

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный
медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Носов Александр Константинович

**МАЛОИНВАЗИВНОЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ
КЛИНИЧЕСКИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

член-корреспондент РАН

Беляев Алексей Михайлович

Санкт-Петербург

2022 г.

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	8
Актуальность темы исследования	8
Глава 1. Органосохраняющее хирургическое лечение рака почки (обзор литературы)	25
1.1.1 Эпидемиология рака почки в мире.	25
1.1.2 Эпидемиология рака почки в России.	26
1.2 Современные факты в пользу органосохраняющего хирургического лечения РП.	27
1.2.1. Историческое развитие органосохраняющего лечения РП.	27
1.2.2. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли менее 4 см. (сТ1а).....	31
1.2.3. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли от 4 см. до 7 см (сТ1в). .	32
1.2.4. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли более 7 см (сТ2-3а).....	34
1.2.5 Возраст пациента и выбор ХОЛ.....	38
1.2.6 Мультифокальный и двусторонний РП и ХОЛ.	38
1.3. Современные факты в пользу РНЭ при раке почки.....	39
1.3.1 Результаты проспективного рандомизированного исследования EORTC 30904. ...	40
1.3.2 Анализ выживаемости доноров почки.	40
1.4. Критерии выбора хирургического пособия при клинически ЛРП.	42
1.4.1.1 Размер опухолевого узла.	43
1.4.1.2 TNM классификация РП.	44
1.4.1.3 Прогностическое значение TNM классификации РП.	44
1.4.2 Лучевые диагностические критерии.....	45
1.4.2.1 Ультразвуковое исследование.....	45
1.4.2.2. Компьютерная томография.	45
1.4.2.3 Сопоставимость измерений размеров опухоли по КТ и патоморфологически.....	46
1.4.2.4 Морфометрические критерии оценки РП.	48
1.4.2.5 Возможности КТ оценки гистологической структуры опухоли.....	50
1.4.2.6 КТ оценка темпа роста РП.	51
1.4.2.7 Возможности КТ перфузии в оценке функционирующей паренхимы почки.	52

1.4.3 Морфологические критерии РП.....	52
1.4.3.1 Гистологический тип РП.	52
1.4.3.2 Степень дифференцировки РП.....	53
1.4.3.3 Перкутанная тонкоигольная биопсия опухоли почки.	54
1.5. Сохранение функции оперируемой почки.....	55
1.5.1 Роль ВТИ и объема сохраненной паренхимы для функции почки.	56
1.5.2 Роль ВТИ у больных с единственной почкой.....	57
1.5.3 Роль ВТИ у больных с нормальной функцией контролатеральной почки.	58
1.6. Критерии «трифекта» для оценки результатов органосохраняющего лечения РП.	60
1.7. Технические приемы малоинвазивной резекции почки.	60
1.7.1 Резекции с ишемией почки.....	60
1.7.1.1 Раннее снятие сосудистого зажима с почечной артерии.....	60
1.7.1.2 Создание зон локальной ишемии паренхимы почки.	61
1.7.2 Резекция почки без ишемии.	64
1.8. Хирургический доступ для резекции почки.	65
1.8.1 Открытый, лапароскопический и роботизированный доступы к почке для ее резекции.....	65
1.8.2 Открытые малоинвазивные межмышечные доступы для РП.....	67
1.9. Программа ранней реабилитации при ХОЛ РП.	68
1.10. Заключение.....	69
ГЛАВА 2 Анализ заболеваемости и смертности от РП в России и Санкт-Петербурге.	71
2.1. Анализ заболеваемости РП в России и Санкт-Петербурге.	71
2.2. Анализ смертности от РП в России и Санкт-Петербурге.....	82
2.3. Обсуждение.....	88
Глава 3 Роль открытого переднего межмышечного мини доступа в органосохраняющем хирургическом лечении клинически ЛРП.	89
3.1. Значение хирургических доступов в лечении клинически ЛРП.....	89
3.2. Разработка методики открытого переднего межмышечного минидоступа (ПОММ) к почке.	90

3.3. Топографо-анатомическое обоснование переднего межмышечного мини доступа к почке	92
3.4. Оценка клинических результатов резекции почки в зависимости от хирургического доступа.....	98
3.5. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных локализованным РП, перенесших резекцию органа из трех разных доступов.....	100
3.6. Осложнения оперативных вмешательств.....	105
3.7. Результаты гистологического исследования.	108
3.8. Онкологические результаты больных клинически ЛРП после резекции почки.....	109
3.9. Оценка функции передней брюшной стенки после резекции почки.	113
3.10. Интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.	116
Глава 4 Радиочастотная и криоабляция у больных клинически ЛРП.....	118
4.1. Собственный иммунный ответ на термическое разрушение опухоли почки методом радиочастотной или криогенной абляции.....	118
4.2. Роль РЧА в лечении клинически ЛРП.....	120
4.2.1. Методика выполнения лапароскопической РЧА.	120
4.2.2. Характеристика больных.	124
4.2.4. Осложнения лапароскопической РЧА у больных клинически ЛРП.	127
4.2.5. Выделительная функция почек после РЧА.....	129
4.2.6.1. Группа больных клинически ЛРП с выраженным нарушением выделительной функции.	133
4.2.6.2 Группа больных клинически ЛРП со средним нарушением выделительной функции.	137
4.2.6.3 Группа больных клинически ЛРП с не нарушенной выделительной функцией почек.	141
4.2.7 Оценка функции паренхимы почки по КТ перфузии после РЧА на первые сутки.	145
4.3. Формирование иммунного ответа у больных клинически ЛРП после РЧА.....	147
4.3.1. Характеристика больных клинически ЛРП перенесших РЧА.....	148
4.3.2. Оценка иммунного статуса после РЧА.	149

4.3.3. Обсуждение результатов РЧА клинически ЛРП.	154
4.4. Роль криоабляции в лечении клинически ЛРП.	157
4.4.1. Патогенез криогенного разрушения опухолевой ткани.	157
4.4.2. Процедура криодеструкции с применением российской установки МКС.	158
4.4.3. Характеристика больных клинически ЛРП перенесших криоабляцию.	161
4.4.4. Влияние криоабляции на выделительную функцию почек.	164
4.4.6. Осложнения криоабляции у больных клинически ЛРП.	170
4.4.7. Оценка иммунного статуса больных клинически ЛРП после криоабляции.	171
4.4.8. Обсуждение результатов криоабляции клинически ЛРП.	175
Глава 5 Хирургическое органосохраняющее лечение клинически локализованного рака почки.	176
5.1. Анализ всей группы включенных в исследование больных клинически ЛРП.	178
5.2. Ретроспективный анализ результатов лапароскопической радикальной нефрэктомии и резекции почки у больных клинически ЛРП.	186
5.2.1. Анализ предоперационных и морфологических характеристик опухолевого процесса.	186
5.2.2. Распределение больных с образованием почки по морфометрической шкале R.E.N.A.L.	190
5.2.3. Клиническая и морфологическая оценка размеров опухолевого узла.	192
5.2.4. Анализ клинической и морфологической стадии РП.	193
5.2.5. Клиническая и морфологическая оценка статуса лимфатических узлов.	196
5.2.6. Проспективное исследование роли регионарной лимфаденэктомии при резекции почки у больных РП с размерами опухоли более 6 см.	197
5.3. Оценка хирургического края и его значение в прогнозе течения заболевания.	212
5.4. Оценка выделительной функции почек.	216
5.5. Анализ выживаемости в группах больных радикального и органосохраняющего лечения.	218
5.6. Способ хирургического гемостаза и герметизации при лапароскопической резекции почки.	221

5.6.1. Техника выполнения предложенного метода комбинированного гемостаза и герметизации зоны резекции почки.....	224
5.6.2. Результаты ретроспективного анализа эффективности и безопасности биполярной коагуляции с фибриновым клеем в сравнении с наложением хирургического шва на зону безишемической резекции почки.....	227
5.7. Оценка частоты развития гипертермии и артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде.....	228
5.8. Анализ выделительной функции почек в послеоперационном периоде при различных вариантах обработки зоны резекции.....	229
5.9. Диагностика мочевого затека в послеоперационном периоде у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.....	231
5.10. Анализ кровопотери у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.....	235
5.11. Оценка объема повреждения функционирующей паренхимы у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.....	237
5.11.1. Методика КТ для измерения объёма паренхимы почки до и после операции....	237
5.11.2. Методика КТ-перфузии (СТР) почек.....	238
5.12. Оценка герметичности зоны безишемической резекции почки при электрогемостазе, электрогемостазе и клеевой композиции, наложении гемостатического шва.....	248
Глава 6 Fast Track при резекции почки	250
6.1. Fast Track в современной медицинской практике.....	250
6.2. Материалы и методы оценки влияния Fast Track на периоперационное течение при резекции почки.....	252
6.3. Предоперационная характеристика больных клинически ЛРП.....	255
6.4. Оценка объема кровопотери.....	258
6.5. Необходимо ли рутинное послеоперационное дренирование.....	264
6.6. Интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.....	268
6.7. Формирование хронического болевого синдрома.....	272
6.8. Послеоперационные осложнения.....	275

6.8. Оценка длительности послеоперационного койко-дня.	277
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	279
Выводы:	294
Практические рекомендации	297
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	303
ПРИЛОЖЕНИЕ	343

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В 2019 г. в России было выявлено 13831 новых случаев рака почки, женщины составили 45,3%, мужчины – 54,7%. В структуре онкологической заболеваемости женщин это составило 3,2%, что соответствует 12 месту по частоте встречаемости, у мужчин 4,7% и 10 место соответственно. В России сохраняется стойкая тенденция роста уровня заболеваемости РП. Так за период с 2009 по 2019 год уровень прироста заболеваемости РП в абсолютных цифрах составил 35,4%, со средним годовым значением 2,96% [40].

При анализе динамики распределения больных РП по стадиям в Санкт - Петербурге с 1994 по 2013 гг. отмечается убедительный рост числа локализованных форм, как в относительных значениях, так и в абсолютных цифрах. Прирост локализованных стадий РП (I/II) составил за рассматриваемый период 67,3%, уменьшение числа распространенных заболеваний на 27,6% [53]. Это подтверждает, что активное выявление РП, основанное на ультразвуковом исследовании (УЗИ), существенно увеличивает число впервые выявленных локализованных форм [309], [274], в основном за счет индолентных заболеваний и в меньшей степени за счет снижения числа местнораспространенных и метастатических процессов. Это позволило за последние 30 лет значительно увеличить число больных, которые получают радикальное и в том числе малоинвазивное органосохраняющее лечение [49].

В тоже время стремление к активному выявлению образований малых размеров может приводить к гипердиагностике РП. Среди опухолей диаметром до 1 см. почти половина может быть представлена доброкачественными образованиями [275], [351]. В 1,5% случаев аутопсий выявляются индолентные злокачественные опухоли почек. Эти факты подтверждают, что в абсолютном большинстве случаев клинически ЛРП радикальная нефрэктомия (РНЭ) будет избыточным вариантом лечения и малоинвазивное органосохраняющее хирургическое вмешательство становится

методом выбора при опухолях почки стадии cT1-2N0M0. Это актуально как для молодых пациентов, так и для больных пожилого возраста с выраженной соматической патологией [147]. Дальнейшая разработка, оптимизация и широкое внедрение малоинвазивных органосохраняющих методов хирургического лечения клинически ЛРП с максимальным сохранением функции органа остается актуальной задачей [17].

С целью снижения травматичности открытого хирургического доступа к почке нами был разработан открытый передний межмышечный минидоступ (ОПММ) для резекции почки по поводу опухоли. При меньшей травматичности, доступ обеспечивает хорошую визуализацию почечной ножки и всех сегментов органа, а также не сопровождается развитием миофасциальных дефектов передней брюшной стенки в послеоперационном периоде. Внедрение лапароскопического доступа для резекции почки, позволило максимально уменьшить степень операционной травмы и повлекло за собой разработку новых подходов в органосохраняющем лечении РП [6], [131].

Около 100 лет РНЭ оставалась основным хирургическим методом лечения РП. Она сопровождается потерей органа и снижением суммарной выделительной функции, что проявляется хронической болезнью почек, которая является важным негативным фактором риска общей выживаемости этих пациентов. Но только в конце 20 века, органосохраняющее лечение больных РП в стадии cT1-T2N0M0 стало методом выбора и привело к снижению частоты выполнения РНЭ [216]. Тактика наблюдения, аблятивные техники и различные варианты резекции почки являются важными методами профилактики развития почечной недостаточности, что увеличивает общую выживаемость после локального лечения клинически ЛРП [51]. Указанные методы малоинвазивного хирургического лечения демонстрируют сравнимые с РНЭ онкологические результаты [50], [210]. Сегодня выбор представленных методов локального лечения этого заболевания полностью зависит от индивидуальных предпочтений лечащего врача. Поэтому разработка и

внедрение различных методик малоинвазивного органосохраняющего лечения клинически ЛРП и определение строгих показаний их применения остается важной задачей [50].

