осложнения, новые операции, открытая расширенная оментобурсопанкреатостомия.

THE EXAMINATION OF PATIENTS ILL WITH PANCREONECROSIS AND ITS COMPLICATIONS

V. P. Pushkarev, B. A. Lekomtsev

The research is devoted to the estimation of curable efficiency of 116 patients with acute destructive pancreatitis, 58 among them (comparable group) were made routine operations, while the rest 58 (basic group) patients were added original methods of draining operations. It allowed to reduce postoperative complications in basic group in comparison with the first group in 2,6 times. Postoperative mortality was reduced from 32,75 % to 22,41 % correspondently.

Key words: pancreonecrosis and its complications, new operations, open prolonged omentobursopancreatostomy.

Острый панкреатит — одна из важнейших проблем неотложной абдоминальной хирургии, что подтверж-

дается как неуклонным ростом заболеваемости, так и неудовлетворительными результатами лечения [5, 12, 24,

дается как неуклонным ростом заболеваемости, так и неудовлетворительными результатами лечения [5, 12, 24,