Современная техника удаления опухоли почки в условиях ишемии и наложение гемостатических швов на зону резекции остается травмирующим вмешательством, которое приводит к потере избыточного объема функционирующей паренхимы, за счет развития зон вторичной ишемии [110], [273]. Рассматриваемые в диссертации аблятивные методы и техника лапароскопической резекции без ишемии и без наложения гемостатического шва обеспечивают максимальное сохранение функционирующей части почки, сохраняя суммарную выделительную функцию в пределах нормальных показателей. Предлагаемая техника резекции почки, демонстрирует низкий уровень осложнений, сравнимый с общепринятыми методами.

Оценка отдельной функции почек, а также отдельных ее участков остается нерешенной задачей. Оценка скорости и объема кровотока в тканях методом КТ-перфузии представляется перспективной для ее выполнения.

Применяемые сегодня техники аблятивного лечения клинически ЛРП сопровождаются минимальным числом осложнений, но демонстрируют более высокую частоту местных рецидивов, что требует дальнейшего развития этого направления [335],[369]. Важным является внедрение в повседневную практику оборудования отечественного производства, что позволяет значительно снизить финансовые затраты на проведение терапии. Установка для криоабляции Российского производства МКС с жидким азотом в качестве хладагента является уникальной разработкой отечественных инженеров. Отработка методики применения этого оборудования для криоабляции клинически ЛРП является перспективным направлением лечения данной патологии.

Важным терапевтическим эффектом аблятивных методов лечения рака является возможность формирования специфического иммунного ответа за счет внутри тканевого некроза опухоли в следствие применения физических

факторов. В экспериментах продемонстрировано формирование иммунного ответа на проведение подобных вмешательств. Развитие внутри тканевого некроза опухоли сопровождается выбросом большого числа специфических антигенов рака и вызванного ими иммунного ответа [80]. Изучение этого патогенетического явления остается перспективным в связи с полученными в последнее десятилетие данными об эффективности современной иммунотерапии у онкологических больных.

Ранняя реабилитация больных после оперативного лечения и снижение интенсивности периоперационного стресса являются основной задачей протокола ERAS, который был разработан для колоректальной хирургии в 80-х годах прошлого столетия. Очевидно, что основное число пунктов этого протокола универсально и может использоваться при различных хирургических вмешательствах, но поиск специфических факторов, влияющих на периоперационное течение больных с разной патологией, является важной задачей персонализации данной программы реабилитации [153]. При безишемической резекции почки одним из таких факторов является управляемая гипотония, снижающая объем кровопотери, что положительно влияет на периоперационный стресс, ускоряет реабилитацию и повышает качество жизни, что становится чрезвычайно важно при высоких онкологических результатах [278].

Приоритетной задачей развития медицины до 2025 года является персонифицированный подход в лечении. Разработка и развитие, а также индивидуальный подбор методик локального лечения ранних форм РП остается важной задачей. Ее решение позволит обеспечить максимально эффективное лечение этих больных.

Степень разработанности темы

В современной литературе представлено достаточно много сведений об органосохраняющем лечении РП, однако многие вопросы остаются актуальными и сегодня.

Скрининговое ультразвуковое исследование имеет чувствительность 82-83% и специфичность 98-99% [293]. Но несмотря на это, в следствие относительно низкой распространенности заболевания, возможности ложноположительных результатов и чрезмерной диагностики медленно растущих РП скрининг населения признан не целесообразным [278]. Однако увеличение числа впервые выявленных локализованных форм РП и снижение смертности от этого заболевания в последние десятилетия, а также низкий уровень выживаемости при распространенных заболеваниях требуют пересмотра этой позиции [329], [125]. Формирование групп риска с целью раннего выявления этого заболевания остается перспективным направлением развития активной профилактики [258].

За более чем столетнюю историю хирургического лечения РП предложено большое количество открытых хирургических доступов, все они являются вариантами люмботомии и сопровождаются массивным повреждением мышц передней брюшной стенки с пересечением сосудистых и нервных структур [177]. Это сопряжено с развитием большого числа ранних и послеоперационных осложнений в том числе послеоперационных грыж [163]. Предложенные межмышечные доступы были разработаны для лечения мочекаменной болезни в связи с чем их целью было раннее выделение стенки лоханки, что делает их не приемлемыми для резекции почки по поводу опухоли. Предложенный ОПММ доступ позволяет осуществить раннюю мобилизацию сосудистой ножки почки и дает возможность выделить все ее сегменты. Ряд состояний, включающий беременность, некоторые пороки сердца и выраженная соматическая патология не позволяют оперировать в условиях пневмоперитонеума [255],[175]. Поэтому, не смотря на широкое

внедрение лапароскопических и роботизированных вмешательств на почке, остается актуальным совершенствование открытых доступов.

Крайне привлекательными остаются перкутанные аблятивные методы лечения рака почки, в связи с их малой травматичностью, низким числом осложнений, возможностью проведения процедуры под местной инфильтрационной анестезией [259], [362]. Однако, несколько худшие онкологические результаты лечения по сравнению с хирургией не позволяют этим методам полностью заменить более травматичные оперативные вмешательства [151], [259]. Наиболее изученными физическими факторами являются методы крио-, радиочастотной и микроволновой абляции, которые демонстрируют эквивалентные онкологические результаты с аналогичной частотой осложнений [236]. Сегодня выбор техники в первую очередь основан на предпочтениях оператора и мало зависит от характеристик опухолевого процесса. Поэтому, дальнейшее совершенствование этих методов, формирование четких показаний и выделение оптимальных групп больных, а также разработка отечественного оборудования остаются перспективным направлением в лечении локализованного РП.

Роль абляции в изменении микроокружения опухоли, в том числе как триггера иммунного ответа мало изучена. Тем не менее сегодня в эру современной иммунотерапии этот эффект термоабляции может играть важную роль в том числе при системном лечении РП. Поэтому изучение иммунного ответа на подобные воздействия остается важной задачей.

Сегодня достигнуто четкое понимание роли ишемии в развитии как острой, так и хронической почечной недостаточности у прооперированных больных [149]. Поэтому полный отказ от ишемии в процессе резекции позволяет избежать подобных осложнений [98]. Совершенствование техники безишемической резекции сохраняет актуальность и сегодня.

Крайне важным вопросом остается современное периоперационно ведение хирургических больных, внедрение существующих и разработка специализированных по видам операций элементов системы «Fast Track»

позволяет максимально быстро реабилитировать больных и снизить число осложнений.

Исследованию освещенных выше вопросов лечения клинически ЛРП и посвящена настоящая диссертационная работа.

Цель исследования

Улучшение результатов малоинвазивного лечения больных клинически ЛРП путем повышения эффективности ранней диагностики, совершенствованием методик крио и радиочастотной абляций, а также резекции почки в условиях отсутствия ишемии паренхимы, и разработки современных принципов периоперационного ведения этих больных.

Задачи исследования

1. Оценить заболеваемость и смертность больных клинически ЛРП в России и Санкт-Петербурге, выделить возрастные группы больных кому целесообразно проводить программы раннего выявления этого заболевания на основе регулярных УЗИ.
2. Разработать открытый передний межмышечный мини-доступ (ОПММ) к почке для выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства при опухолевом поражении. Оценить морфофункциональные возможности доступа по А. Ю. Сазон-Ярошевичу на кадаврах и в клинической практике.
3. Проанализировать частоту миофасциальных дефектов передней брюшной стенки при мини доступе в сравнении с классической люмботомией.
4. Разработать методику криоабляции клинически ЛРП на установке Российского производства МКС, с применением в качестве хладагента жидкого азота.
5. Оценить функциональные и онкологические результаты аблативных (РЧА и криоабляция) методов лечения клинически ЛРП.

6. Оценить формирование иммунного ответа при РЧА и криоабляции у больных клинически ЛРП.
7. Проанализировать частоту метастазирования в регионарные л/у клинически ЛРП высокого риска и роль лимфаденэктомии при органосохраняющем лечении.
8. Разработать и внедрить технику лапароскопической безишемической резекции почки без наложения гемостатических швов на паренхиму с использованием электрогемостаза и современных клеевых композиций для хирургической обработки зоны резекции.
9. Оценить скорость и объем кровотока паренхимы в зоне резекции почки методом КТ-перфузии при электрогемостазе и наложении хирургического шва.
10. Оценить уровень кровопотери при резекции почки с ишемией и без ишемии, а также влияние на него варианта хирургической обработки зоны резекции почки.
11. Оценить роль современных клеевых композиций при резекции почки в профилактике кровотечения и герметизации повреждений чашечно-лоханочного комплекса.
12. Оценить методику интраоперационной гипотонии при безишемической резекции почки как нового фактора периоперационного ведения больных «Fast Track».

Научная новизна исследования

- Впервые на популяционном статистическом материале заболеваемости и смертности от РП в России показана целесообразность раннего его выявления в группе молодого возраста, что приводит к снижению смертности в средней возрастной группе.
- Разработан ОПММ к почке для ее резекции по поводу опухоли. На данный хирургический доступ получен патент Российской Федерации на

изобретение № RU2559264C1 от 08.10.2015 “Способ хирургического доступа к почке”.

- Оценены результаты криоабляции клинически ЛРП при использовании Российской системы МКС, на основе жидкого азота в качестве хладагента. Доказано, что данная технология лечения РП высокоэффективна и безопасна.
- Впервые доказано формирование системного иммунного ответа на интерстициальный некроз ткани опухоли, вызванный РЧА и криоабляцией, что может являться эффективным триггером для современной иммунотерапии РП.
- Продемонстрирована эффективность и безопасность лапароскопической безишемической резекции почки с электрогемостазом без ушивания зоны резекции паренхимы с применением клеевой композиции. На данный метод гемостаза получен патент Российской Федерации на изобретение №2654402 от 17.05.2018г. «Способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки».
- Впервые методом КТ перфузии доказано, что стандартное ушивание паренхимы приводит к снижению ее функционального объема по сравнению с электрогемостазом зоны резекции почки.
- Продемонстрировано отсутствие необходимости в регионарной лимфаденэктомии при органсохраняющем лечении прогностически различных вариантов клинически ЛРП в отсутствие клинических признаков поражения регионарных л/у.
- Доказано, что применение современных элементов «Fast Track» при резекции почки ускоряет реабилитацию больных в послеоперационном периоде, приводя к более ранней физической активизации, быстрому началу нормального питания, снижению интенсивности болевого синдрома, возможности его купирования таблетированными анальгетиками, более ранней выписки из стационара.

- Показано, что необходимо разрабатывать новые специализированные элементы периоперационного ведения больных, на примере эффективного использования управляемой гипотонии при безишемической резекции почки.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Полученные данные при анализе заболеваемости и смертности больных РП демонстрируют необходимость регулярных УЗИ населения молодого возраста, что приводит к снижению смертности в средней возрастной группе.
- Разработан и внедрен ОПММ к почке, позволяющий выполнить резекцию органа по поводу опухоли размерами до 4 см., с ее расположением в любом сегменте. Доступ снижает число миофасциальных дефектов по сравнению с типичной люмботомией.
- Отработана и внедрена методика криоабляции клинически ЛРП на Российской установке МКС с использованием в качестве хладагента жидкого азота. Используемое оборудование позволяет достигать эффективного крионекроза опухоли размером до 4 см. при высоком уровне безопасности и в том числе под местной инфильтрационной анестезией, что делает ее методом выбора у пациентов с выраженной соматической патологией.
- Разработана и внедрена в клиническую практику методика безишемической резекции почки с электрогемостазом зоны резекции, без ушивания паренхимы и применения в качестве герметизирующего агента фибринового клея, что позволяет выполнять технически более сложные органосохраняющие вмешательства, более эффективно сохранять функционирующую паренхиму. А также дает возможность снизить риск почечной недостаточности у больных с единственной почкой.

- Подтверждено отсутствие необходимости в лимфаденэктомии у больных клинически ЛРП любой группы прогноза в отсутствие клинических признаков регионарного метастазирования.
- Разработана и внедрена в клиническую практику методика управляемой гипотонии при безишемической резекции почки, позволяющая безопасно снизить объем кровопотери, что снижает ее. объем при безишемической резекции и является важным фактором ранней реабилитации больных.
- Применение элементов «Fast Track» при резекции почки позволило ускорить реабилитацию больных в послеоперационном периоде по сравнению со стандартным периоперационным ведением, снизить число ранних послеоперационных осложнений, уменьшить интенсивность болевого синдрома и исключить из рутинного назначения опиоидные анальгетики, отказаться от рутинного дренирования, уменьшить послеоперационный койко день, делая внедрение их в повседневную клиническую практику важной задачей.

Методология и методы исследования

На основании поставленных цели и задач в данное исследование включены больные клинически ЛРП, распределенные по группам в зависимости от решаемой задачи. Набор в представленные группы был как проспективный в случае оценки открытого малоинвазивного межмышечного доступа и безишемической резекции почки, так и ретроспективный в остальных группах. Отбор пациентов в исследование, согласно цели, соответствовал представленным ниже критериям.

Критерии включения:

- больные с клинически ЛРП (сT1-2N0M0), после специализированного хирургического лечения в объеме РНЭ или органсохраняющего лечения из любого оперативного доступа (открытого, лапароскопического), а также аблятивного лечения.

Основной базой для проведения данного исследования являлось ФГБУ НМИЦ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (хирургическое онкоурологическое отделение), в период с 2005 по 2018 годы.

Результаты диссертационного исследования логически структурированы и основываются на большом клиническом материале, с анализом результатов лечения 1161 больного клинически ЛРП.

Для оценки эффективности предложенного ОПММ выполнено препарирование 7 кадавров и проспективно набрано 119 больных клинически ЛРП, распределенных в три группы: лапароскопической резекции 42 пациента, ОПММ 36 больных и в группу люмботомического доступа 41 пациент. При оценке результатов РЧА образований почки ретроспективно отобрано 56 пациентов, получивших этот вариант малоинвазивного лечения. Методом криоабляции пролечен 21 больной клинически ЛРП.

С целью оценки результатов различных вариантов хирургического лечения клинически ЛРП стадии cT1-2N0-1M0 ретроспективно отобрано 933 больных, проходивших курацию в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для оценки целесообразности выполнения регионарной лимфаденэктомии при органосохраняющем лечении клинически ЛРП проспективно набрано 32 больных клинически ЛРП с критериями плохого прогноза (размер опухоли 6 см. и более).

Использовалась современная лабораторная и лучевая диагностика, а также лечебная аппаратура, в том числе медицинская криогенная система (МКС-1) Российского производства. Для оценки иммунного статуса использовался многоцветный проточный цитофлюорометр BD FACS Calibur (США). Полученные в ходе исследования результаты проанализированы при помощи статистических методов обработки (программа STATISTICA 7.0 компании StatSoft). Морфометрический анализ в экспериментальной части исследования осуществлялся в программе Видео-тест–Морфология 5.0 с последующей статистической обработкой в программе IBM SPSS Statistics 20 for Windows.

Научные положения, выносимые на защиту

1. Раннее выявление РП у здоровых людей молодого возраста (20-39 лет.) приводит к снижению смертности в средней возрастной группе (40-49 лет.). Это требует внесения УЗИ брюшной полости в перечень исследований, проводимых при диспансеризации особенно у лиц 20-40 лет.
2. Разработанный ОПММ к почке позволяет выполнить ее резекцию при опухолевом поражении размером до 4 см в диаметре с расположением в любом сегменте. Методом объективной оценки качества операционных доступов по А. Ю. Сазон-Ярошевичу доказана его соответствие классической люмботомии. Доступ обеспечивает более низкое число миофасциальных дефектов, обладая хорошим косметическим эффектом.
3. Разработана методика лечения больных ЛРП на МКС-1 Российского производства с использованием в качестве хладагента жидкого азота в условиях КТ навигации.
4. Применение методик РЧА и криоабляции при лечении ЛРП демонстрирует худшие результаты онкологической выживаемости в сравнении с хирургическим лечением, но низкое число осложнений и менее выраженное влияние на выделительную функцию почек делает целесообразным применение данных методик у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.
5. Интерстициальный коагуляционный или крионекроз формируют системный иммунный ответ продолжительностью как минимум 30 дней. Со статистически достоверным ростом Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺).

6. Органосохраняющее лечение продемонстрировало сходные показатели онкологической выживаемости в сравнении с радикальным оперативным вмешательством у больных клинически ЛРП.
7. Применение разработанной методики безишемической резекции почки с электрогемостазом без ушивания паренхимы и применением клеевой композиции позволяет избежать ишемии, обеспечить безопасный объем кровопотери, обеспечивает стойкий гемостаз, демонстрирует максимальный объем сохраненной функционирующей паренхимы по сравнению с наложением хирургического шва. Однако высокая частота мочевых затеков ограничивает применение этого метода хирургической обработки зоны резекции почки, делая его приемлемым только для тех ситуаций, где наложение шва невозможно.
8. Использование современных клеевых композиций в комбинации с электрогемостазом (фибриновый клей) при хирургической обработке зоны резекции почки достоверно снижает частоту мочевых затеков в сравнении с изолированным применением электрогемостаза.
9. Внедрение современных элементов «Fast Track», а также использование разработанной методики управляемой гипотонии в рамках периоперационного периода при безишемической резекции почки ускоряет реабилитацию больных после операции, сокращая стационарный койко день.

Степень достоверности и апробация работы

В основу диссертационной работы положены результаты данных 933 пациентов, получивших различные варианты минимально-инвазивных

методов лечения почти за 20-летний период наблюдения (с 1999 по 2016 года). Степень достоверности полученных результатов подтверждает достаточный и репрезентативный объем обработанного материала. Для получения объективных научных данных использованы современные диагностические и лечебные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, современные методы статистической обработки.

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: заседании научного общества онкологов Санкт-Петербурга и области № 481, 2011 год; 2nd International Meeting on “Innovations & Evidence Based Medicine (EBM) in Urology”, Greece September 29th to October 1st, 2011; конференции РООУ в Северо-Западном федеральном округе Санкт-Петербург 2012; Международном VI Невском Радиологическом Форуме Санкт-Петербург 2013; Санкт-Петербургском обществе урологов им. С.П. Федорова, Заседание № 929, 2014; II Невском урологическом форуме Санкт-Петербург 2014; 29 Annual EAU Congress, Stockholm, Sweden, 2014; Baltic EAU Meeting, Vilnius, Lithuania 2014; VII Всероссийской урологической видеоконференции 2015; 3 Конгрессе онкологов Республики Узбекистан. «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении злокачественных новообразований» Ташкент, 2015; 1-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи – 2015» Санкт-Петербург, 2015; конференции общества онкоурологов в Северо-западном федеральном округе Санкт-Петербург 2015; Международном образовательном форуме Золотое сечение: медицина будущего. Ярославль, 2016; IX Всероссийской урологической видеоконференции «Оперативное лечение заболеваний органов мочеполовой системы» Москва. 2017; Санкт-Петербургское радиологическое общество, Санкт-Петербург 2018; IV Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2018» Санкт – Петербург; V Международная школа криохирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург 2019.

Научно-практическая конференция «Нефрэктомии.net» 2020 г. Санкт-

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 22 печатных работ, из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, представленных на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12. – онкология; из них 9 статей в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных SCOPUS; получено 2 патента Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и разработанные методики лечения клинически ЛРП внедрены в практическую деятельность отделения онкоурологии, научного отдела диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акты о внедрении 17.02.2022).

Материалы диссертации используются в учебном процессе отделения аспирантуры и ординатуры ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (акт о внедрении 17.06.2022).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены

автором лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств и методов периоперационного ведения больных. Автор лично выполнял весь спектр хирургических вмешательств при клинически ЛРП, а также препарирование кадавров при оценке разработанного хирургического доступа к почке.

Автором в рамках диссертационной работы получены два хирургических патента связанных с проведением минимально-инвазивного вмешательства при раке почки и сохранением большего объема функционирующей паренхимы почки: № RU2559264C1 от 08.10.2015 «Способ хирургического доступа к почке» и №2654402 от 17.05.2018 «Способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 344 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5-ти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 79 отечественных и 290 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 48 таблицами и 137 рисунками.

Глава 1. Органосохраняющее хирургическое лечение рака почки (обзор литературы)

1.1.1 Эпидемиология рака почки в мире.

Рак почки занимает 14 место в структуре онкологической заболеваемости в мире, ежегодно диагностируется около 273 000 новых случаев этого заболевания, что составляет 4 случая на 100000 населения земли [135]. Высокий уровень заболеваемости отмечается в Европе, Северной Америке и Австралии, так в США за период с 2006 по 2010 гг. регистрировалось 15,3 заболевших на 100000. Низкий уровень в Индии, Японии, Африке, Китае, где заболеваемость составляет 2-3 случая на 100000 [209]. В большинстве развитых стран отмечается снижение уровня заболеваемости, в США между 1997-2008 годами прирост составлял +3,2%, после 2008 года убыль составила -3,4% [167]. Ежегодно в мире от этого заболевания умирает около 72 000 человек (2,2 на 100000) [134]. Самый низкий уровень смертности от рака почки (РП) отмечается в Китае ежегодно 0,9 на 100000, тогда как в США и Европе этот показатель остается на высоком уровне 4 и 3 случаев на 100000 соответственно. В последние годы в большинстве стран отмечается снижение уровня смертности больных РП, если в США за период 1975-1994 отмечался прирост этого показателя на уровне +1%, то с 2008 по 2010 гг.. убыль составила -0,6%. В Европе отмечается также тенденция к снижению уровня смертности больных от этого заболевания 1990-1994 гг. 3,5 случаев РП на 100000, а 2000-2004 гг. 3/100000 населения [167]. Ярким фактом в эпидемиологии РП можно отметить значительное улучшение уровня 5-летней скорректированной выживаемости, в США последняя составляла 56,4% в период с 1983 по 1987 гг., а с 2003 по 2009 уже 71,8%. Однако, надо понимать, что прирост произошел из-за значительного увеличения диагностики ранних индолентных форм РП, так среди пациентов с

образованием менее 2 см в диаметре улучшение 5ти-летней скорректированной выживаемости составило 278%, от 2 до 4 см. - 193%, при опухолях более 4 см - 48-59% [114]. 5ти-летняя скорректированная выживаемость у пациентов с локализованным РП составляет 91,7%, с местным распространением 64,2%, при наличии системного поражения только 12,3% [167].

Не смотря на появление большого числа современных таргентных и иммуноонкологических препаратов для лечения этого заболевания, уровень скорректированной выживаемости у пациентов с диссеминированным процессом остается низким [205]. Снижение уровня заболеваемости и смертности, а также улучшение показателей скорректированной выживаемости в экономически развитых странах объясняется активным внедрением малоинвазивной лучевой диагностики при обследовании различных категорий населения, что позволило добиться значительного увеличения выявления ранних форм РП, а также развития методов радикального органсохраняющего лечения.

1.1.2 Эпидемиология рака почки в России.

В 2015 г. в России было выявлено 22846 новых случаев рака почки, женщины составили 45,2%, мужчины – 54,8%. В структуре онкологической заболеваемости женщин это составило 3,2%, что соответствует 12 месту по частоте встречаемости, у мужчин 4,6% и 10 место соответственно [39]. В России сохраняется стойкая тенденция роста уровня заболеваемости РП. За период с 2008 по 2013 гг. уровень прироста заболеваемости РП обоих полов в абсолютных цифрах составил 17,9%, со средним годовым значением 1,5% [12],[60].

В том же 2015 году в России умерло от прогрессирования РП 8511 больных, женщины составили 37,7%, а мужчины 62,3%. В относительном

“грубом” статистическом показателе это составило 5,81 на 100000 населения России, а прирост за период 2005-2015 гг. составил 3,52%, со среднегодовым приростом 0,35%. Стандартизированный показатель составил 3,27 на 100000 с убылью 2005-2015/-9,76% и со среднегодовой убылью 1,03% [41].

При анализе динамики распределения больных РП по стадиям в Санкт Петербурге с 1994 по 2013 гг. отмечается убедительный рост локализованных форм как по процентному соотношению, так и в абсолютных цифрах. Прирост локализованных стадий РП (I/II) составил за рассматриваемый период 67,3%, а уменьшение числа распространенных заболеваний 27,6% [53].

Это подтверждает, что активное выявление РП существенно увеличило число впервые выявленных локализованных форм [78],[114],[115], в основном за счет индолентных заболеваний и в меньшей степени за счет снижения числа местнораспространенных и метастатических процессов. Это потребовало развития и активного внедрения органосохраняющего лечения клинически ЛРП. Онкологический прогноз у этих пациентов благоприятный и важное значение приобретает сохранение объема функционирующей паренхимы.

1.2 Современные факты в пользу органосохраняющего хирургического лечения РП.

Надо признать, решение этого вопроса сегодня определяется только позицией хирурга, если он видит техническую возможность органосохраняющего лечения, то должен постараться его выполнить, с максимальным сохранением объема функционирующей паренхимы. Убедительные онкологические, морфометрические и функциональные критерии позволяющие сделать обоснованный выбор между этими двумя вмешательствами до сих пор отсутствуют.

1.2.1. Историческое развитие органосохраняющего лечения РП.

Прогресс органосохраняющего лечения РП был связан с развитием малоинвазивных методов диагностики, которые привели к значительному

увеличению числа случайно выявленных бессимптомных небольших размеров образований этого органа [324], 48-75% из которых являются почечно-клеточным раком [17],[331]. Доступность УЗИ и компьютерной томографии привела к тому, что более 70% опухолей почки выявляются как инциденталомы [4],[23],[296]. Этот факт потребовал пересмотреть принципы радикального органуносящего лечения, которые господствовали над умами онкоурологов вплоть до конца 20 столетия, чему не мало способствовала хорошо известная работа Robson C.J. (1969 г.) [277], ставшая библией для большинства специалистов не смотря на то, что сделанные выводы были основаны на материалах малочисленной группы онкологически разнородных больных. Его мнение полностью соответствовало онкологической доктрине того времени, основанной на принципах радикализма: как можно более раннее хирургическое лечение в максимальном объеме. Радикальная нефрэктомия (РНЭ) с удалением органа в пределах фасции Герота [48], с ранней перевязкой почечной артерии и вены в месте отхождения их от аорты и нижней полой вены [13],[43],[277], регионарной лимфаденэктомией и удалением ипсилатерального надпочечника долгие годы оставалась стандартом лечения образований почки любого размера. Со времени первых резекций почки, выполненных Gustav Simon (1869 г.) и Vincenz Czerny (1887 г.), потребовалось более 100 лет, чтобы органосохраняющее лечение вошло в международные стандарты и перестало вызывать дискуссию о его онкологической безопасности и функциональной целесообразности [220]. К середине прошлого столетия были сформулированы абсолютные показания к резекции почки, которые позволяли выполнять это оперативное вмешательство только у пациентов с единственной почкой и при двустороннем поражении. В это время V. Vermooten (1950) публикует работу, явившуюся по своей сути программным манифестом, в котором автор впервые говорит о необходимости расширения показаний к органосохраняющему лечению РП до элективных [328]. Но только к концу 20 века его пророчество реализовалось в современную концепцию сохранения здоровой части почки при нормальной

функции контралатеральной [18]. Интересно, что у пациентов с опухолевым узлом более 7 см результаты органосохраняющего лечения по элективным показаниям были лучше, чем у больных с предиктивным выбором (опухоль единственной почки) [95], что подчеркивает важность более раннего выбора такой тактики лечения. Целесообразность элективных показаний к резекции почки при опухолевом процессе была подтверждена результатами большого числа исследований, посвящённых органосохраняющему лечению, которые продемонстрировали что подобная тактика не уступает РНЭ по онкологическим результатам и превосходит ее по функциональным исходам, демонстрируя в ряде исследований достоверно лучшую общую выживаемость [18],[190],[240]. В 1999 году Н.В. Herr опубликовал результаты длительного наблюдения за группой больных раком почки стадии pT1-2N0M0 со средним размером опухолевого узла 3 см. (70 человек), перенёсших резекцию при нормальной функции контралатерального органа. 10-летняя выживаемость без местного рецидива составила 98,5%, выживаемость без метастазов 97%. Общая выживаемость 93%, двое больных умерли от прогрессирования РП и 3 от других причин [164]. В следующем году А.Ф. Fergany и соавт. (2000) публикуют похожие результаты, в их группе из 107 больных локализованным светлоклеточным РП, 68% имели симптоматическое заболевание и 39% почечную недостаточность различной стадии до начала лечения. Скорректированная выживаемость больных РП составила 88,2% в течение 5 лет и 73% при контроле через 10 лет, и значимо зависела от стадии заболевания, размера опухоли и наличия симптомов [134]. W.K. Lau и соавт. (2000г.) продемонстрировали схожие результаты в ретроспективном сравнительном исследовании больных локализованным раком почки (ЛРП) с хирургическим лечением в объеме РНЭ (126 больных) и резекция почки (130 больных) при наблюдении не менее 10 лет после операции. Значимых различий в общей выживаемости (risk ratio, 0.96; 95% CI, 0.52-1.74; P = .88), скорректированной выживаемости (risk ratio, 1.33; 95% CI, 0.30-5.95; P = .71), а также по числу контралатеральных рецидивов (0,9% для РНЭ и 1% для

резекции) и метастазированию (4,9% для РНЭ и 4,3% для резекции) выявлено не было. Различия в частоте ипсилатеральных рецидивов (0,8% для РНЭ и 5,4% для резекции) также были статистически не значимы $p=0,18$. Однако по частоте протеинурии (55,2% для РНЭ и 34,5% для резекции, $p=0,01$) и почечной недостаточности, проанализированной через 30 дней после операции (22,4% для РНЭ и 11,6% для резекции, $p=0,01$) преимущества были более значимы в группе больных получивших органосохранное лечение [202]. Результаты этих исследований обеспечили быстрый рост числа резекций почки как в США так и в странах Европы. Последующее расширение показаний от cT1a (до 4см.), cT1в(4см-7см.) и до опухолей размерами более 7 см. стадируемых как cT2 также продемонстрировало правомочность такого подхода [169],[172],[214]. Важно, что размеры опухоли явились более значимым негативным фактором прогноза чем наличие опухолевой инвазии (pT3a) [245]. Это свидетельствует о том, что сегодня РНЭ может выполняться там, где сохранение почки технически невозможно [169].

В США за период с 1988 по 2002 годы резекция почки выполнялась только у 10% больных [238],[270], а в период 2004 по 2007 уже 50% больных РП подвергались резекции по электроивным показаниям, почка сохранялась в 86% случаев при опухоли менее 2 см, в 69% между 2,1 см. и 4 см., а также в 35% между 4,1 см и 7 см.

В Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) за период 2000-2007 годов у 56% больных с образованиями почечной паренхимы выполнялась резекция. При опухолях размерами менее 4 см электроивное органосохраняющее лечение увеличилось с 69% в 2000 году до 89% в 2007 году, а при размерах от 4 до 7 см. в те же годы активность в отношении сохранения почки выросла с 20% до 60% [315]. Независимыми предикторами выбора органосохраняющего лечения явились: малый размер опухоли, молодой возраст, мужской пол и оцениваемый год лечения [237].

Все выше сказанное подтверждает, что не существует каких-либо характеристик опухоли и/или онкологического процесса, которые могли бы ограничить возможность резекции почки и только амбиции хирурга, подкреплённые опытом день за днём расширяют границы возможного в органосохраняющем лечении РП.

1.2.2. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли менее 4 см. (сT1a).

Накопленный богатый опыт органосохраняющего лечения к концу первого десятилетия 21 века окончательно утвердил эту тактику лечения при образованиях почки менее 4 см [71],[189]. Что нашло своё подтверждение в более поздних работах. Среpel M. и соавт. (2010) проанализировав больных РП стадии pT1aN0M0 у 1622 из которых была выполнена резекция почки и у 5658 РНЭ, показали, что смерть от этого заболевания в течение 5 лет практически не возможна и составляет 1,8% и 2,5% соответственно ($p=0,5$), а среди пациентов старше 70 лет при органсохранном лечении риск смерти от рака почки составлял 1,0%. В тоже время 2-, 5-летняя смертность от различных причин не связанных с опухолью у группы больных с органсохраняющим лечением составила 5,0% и 16,0%, а в случае радикального вмешательства 6,9% и 18,1%. В мульти вариантном анализе пациенты с сохранённой паренхимой почки имели достоверно более низкий уровень смертности [HR]: 0.83; 95% CI, 0.69-0.98; $p=0.04$) и данное оперативное вмешательство явилось предиктором смертности, не связанной с опухолью на ряду со старшей возрастной группой, мужским полом, гиперкальциемией, гиперлипидемией [119].

Huang W.C. и соавт. (2009) в ретроспективном анализе больных раком почки продемонстрировали, что РНЭ является значимым фактором увеличивающим риск смерти от разных причин в сравнении с резекцией почки, в их исследовании 3- и 5-летняя выживаемость составили 87% и 74%

для резекции и 80%/68% для РНЭ [169]. Zini L. и соавт. (2009) также показали, что РНЭ у пациентов со стадией опухолевого процесса cT1N0M0 по сравнению с резекцией в 1,23 раза ($p=0,001$) увеличивает общую смертность, в первые пять лет на 4,9% и на 3,1% при 10-летнем наблюдении, а также смертность не связанную с прогрессированием опухолевого процесса на 4,6% при 5-летнем наблюдении и 4,5% при 10-летнем [365].

Сохранение почки обеспечивает лучшие показатели общей выживаемости у больных РП стадии pT1N0M0 по сравнению с радикальным хирургическим вмешательством, за счёт снижения частоты хронической почечной недостаточности (ХПН) и прогрессирования общесоматической патологии [108],[117].

Thompson R.H., и соавт. (2009) проанализировав 290 РНЭ и 358 резекций почки продемонстрировали, что в общей группе больных РП pT1a при среднем возрасте 65 лет достоверных различий по уровню смертности не выявлено (RR 1,12, $p=0,52$), но в группе больных младше 65 лет РНЭ ассоциирована с более высоким риском смерти в сравнении с хирургическим органосохраняющим лечением (ХОЛ) (RR 2,16, $p=0,02$) [315]. Таким образом, молодой возраст больных является важным фактором, предрасполагающим к выбору органосохраняющей тактики.

1.2.3. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли от 4 см. до 7 см (cT1в).

Расширение показаний к сохранению почки у больных с образованиями более 4 см. увеличивает частоту выявления локальных рецидивов и приводит к худшим функциональным результатам в сравнении с больными, у которых опухоль была размерами менее 4 см., но при оценке результатов резекций почки и РНЭ у этих пациентов уровень выживаемости не отличался [74],[241].

Hamza A. и соавт. (2015) в ретроспективном анализе 170 резекций почки при сроке наблюдения 29 месяцев продемонстрировали не достоверный уровень различия локальных рецидивов у больных со стадией заболевания T1a-T1bN0M0 (6,1% и 14,9% соответственно), но уровень общей выживаемости имел достоверное различие 97,6% и 84% при $p=0,003$. Также показано достоверное лучшее сохранение функции почки по уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с малыми размерами опухоли, однако в указанных сроках наблюдения это не привело к увеличению частоты развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений [158].

C.J. Weight, и соавт. (2010) в ретроспективном анализе 510 больных РП с размерами опухолевого узла от 4 до 7 см. и нормальной функцией контралатеральной почки показали, что ХОЛ было ассоциировано с лучшей общей выживаемостью (HR 0,30, 95% CI=0,13-0,71). в сравнении с РНЭ, при сходной скорректированной выживаемости. У больных после РНЭ чаще проявлялась ХПН (OR 3,4, 95% CI 2,1-5,6) [342].

В корейском исследовании двух групп больных РП стадии cT1bN0M0 подвергшихся РНЭ (n=477) и РП (n=100) 10-летняя скорректированная выживаемость составила 84,4% и 85,7% соответственно, различия в группах были статистически не достоверны $p=0,52$. 5- и 10-летняя выживаемость без рецидива в группе ХОЛ составила 86,4% и 79,2%, а при удалении почки 86,0% и 66,1% соответственно, различия в группах также были не достоверны $p=0,66$. Однако, 10-летняя общая выживаемость имела достоверные различия в группах в пользу сохранения органа 85,7%, а при РНЭ 73,3% $p=0,003$. Это можно объяснить более низкой частотой развития ХПН у пациентов с сохранённым органом. Различия в группах были достоверны уже через 3 месяца после операции [172]. Авторы сделали вывод, что и в категориях cT1b, как и cT1a резекция почки позволяет добиться одинаковых с РНЭ онкологических результатов, а за счёт снижения частоты развития ХПН

достигать более высоких показателей общей выживаемости. Это подтверждается и тем, что во всем диапазоне опухолей категории cT1 вероятность рестадирования в pT3a одинаково низкая как при опухолях до 4 см., так и более. В работе Kamel M. и соавт. (2015) только 2 пациента имели инвазию в паранефральную клетчатку (1,86%) и оставались при этом без признаков рецидива после хирургического лечения как минимум 60 месяцев. При этом у пациентов категории cT1b низкодифференцированные опухоли встречались достоверно чаще ($p = 0.01$) чем у пациентов с конверсией стадии cT1a в pT3a [179]. Zhuang C. и соавт. (2013) продемонстрировали низкую вероятность экстракапсулярной инвазии при размерах опухоли менее 7 см. При анализе 1867 больных раком почки инвазия в паранефральную клетчатку при размерах опухоли 2 см и менее не превышает 0,5%, 2,1-4 см – 4,3%, 4,1-7 см – 19,8%, 7,1-10 см – 57,9%, более 10 см – 91,9% [364].

1.2.4. Органосохраняющая хирургия РП при размерах опухоли более 7 см (cT2-3a).

Понятно, что риски ассоциированные с резекцией почки зависят от размера опухолевого узла и его расположения в почке. Поэтому, группа больных с опухолевым узлом размерами больше 7 см в диаметре, которая в послеоперационном периоде может стадироваться как pT2N0M0 или pT3a-bN0M0 является сложной задачей для органосохраняющего лечения [35],[297]. Сохранение почки у этих пациентов наиболее трудная задача, малый объем здоровой ткани часто не позволяет использовать привычный гемостатический и герметизирующий шов, так как это приводит к дополнительной неконтролируемой ишемии оставшейся паренхимы, большая поверхность резекции может затрагивать целостность чашечно-лоханочного комплекса (ЧЛК) на большом протяжении, что часто не позволяет выполнить полноценную реконструкцию. Стремление же к максимально щадящему удалению опухоли может стать недопустимым компромиссом с

онкологическими принципами, в следствие формирования протяженных позитивных хирургических краев [70].

Однако в исследование Margulis V. и соавт (2007) у 610 больных РП стадии pT2-3bN0M0 с периодом наблюдения 62 месяцев, рецидив заболевания был зафиксирован только у 4 из 34 (12%) больных перенёсших резекцию почки и у 164 из 567 (28,9%) после РНЭ. Ни у одного пациента после ХОЛ не выявлен местный рецидив, по сравнению с 3 больными из группы РНЭ. 5-ти летняя безрецидивная выживаемость была достоверно ниже у пациентов после РНЭ по сравнению с ХОЛ (62% и 82%, $P < 0,012$) при одинаковой скорректированной выживаемости (74% и 78%, $P = 0,113$). В результате мультивариантного Cox PH регрессивного анализа прогностические факторы связанные с размером опухоли и гистологическими характеристиками опухоли не продемонстрировали достоверно значимого уровня рецидива заболевания или скорректированной выживаемости [222].

R.P. Коор и соавт. (2014) в двух центровом исследовании 202 больных РП стадии процесса cT2N0M0 продемонстрировали сходные результаты безрецидивной, скорректированной и общей 5-ти летней выживаемости в группах РНЭ и резекции почки 69,8% и 79,9% ($p = 0,115$); 82,5% и 86,7% ($p = 0,407$); 80% и 83,3% ($p = 0,29$) [193].

В ретроспективном анализе среди 168 пациентов с образованиями почки боле 7 см. 76(45,2%) выполнена открытая резекция почки по абсолютным показаниям, а 92(54,8%) по элективным. У 75% всех больных выявлены злокачественные опухоли, 15,1% из которых в стадии pT3aN0M0, остальные же стадировались как pT2N0M0. В данном исследовании функциональные результаты и онкологические исходы у больных, оперированных по элективным показаниям, были значительно лучше, чем у пациентов с абсолютными показаниями. Пятилетняя безрецидивная, скорректированная и общая выживаемость составила 85,7%, 98,1%, 93,3% и 60,5%, 78,5%, 70,6%

соответственно в группах электротивных и абсолютных показаний. Общий уровень периоперационных осложнений составил 65,7% и 29,3% соответственно [92].

Большие размеры опухолевого узла подразумевают большее число периоперативных осложнений при органосохраняющем лечении их уровень по мнению ряда авторов составляет от 10,9% до 17,5%, основными из них являются постоперативное истечение мочи 3,4%-17,5% и кровотечение от 0% до 3% [88],[180],[215].

Крупный метаанализ объединивший 21 исследование емкостью 11204 больных с опухолью почки более 7 см. демонстрирует лучшие результаты резекции почки по сравнению с РНЭ. ХОЛ характеризовалось более низкими показателями числа местных рецидивов (OR 0.6; $p < 0.001$), опухоль специфической смертности (OR 0.58; $p = 0.001$) и смертности от всех причин (OR 0.67; $p = 0.005$), а также достоверно лучшей послеоперационной функцией почек по уровню СКФ (WMD 12.4ml./min.; $p < 0.001$) и по частоте развития ХПН (RR 0.36; $p < 0.001$). Однако, подобная тактика показала более высокий объем интраоперационной кровопотери (WMD 102.6ml.; $p < 0.001$) и большую частоту послеоперационных осложнений (RR 1.74, 95% CI 1.34-2.2; $p < 0.001$) [241].

В работе Vencatramani V. и соавт. (2017) оценены результаты 184 резекций почки у пациентов с опухолью более 7 см., в зависимости от наличия абсолютных или электротивных показаний. При последних частота как малых (Clavien 1-2 -25,4% и 40% $p = 0,049$), так и больших (Clavien 3+ - 3,2% и 13,8% $p = 0,09$) осложнений была ниже, но достоверные различия были только в первой группе [327].

Интересны и возможности малоинвазивных доступов при образованиях больших размеров. Ravan N. и соавт. (2017) сравнили результаты малоинвазивных резекций почки у пациентов с опухолью менее 4 см. и более, продемонстрировав более короткое время тепловой ишемии у больных с

меньшими образованиями (WMD 3.75 мин.; 95% CI -6.4 до -0.7; $p = 0.01$), а также у них была ниже частота периоперационных осложнений (OR 0.62; 95% CI 0.5-0.8; $p < 0.001$). Однако различий в уровне СКФ (WMD 4.2 мл./мин.; 95% CI 0.45-8.97; $p = 0.08$) и частоте послеоперационной ХПН (RR 0.71; 95% CI 0.48-1.04; $p = 0.08$), а также по уровню выявления позитивного хирургического края (ПХК) (OR 0.74; 95% CI 0.43-1.28; $p = 0.29$) не отмечено [260].

Местное распространение опухолевого процесса (с/pT3a) должно являться негативным фактором прогноза и может использоваться для утверждения, что РНЭ в этой ситуации более оправданное вмешательство, однако в ряде работ продемонстрировано, что опухолевый объем более значим в прогнозе чем выход опухоли за пределы капсулы с инвазией в паранефральную клетчатку и опухоли с/pT2 имели худший прогноз чем pT3a с размером опухолевого узла менее 7 см. Последние имели лучшие показатели 5-ти летней безрецидивной выживаемости больных раком почки 68% и 85% ($z=0,002$) и сходные показатели скорректированной выживаемости 81% и 94% ($p=0.085$) [245].

Конечно, при опухолях более 7 см. риск рецидива очень высок, вероятнее всего он будет обусловлен развитием метастазов и тем не менее максимальное сохранение общего числа нефронов может дать более широкие возможности при проведении последующего лекарственного лечения [90],[102].

Таким образом большие размеры образования почки не должны останавливать хирурга в выборе органосохраняющего лечения и ограничиваться абсолютными показаниями, нормальная функция контралатеральной почки в подобной ситуации не должна стать поводом для выбора РНЭ. Конечно, надо быть готовым к развитию осложнений и своевременной их коррекции. Морфометрические критерии опухоли, опыт

хирурга и центра, а также техническая оснащенность остаются основными факторами вероятности развития осложнений и их купирование [17].

1.2.5 Возраст пациента и выбор ХОЛ.

Еще одним критерием в пользу ХОЛ может являться возраст пациента. В абсолютном большинстве исследований молодой возраст был критерием выбора органосохраняющей тактики, так как эти пациенты имеют лучшие временные перспективы. Тем не менее в ретроспективном анализе пожилые больные (старше 65 лет) также демонстрируют лучшие показатели общей выживаемости после резекции почки в сравнении с РНЭ, при медиане времени наблюдения 62 месяца умерло 25,3% больных в первой группе и 41,5% во второй ($p < 0,001$). Скорректированная выживаемость при этом достоверно не различалась [311]. В другом исследовании больных старше 75 лет с ЛРП группа резекции почки не имела преимуществ по выживаемости в сравнении с РНЭ (HR 0.84, P = 0.048) [307].

Наличие общесоматической патологии также может являться поводом для выбора ХОЛ, конечно если ее выраженность не делает оперативное вмешательство невозможным [311], [312].

1.2.6 Мультифокальный и двусторонний РП и ХОЛ.

Как наследственный, так и спорадический мультифокальный опухолевый процесс составляет около 5% всех впервые диагностированных почечно-клеточных раков [120],[130],[191],[276]. Большая часть пациентов с билатеральным поражением будет иметь мультифокальные опухоли (3 и более). В мульти центровом исследовании синхронные билатеральные опухоли в 54% оказывались мультифокальными и наоборот в исследовании аутопсийного материала показало, что среди билатеральных опухолей почки

90% мультифокальны [97], [338], [348]. Эти цифры свидетельствуют о том, что мультифокальность чаще соответствует двустороннему поражению и чаще диагностируется синхронно, чем метакронно, риск метакронных контралатеральных рецидивов не превышает 5% [99],[146]. Большинство исследователей отмечает, что мультифокальный рост опухоли характерен не только для папиллярного рака I типа, но и для светлоклеточного [120],[276].

В большинстве клинических ситуаций присутствие мультифокальности не дооценивается. Даже при морфологическом исследовании всей почки после РНЭ цифры выявления мультифокального рака сильно отличаются в разных сериях, так в 17 исследованиях этот показатель колебался от 4,3 до 25%, что вероятнее всего связано с различной технологией оценки морфологического материала. Понимание, что при двустороннем поражении почек очень часто мы имеем дело с мультифокальным процессом, что является важным в принятии решения об ХОЛ. Мультифокальность, а не дефекты хирургического лечения может являться основной причиной местных рецидивов после РП у этих больных. Не смотря на кажущееся противоречие, тактика максимального сохранения функционирующей паренхимы у этих больных является наиболее оправданной, не смотря на риск развития рецидивов как при первичных, так и повторных оперативных вмешательствах [87],[101].

1.3. Современные факты в пользу РНЭ при раке почки.

Таким образом при выборе между ХОЛ и РНЭ надо помнить, что группа рассматриваемых больных очень гетерогенна как по опухолевому процессу и функции почек, так и по общесоматическому статусу. Не смотря на то, что большинство ретроспективных и проспективных исследований сравнивающих эти две хирургические тактики демонстрируют преимущество резекции почки над РНЭ по уровню общей выживаемости и смертности от разных причин [108],[134],[289],[318],[343].

1.3.1 Результаты проспективного рандомизированного исследования EORTC 30904.

Единственное на сегодняшний день проспективное рандомизированное исследование EORTC 30904 сравнивавшее результаты РНЭ и резекцию почки у пациентов с опухолью менее 5 см и нормальной функцией контралатеральной почки продемонстрировало преимущество 10-ти летней общей выживаемости в группе радикального лечения (81,1% и 75,7%, HR 1,51 $p=0,02$) с медианой наблюдения 9,3 года [325]. Однако, при анализе групп пациентов с локализованным процессом подтвержденным при патоморфологическом исследовании различия между группами были не достоверны ($p=0.07$). Представленное исследование имело ограничения, связанные с медленной рандомизацией в результате чего оно не достигло запланированной мощности в 1300 больных. Рандомизирован 541 больной в 45 центрах за 10 лет, приблизительно 1 больной из центра в год, в дальнейшем отмечено нарушение рандомизации, что значительно снижает ценность представленных результатов [312]. Не смотря на недостатки исследования EORTC, важным выводом явилось то, что не все пациенты имеют выгоды от органосохраняющего лечения клинически ЛРП. В отношении сохранения функции почек в представленном исследовании было продемонстрировано, что в группе ХОЛ риск развития ХПН (СКФ менее 60мл./мин./1,73м.²) достоверно ниже чем в группе РНЭ 64,7% и 85,7% соответственно $p<0,001$ при медиане наблюдения 6,7 лет. Однако частота терминальной ХПН (СКФ менее 15мл./мин./1,73м.²) в группах не различалась (1.5% и 1.6%; $d. 0.1\%$, 95% CI 2.2 до 2.1) [290].

1.3.2 Анализ выживаемости доноров почки.

Еще одним аргументом в пользу нефрэктомии могут служить пациенты, явившиеся донорами почки. Н.Н. Ibrahim и соавт. (2009) [171] проанализировали долгосрочные результаты наблюдения за 3698 донорами с

1963 по 2007 годы. Они продемонстрировали, что уровень общей выживаемости у доноров не отличался от общей популяции (рисунок 1.2), а риск развития терминальной стадии болезни почек был даже ниже, 180 случаев на 1000000 доноров в год и 268 случаев в общей популяции. При оценке качества жизни доноров показатели были значительно лучше, чем в контрольной группе. Конечно, надо принимать в расчет, что доноры преимущественно молодые люди, не отягощенные общесоматической патологией и их жизненный прогноз более благоприятный чем общей популяции, тем более больных РП [190].

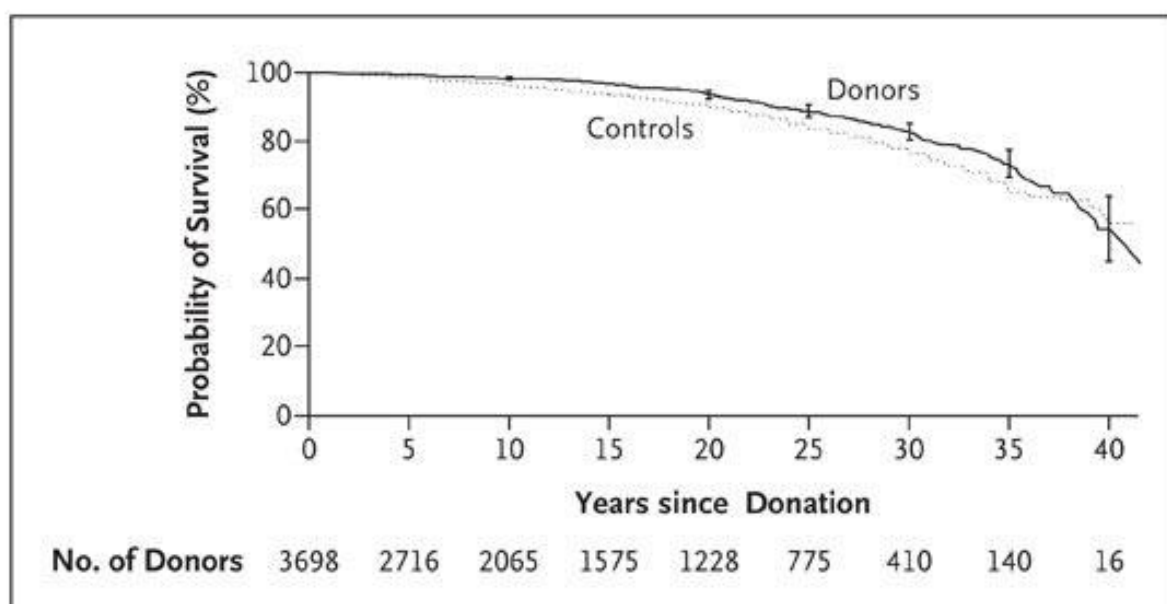


Рисунок 1.1 Уровень выживаемости доноров почки и общей популяции [171].

При ретроспективном сравнении больных РП перенесших РНЭ и доноров почки Timsit M.O. и соавт. (2012) продемонстрировали отсутствие различий в гломерулярной функции в течение 4-х лет после нефрэктомии в обеих группах. Среднее снижение уровня СКФ составило у доноров 32,4% и у больных РП 30,4% ($p=0,3$). Авторы сделали вывод, что РП не является фактором риска развития ХПН при РНЭ. Основным фактором риска развития ХПН после нефрэктомии в обеих группах явился низкий уровень СКФ до операции [319]. Этот факт подтвержден и рядом других исследований, в

которых было показано, что потеря части функционирующих нефронов коррелировала с общей выживаемостью только у больных с изначально низким уровнем СКФ и не влияет на больных с нормальной предоперационной функцией почек, если операция не приводит к массивной потере нефронов, приводящей к снижению СКФ менее 45мл./мин./1,73м² [200],[201]. Таким образом, у больных РП, имеющих низкие цифры СКФ (менее 60 мл./мин./1,73м²) ХОЛ должно быть ультимативным выбором.

1.4. Критерии выбора хирургического пособия при клинически ЛРП.

Для принятия решения об объеме оперативного вмешательства при клинически ЛРП мы можем использовать три группы прогностических факторов: клинические критерии, морфологические факторы и молекулярно-генетические модули. На их основании мы должны составить онкологический прогноз и оценить технические возможности оперативного вмешательства в отношении сохранения функций обеих почек и риска развития осложнений. Для практической деятельности важно то, что может быть доступно предоперационно. Поэтому, до сих пор мы используем только клинические критерии: клиническая стадия заболевания (сTNM), размеры опухолевого узла и его пространственное расположение в почке по отношению к сосудам и ЧЛК. Наиболее ценная, прогностически значимая информация до операции остаётся не оцененной и получаем мы ее только после хирургического вмешательства. Гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, иммуногистохимические маркёры становятся доступными только после удаления опухоли.

В 1997 году рабочей группой на конференции Rochester Renal Cell Carcinoma Consensus были представлены основные прогностические параметры рака почки, которые основывались на материалах College of American Pathologists Working Classification for Prognostic Markers (8,9). Эти

критерии были отнесены к 1 категории доказательности и до сих пор остаются не изменными: pTNM - морфологическая стадия заболевания, степень дифференцировки по Fuhrman (7), морфологический тип опухоли, саркоматоидная структура и позитивный хирургический край. Но все эти критерии становятся доступными только после выполненного хирургического вмешательства и не могут быть использованы как онкологический ориентир для определения показаний к органосохранному лечению.

1.4.1 Клинические критерии.

1.4.1.1 Размер опухолевого узла.

Современные лучевые методы диагностики не обеспечивают достоверного стадирования (сTNM), так как не позволяют при небольших опухолях убедительно говорить о наличии прорастания опухоли за капсулу, инвазии в надпочечник и почечную вену или продемонстрировать минимальное поражение лимфатических узлов. Ограниченное использование до операционных биопсий, и низкая степень достоверности биопсийного материала в силу гетерогенности опухолевого узла, также ограничивают использование этих критериев в предоперационном периоде. Важным практическим критерием остаётся размер опухоли [357] и ее расположение в органе, на которых мы и строим своё обоснование выбора объема оперативного вмешательства при раке почки. Если при опухолях до 4 см. выбор резекции почки не вызывает сомнений, то образования более 7 см. в диаметре, не смотря на все выше сказанное, до сих пор остаются предметом дискуссии [320].

Размеры опухоли почки сегодня самый используемый предоперационный критерий онкологического прогноза при не метастатическом процессе. Размер опухоли, инвазия почечной вены, инвазия фасции Герота, распространение на ипсилатеральный надпочечник, поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленные метастазы остаются основными критериями стадирования

рака почки. Но только размеры опухолевого узла лежат в основе деления по стадиям опухолей, ограниченных почкой.

1.4.1.2 TNM классификация РП.

Современная идея системы классификации Tumour Node Metastasis (TNM) для рака почки сформулирована ещё в 2004 году, а в 2009 и 2012 годах претерпела дополнения. В последней 8-й редакции, вариант 2017 года, она представлена на сайте международной организации UICC – www.uicc.org/tnm, рак почки размещён на 199 странице (Приложение).

1.4.1.3 Прогностическое значение TNM классификации РП.

Прогностическая ценность данной классификации РП была подтверждена двумя крупными исследованиями. Ретроспективный обзор результатов лечения 3996 больных РП из клиники Мейо подтвердил достоверные различия уровней 10-ти летней скорректированной выживаемости в группах разделённых по критерию оценки первичной опухоли pT1a-96%, pT1b-80%, pT2a-66%, pT2b-55%, pT3a-36%, pT3b-26%, pT3c-25%, pT4-12% ($p < 0,001$) [188]. В мультицентровом Европейском исследовании было подтверждено, что характер первичной опухоли в том числе и размеры образования почки были достоверным прогностическим критерием скорректированной выживаемости ($p < 0,001$). Однако, подгруппы категории pT1 не играли независимой предиктивной роли, таким образом органосохраняющее лечение у этих подгрупп должно иметь одинаковые онкологические результаты, что и было подтверждено вышеописанными исследованиями. Ещё один важный факт свидетельствовал о том, что размер опухоли имеет более важное значение чем признаки опухолевой инвазии, скорректированная выживаемость в группе pT2b и pT3a не отличалась, также, как и в группах pT3c и pT4 [252]. Таким образом, размер первичной опухоли является достоверным предиктивным фактором онкологического прогноза и

может использоваться в предоперационном планировании объема хирургического лечения. Важно понимать, что классификация TNM применима только у больных с гистологически верифицированным процессом и в большинстве случаев как таковая не может быть использована для предоперационного планирования объема лечения, так как тонкоигольная биопсия с целью гистологической верификации опухоли не является обязательной и выполняется крайне редко, мы чаще сразу идём на операцию.

1.4.2 Лучевые диагностические критерии.

1.4.2.1 Ультразвуковое исследование.

Сегодня в рутинной практике перед операцией мы не имеем других онкологических прогностических критериев, кроме размера образования почки, о наличии которого достоверно можно высказаться по данным современного мультипараметрического УЗИ, с использованием тканевой и второй гармоник, цветового доплеровского и энергетического картирования, динамической эхоконтрастной ангиографии. Чувствительность современного ультразвукового исследования (УЗИ) составляет 100% при специфичности 92%, предсказуемость положительного теста 98%, и отрицательного – 100% [34].

1.4.2.2. Компьютерная томография.

Не смотря на высокую информативность УЗИ, КТ имеет ряд существенных преимуществ. Опухоли размерами до 1,5 см. менее доступны для визуализации при УЗИ, да и фиксация размеров опухолевого узла весьма переменчива, также невозможно точно позиционировать опухоль в объеме почки и оценить ее взаимоотношение с сосудами и чашечно-лоханочным комплексом. Поэтому выполнение компьютерной или магнитно-резонансной томографии перед хирургическим лечением РП сегодня обязательно [7],[285]. 3-D КТ-ангиография позволяет точно представить почку с опухолью и ее

отношение к сосудистой архитектонике и выделительной системе, в объемной трехмерной реконструкции, в соответствии с ее сегментарным строением. Рис. 1.2 [5].

Таким образом, лучевая диагностика решает несколько важных задач при выборе тактики хирургического лечения, локализованного РП: определяет факт наличия опухоли, ее размеры и ее морфометрические характеристики, что позволяет прогнозировать результаты ХОЛ.

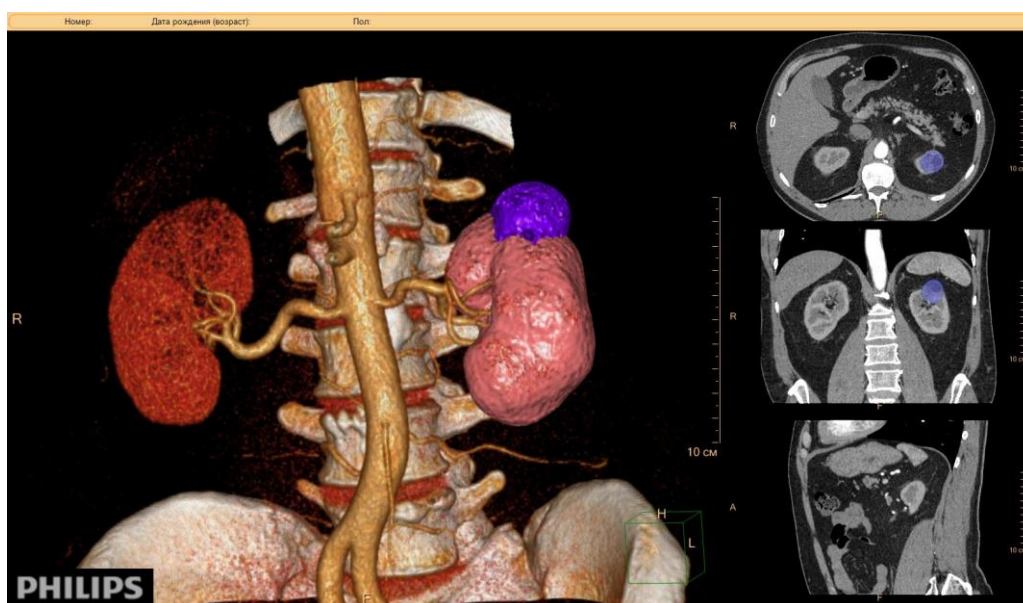


Рисунок 1.2 КТ ангиография с 3-D моделированием. Образование верхнего полюса левой почки.

1.4.2.3 Сопоставимость измерений размеров опухоли по КТ и патоморфологически.

Важный вопрос: на сколько результаты измерения размеров первичной опухоли по данным лучевых методов диагностики соответствуют патоморфологическим результатам и на сколько возможные различия могут повлиять на прогностическую ценность данного фактора? Большинство исследований посвящённых этому вопросу продемонстрировали, что имеются

различия между размерами по данным компьютерной томографии и по патоморфологическим измерениям.

При оценке размеров опухоли по КТ и операционному материалу у 467 больных РП не было выявлено достоверных различий в определяемых критериях $4,56 \pm 2,99$ и $4,49 \pm 3,23$ см. ($P=0,399$). Радиологические размеры по сравнению с морфологическими были больше на 2 мм. только в группе образований размерами от 4 до 5 см. ($p=0,046$). Также размеры, определяемые по данным КТ, были достоверно больше у пациентов со светлоклеточным РП. Другие анализируемые факторы, которые по мнению авторов могли влиять на различия не продемонстрировали своего значения [203].

Анализ результатов измерений опухоли по данным радиологических исследований достоверно отличался от прямых измерений морфологического материала в диапазоне размеров до 5 см. $3,25 \pm 1,78$ и $3,03 \pm 1,91$ см соответственно, различие средних значений составило 0,22 см ($p < 0,001$). Подобные различия были характерны только для группы светлоклеточного РП ($p < 0,001$) [112].

При оценке результатов вычисления объема опухоли по данным КТ и по морфологическим образцам 482 больных раком почки после РНЭ или РП отмечены достоверные различия у пациентов с образованием диаметром менее 7 см. При радиологических измерениях узла менее 4 см. средний объем составил $10,9 \text{ см.}^3$ и по операционному материалу $7,1 \text{ см.}^3$ ($p < 0,001$). При диаметре от 4 до 7 см. средний объем был $56,0$ и $44,7 \text{ см.}^3$ соответственно ($p < 0,001$). Однако, когда образования имели диаметр более 7 см. достоверных различий в расчетном объеме не было. Объем, рассчитанный по данным КТ при светлоклеточном РП, был достоверно больше, чем рассчитанный по морфологическим измерениям $p=0,042$, но при не светлоклеточных опухолях такие различия не зарегистрированы $p=0,055$. Подтверждена корреляция

между увеличением объема опухоли определяемом радиологическим методом и степенью дифференцировки по Фурману [113].

Таким образом, приведённые результаты подтверждают прогностическую ценность размеров опухолевого узла, определяемых по данным КТ, отмечена тенденция к завышению размеров при этом измерении, а риск недооценки онкологического прогноза до операции минимален. Среди 257 больных неметастатическим РП, перенёсших оперативное лечение у 76 пациентов по данным гистологического исследования удаленного материала проведено рестадирирование со снижением клинической градации, из них у 62 из cT1b в pT1a (21,4%) и у 14 из cT2a в pT1b (8,2%) и различия средних размеров опухоли у этих больных были статистически достоверными ($p < 0,0001$). Авторы расценили свои находки как лишнее доказательство необходимости расширения показаний к органосохраняющему лечению рака почки, так как почти четверть больных прооперированы с клинической стадией cT1b морфологически будут расценены как pT1a, а остальная часть будет иметь достоверно меньшие размеры чем представлялось до операции [364].

1.4.2.4 Морфометрические критерии оценки РП.

На основании данных, получаемых при КТ построены основные нефрометрические системы прогноза выполнимости резекции почки: R.E.N.A.L. [194], PADUA [136], C-индекс [298], определение площади контакта опухоли [208] и C.L.A.M.P. система, адаптированная для клипирования сегментарных артерий [340]. Их значения коррелируют со сложностью планируемой операции, выражающейся в необходимом времени ишемии, частоте позитивного края, числе послеоперационных осложнений. R.E.N.A.L. и P.A.D.U.A. во многом сходны и основаны на оценке размера опухоли, эндофитном или экзофитном типе роста, близости к полостной системе и локализации по отношению к сегментам почки [22],[106]. C-индекс

требует более сложных геометрических вычислений и в повседневной практической деятельности не так удобен. Воспроизводимость предложенных алгоритмов высока, однако применение этих систем в клинической практике нуждается в дальнейшем уточнении и отработки методики. Применение компьютерного 3-D моделирования томографических срезов со стандартизированным снятием параметров для R.E.N.A.L. и P.A.D.U.A. возможно повышает эффективность морфометрических шкал [308],[331].

Основной идеей этих моделей является выделение опухолей, прилежащих к важным функциональным структурам почки, чему максимально соответствует центральная локализация злокачественного новообразования, что повышает риск их повреждения и развития осложнений при резекции почки [13],[84],[172],[277]. Mullerad M. и соавт. (2005 г.), проанализировав 35 больных, подтвердили этот тезис, показав, что органосохраняющие операции у этих больных увеличивали риск повреждения ЧЛК и объем кровопотери, а также частоту рецидивов [244]. Большинство авторов, сравнивая результаты резекции почки при центральном расположении и периферическом, продемонстрировали, что этот факт не оказывал существенного влияния на онкологические и функциональные результаты [225]. В тоже время корреляция между частотой осложнений и морфометрическими моделями была более достоверна [22],[69], так у пациентов с R.E.N.A.L. Scor 10-12 периоперационные осложнения встречались достоверно чаще чем при значениях менее 6 [297]. При выделении трех групп прогноза частота интраоперационных и послеоперационных осложнений составляла при низком риске 9% и 10,9%, при промежуточном 15,8% и 18%, а при плохом прогнозе 18% и 23% $p=0,02$ и $p=0,009$. При этом суммарно отмечали низкую частоту формирования мочевого затека (около 5%), который всегда разрешался консервативно без потери прооперированной почки [263],[268]. При росте морфометрического индекса частота послеоперационного истечения мочи возрастала на 35% [107].

Тем не менее, описанные модели удобны в научных анализах, на их основе легко сопоставить когорты больных, делать “глубокие” выводы, но они явно искусственны и практическая их ценность не понятна. Что делать врачу узнавшему, что по той или иной шкале у больного высокий риск длительной ишемии, развития осложнений или позитивного хирургического края? На самом деле достаточно одного взгляда на КТ чтобы сделать такой вывод, а время растроченное на расчет по шкале лучше использовать для детальной оценки расположения опухоли по отношению к важным структурам почки и формированию плана операции. Врач не должен принимать клиническое решение на основании схематично полученной цифры, его задача постараться найти решение поставленной задачи (удаление опухоли при максимально сохраненной функции почки) на основании всех необходимых предоперационных данных [330].

1.4.2.5 Возможности КТ оценки гистологической структуры опухоли.

КТ с динамическим контрастным усилением, со стандартизированным измерением накопления контрастного вещества в разные фазы может помочь сориентироваться в отношении гистологического типа почечной карциномы до операции. При гиперваскулярных опухолях плотность образования повышается сразу после введения контрастного вещества в артериальную фазу и резко падает в паренхиматозную. Такие опухоли наиболее часто соответствуют светлоклеточному РП. При не светлоклеточном варианте накопление контрастного препарата опухолью постепенное, плотность образования в паренхиматозную фазу выше, чем в артериальную [41]. Тем не менее применение лучевых методов диагностики для дифференциального диагноза гистологических типов рака почки на сегодня не целесообразно в виду их низкой чувствительности и специфичности.

Определенный интерес может представлять применение радиоизотопных методов диагностики. $(99m)\text{-sestamibi}$ СПЕКТ/СТ продемонстрировал свою

эффективность в диагностике двух типов доброкачественных опухолей почки: онкоцитомы и гибрида онкоцитомы и хромофобного рака. Из 50 обследованных больных с новообразованием почки по данным радиоизотопного исследования до операции 6(12%) классифицированы как онкоцитомы и 2(4%) гибриды, остальные были представлены почечноклеточным раком. SPECT/CT позволило идентифицировать онкоцитому у 5 из 6 (83,3%) больных и у 2 из 2 (100%) гибридных опухолях [322].

1.4.2.6 КТ оценка темпа роста РП.

Еще одним важным параметром для определения тактики лечения может быть темп роста опухолевого узла, оцениваемый по результатам измерений в ходе КТ. Как линейные размеры, так и вычисляемый объем образования были ассоциированы с вероятностью прогрессирования опухолевого процесса после операции. При пятилетнем сроке наблюдения 23% локализованных опухолей почки, находящихся под наблюдением, не демонстрировали увеличение размеров и у них не зафиксировано метастазирование. У 18 больных (2%) с развитием метастазов РП темп роста составил более 0,8 см в год. Больные с темпом роста опухоли почки до 0,3 см в год оставались без признаков прогрессирования весь период наблюдения [300].

Наиболее достоверно по данным лучевых методов диагностики мы можем судить об ангиомиолипоме. Наличие жира в опухоли почки по данным КТ и МРТ практически исключает наличие злокачественной почечно-клеточной карциномы [19],[65]. Однако, в литературе описаны случаи обнаружения жировой ткани при почечноклеточном раке [161],[341] и опухоли Вильмса [344].

1.4.2.7 Возможности КТ перфузии в оценке функционирующей паренхимы почки.

Метод КТ - перфузии, оказался высоко информативным для оценки исходной и послеоперационной функции паренхимы почки. Он позволяет оценить перфузию крови в каждой конкретной точке сканирования. Методика применяется при различных локализациях патологического процесса. Перфузионная КТ основана на получении графика зависимости плотности от времени прохождения контрастного вещества в области интереса, путём многократного сканирования области интереса с небольшими промежутками времени в процессе введения болюса контрастного средства. Перфузия зависит от скорости и объёма кровотока, проходящего через сосуды большой емкости, а также через капиллярное русло [62],[346].

1.4.3 Морфологические критерии РП.

До настоящего времени наиболее информативные факторы прогноза мы можем получить при морфологическом исследовании ткани опухоли [126].

1.4.3.1 Гистологический тип РП.

До 75% опухолей почки представлены спорадическим почечно-клеточным раком: светлоклеточный (75%), папиллярный (I и II типа) (10-15%), хромофобный рак (4-6%) и рак из собирательных трубочек (<1%), для каждого из которых характерны специфичные молекулярно-генетические нарушения. [173],[213],[305]. Светлоклеточный РП имеет более высокий метастатический потенциал и отличается худшим прогнозом в сравнении с другими формами. Основными молекулярными нарушениями являются хромосомные нарушения в том числе делеции 3p и мутации в локусе VHL гена. Особенно важное значение они приобретают при наследственных синдромах [76],[93],[111],[150],[218],[235],[287]. Клиническое течение большинства из

последних отличается медленным местным прогрессированием и редким метастазированием, что позволяет использовать максимально не агрессивную тактику лечения с длительным наблюдением до размеров опухоли почки более 3-4 см [266], что возможно и в случае спорадического рака почки при малых размерах [334]. Исключение составляет наследственный лейомиоматоз, при котором отмечается раннее и не предсказуемое метастазирование, что обуславливает максимально радикальный объем лечения [286]. А также могут быть обусловлены факторами риска, такими как артериальная гипертензия, избыточная масса тела и курение [117],[205],[217],[292],[321],[337].

Папиллярная карцинома первого типа часто бывает двухсторонней и мультифокальной, но прогностически более благоприятна, чем светлоклеточный рак почки. Характеризуется комбинациями трисомий по 7, 17, 3q, 8, 12, 16 и 20 хромосомам, а также утратой Y хромосомы. Хромофобный рак имеет наиболее благоприятное течение с низким метастатическим потенциалом. Отмечают уменьшение количества хромосом в сочетании с гетерозиготностью по хромосомам 1, 2, 6, 10, 13, 17, 21, X и гаплоидным содержанием ДНК [54],[55],[261].

Рак собирательных протоков крайне редкая опухоль, отличающаяся очень агрессивным течением с высоким метастатическим потенциалом, требующая раннего максимально радикального хирургического лечения [154].

1.4.3.2 Степень дифференцировки РП.

Важным критерием прогноза является степень дифференцировки опухоли по Fuhrman. Предложенный им ядерный грейд эффективно прогнозировал метастазирование у больных раком почки стадии pT1N0M0, так среди 45 пациентов, с грейдом 1 ни у кого в течение 5 лет наблюдения после нефрэктомии метастатические очаги не выявлены, тогда как у 50% при грейде 3 и 4 отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания [139]. Однако, для светлоклеточного и папиллярного рака почки в 2012 году ISUP

внесло дополнения в привычную классификацию, они основаны на оценке качества визуализации ядрышек и их плеоморфизма в опухолевой клетке при световой микроскопии [308].

1й грейд – ядрышки не видны или незаметны и базофильны при увеличении кратном 400.

2й грейд – ядрышки эозинофильны и хорошо визуализируются при увеличении кратном 400

3й грейд – ядрышки хорошо видны при увеличении кратном 100

4й грейд – опухоль демонстрирует выраженный плеоморфизм или рабдоид и/или саркоматоидную трансформацию [124].

Целесообразность этого была продемонстрирована в анализе материалов 641 больного со светлоклеточным раком почки. Прогностическая роль градации по Fuhrman для безрецидивной выживаемости не была валидизирована, тогда как для почки современная классификация WHO (pT) и морфологическая ISUP были прогностически значимы в мультивариантном анализе [122]. У больных с хромофобным вариантом рака почки грейд ISUP не показал прогностическую ценность, как для безрецидивной, так и для скорректированной выживаемости. В большом мультицентровом исследовании посвященной этой форме рака почки достоверно значимыми оказались: пол пациента, клиническая и морфологическая T стадия и наличие саркоматоидной дифференцировки [332].

1.4.3.3 Перкутанная тонкоигольная биопсия опухоли почки.

Учитывая важность оценки морфологического материал с прогностической целью встает вопрос о целесообразности рутинной предоперационной тонкоигольной перкутанной биопсии под УЗИ или КТ

навигацией [42]. Однако опухолевая гетерогенность и малые размеры получаемого препарата являются причиной низкой информативности и прогностической значимости оценки биоптата [162]. В метаанализе результатов семи крупных исследований, посвященных предоперационной биопсии почки [221], продемонстрировали высокую чувствительность 99,7% (95% CI 81,5-100) и специфичность 98,2% (95% CI 83,3-99,8) при определении факта и морфологического типа злокачественного процесса. Однако доля совпадений степени дифференцировки опухоли по Fuhrman при перкутанной тонкоигольной биопсии и в послеоперационном материале была низкой и составила 66,7%, при распределении только на высоко и низко дифференцированные грейд опухоли, результаты также оставались низкими - 86,5% совпадений. Richard P.O. и соавт. 2015 продемонстрировали высокий уровень совпадений высоко/низко дифференцированных опухолей 93%, но в их исследование это было обусловлено преобладанием высоко дифференцированных образований. При анализе выявляемости низкодифференцированных опухолей чувствительность оказалась низкой 57% (95% CI 29,6-81,2) [274]. Схожие результаты продемонстрировал Millet I. и соавт. в 2012 году [238].

Учитывая вышеприведенные данные, перкутанная биопсия может выполняться с целью выявления факта наличия первичной злокачественной опухоли почки и может быть рекомендована только очень узкой группе больных: пациентам кому планируется тактика активного наблюдения или абляции опухолевого узла и у пациентов с подозрением на лимфому [42],[195],[221].

1.5. Сохранение функции оперируемой почки.

Основной функциональной задачей ХОЛ является максимальное сохранение суммарной СКФ [25]. Снижение ее уровня после операции до 45мл./мин./1,73м.², является достоверным фактором риска развития

терминальных стадий ХПН и как следствие перевода больного на гемодиализ [168]. В свою очередь, это прежде всего зависит от качества и количества сохраненной паренхимы почки, а также требует ограничения времени тепловой ишемии (ВТИ) и охлаждения органа при длительном вмешательстве [72],[333].

1.5.1 Роль ВТИ и объема сохраненной паренхимы для функции почки.

При образованиях почки менее 7 см. и нормальной функции почек, риск развития почечной недостаточности после хирургического лечения крайне низкий. По данным Lane В.Р. и соавт. (2008) в анализе 1169 открытых и лапароскопических резекций почки при опухолях меньше 7 см. острая почечная недостаточность (ОПН) развилась у 3,6% больных, из них у больных с нормальной функцией до операции частота составила 0,8%, при ХПН 3 стадии 6,2% и в случае 4 стадии 34%. Терминальная почечная недостаточность зафиксирована у 2,5%, соответственно по степени предоперационного нарушения функции 0,1%, 3,7% и 36% соответственно [197]. Он также продемонстрировал, что хирургически обусловленная ХПН имеет значительно меньший риск прогрессирования в сравнении с медикаментозной, в следствие сохранения неповрежденной части нефронов [200],[201].

Допустимое ВТИ остается дискуссионным и зависит от множества как исходных, так и интраоперационных параметров в связи с чем должно планироваться индивидуально для каждого пациента. В ранних исследованиях при морфологической оценке степени повреждения нефронов во ВТИ первые изменения в проксимальных канальцах выявлялись уже после 20 минут пережатия почечной артерии и быстро нарастали при ее сохранении более 30 минут, а после 60 минут фиксировались выраженные нарушения структуры нефронов. У больных с наличием заболеваний почек: хронический пиелонефрит или обструктивные нарушения допустимое ВТИ прогрессивно

снижалось. Полная потеря функции единственной почки при острой тепловой ишемии наступает при ее длительности более 2 часов [245]. Однако ряд опубликованных клинических наблюдений говорит о возможности восстановления функции почки при реваскуляризации и в более поздние периоды ишемии, даже более 24 часов [257],[304]. Восстановление функции почек наступает через несколько часов после ишемии 20 минут, через несколько дней при 30 минутах и несколько недель при 60 [253].

Охлаждение почки до 15-20 градусов Цельсия увеличивает безопасное время ишемии до 60-70 минут [226],[227].

Интермитирующее пережатие почечной артерии приводит к более выраженным поражениям нефронов в следствие длительно сохраняющегося сосудистого спазма [345].

1.5.2 Роль ВТИ у больных с единственной почкой.

Ишемия единственной почки может быть самой иллюстративной моделью ее влияния на функцию, однако ряд авторов утверждают, что в подобных ситуациях чувствительность к ишемии снижена, что может приводить к недооценке рисков при наличии двух почек. В исследование клиники Мейо из 537 пациентов с единственной почкой, перенесших открытую резекцию по поводу опухоли, у 85 больных почечная артерия не пережималась. У 174 пациентов резекция почки выполнена при тепловой ишемии и у 278 при холодовой. В группах с ишемией риск развития как ОПН, так и ХПН, а также перевода пациента на диализ был достоверно выше по сравнению с теми, у кого ишемия не создавалась. ВТИ более 20 минут и холодовой более 35 минут было ассоциировано с высоким уровнем ОПН ($p = 0.002$ и $p = 0.003$). При ВТИ более 20 минут чаще развивалась ХПН (41% и 19%; $p = 0.008$) и чаще требовался постоянный диализ (10% и 4%; $p = 0.145$) [301]. Три года спустя Thompson R.H., и соавт (2010) [316] на группе 362

больных подтвердил ранее полученные результаты и продемонстрировали безопасной уровень ВТИ до 25 минут. Однако в 2012 году он же показал, что не так важно время ишемии, как процент сохраненной почечной ткани. ВТИ ($p=0,021$), исходный уровень СКФ ($p<0,001$) и процент сохраненной паренхимы ($p=0,009$) были ассоциированы с развитием ОПН, но только два последних коррелировали с частотой терминальной ХПН ($p<0,001$). Достоверным пороговым уровнем ВТИ так же были 25 минут [317],[318].

Lane V.R., et al. 2011 при анализе результатов резекции у 660 больных раком единственной почки, из которых 300 операций выполнены при холодовой ишемии и 360 при тепловой продемонстрировали, что среднее время пережатия артерии почки было ниже среди последних (45 и 22 минуты, $p<0,001$), при этом различий в уровне снижения СКФ при оценке через 3 месяца не выявлено (21% и 22%, $p=0,7$). В мультивариантном анализе увеличение возраста, большие размеры опухолевого узла, низкий предоперационный уровень СКФ и длительность ВТИ были достоверными негативными факторами прогноза. Однако, при исключении из прогностической модели объема сохраненной паренхимы и уровня предоперационной СКФ, ВТИ теряло свое прогностическое значение [199].

1.5.3 Роль ВТИ у больных с нормальной функцией контролатеральной почки.

Таким образом, основным фактором сохранения функции почки при длительных сроках наблюдения после резекции является максимальное сохранение объема функционирующей паренхимы. Длительность интервалов ВТИ больше ассоциирована с вероятностью развития острых нарушений функции почки и в меньшей степени со снижением ее восстановления с течением времени. Обусловленные этим фактором функциональные изменения являются умеренными и не могут быть клинически значимыми у пациентов с нормальной контролатеральной почкой [314],[359].

Lane B.R., et al. 2010 опубликовали результаты резекции почки и РНЭ у больных РП сТ1 с исходным уровнем креатинина крови менее 140 мкмоль/л. при здоровой контралатеральной почке. При ВТИ менее 30 минут падение СКФ ниже 45мл./мин./1,73м.² встречалось реже чем при более длительной ишемии (11% и 19%), но еще более выраженные различия отмечены при сравнении с РНЭ (35%) [198].

Однако, более поздние исследования подтверждают вышеприведенный тезис. Так Lee H. и соавт. (2017) при анализе результатов резекции почки у 1816 больных с категорией сТ1, разделили оперативные вмешательства по продолжительности ВТИ более или менее 30 минут показав отсутствие влияния этого критерия на развитие ХПН с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73м², а также отсутствие различий по числу больных со снижением почечной функции более 25% [204].

Таким образом, длительность и тип ишемии имеет второстепенную роль в сохранении почечной функции, а основным является объем сохраненной функционирующей паренхимы [354]. И по мнению большинства исследователей время ишемии менее 30 минут не оказывает негативного влияния на функцию почек [188],[269],[316].

Открытый хирургический доступ при резекции почки позволял не превышать обозначенного лимита ВТИ или эффективно использовать холодовую ишемию. Освоение малоинвазивных вмешательств и расширение показаний к ХОЛ РП привело к продленной ишемии в связи с чем, были предложены различные варианты хирургической техники, приводящие к значимому сокращению времени и объема пережатия почечной артерии в плоть до полного отказа от этого приема [299]. Накопленный технический опыт в ряде случаев при резекции почки позволяет вообще не выделять сосуды синуса, не влияя на результаты, оцененные по критериям «трифекта».

1.6. Критерии «трифекта» для оценки результатов органосохраняющего лечения РП.

Критерии «трифекта» для оценки органосохраняющего лечения (отсутствие ПХК, сохранение не менее 90% функции почек и отсутствие осложнений оперативного вмешательства) рекомендуются большинством авторов [355]. А.Л. Hung с соавт. (2013) продемонстрировали результаты 12 летнего наблюдения за больными прошедшими ХОЛ по поводу почечноклеточного рака, в котором они оценивали наличие ПХК, нарушение почечной функции и осложнения. Высокий уровень «Трифекта» чаще наблюдался в более позднем оцениваемом периоде времени (45%, 44%, 62% и 68%, $p = 0.0002$), что свидетельствует о важности опыта хирурга и центра в выполнении этого вмешательства [170].

1.7. Технические приемы малоинвазивной резекции почки.

Технические приемы резекции почки малоинвазивным доступом можно разделить на две основные группы:

1. Резекции с ишемией почки,
2. Резекции без ишемии почки.

1.7.1 Резекции с ишемией почки.

Основной задачей этой группы приемов является соблюдение баланса между временем и объемом ишемии со снижением кровопотери при соблюдении принципов радикального удаления опухоли [44].

1.7.1.1 Раннее снятие сосудистого зажима с почечной артерии.

Раннее снятие сосудистого зажима с почечной артерии, еще до достижения полного гемостаза стало одним из первых и технически простых

приемов, позволивших снизить время ишемии при малоинвазивных вмешательствах [89],[142] и заложило фундамент безишемической резекции [143]. В 2007 году Baumert Н. и соавт. (2007) опубликовали результаты сравнения стандартной лапароскопической резекции в условиях тотальной тепловой ишемии с аналогичной группой больных РП, у которых производилось снятие зажима с почечной артерии до полного ушивания паренхимы. ВТИ было достоверно ниже при раннем восстановлении кровотока ($27,2 \pm 5$ мин. и $13,7 \pm 4$ мин. Соответственно; $p < 0,01$), по объему кровопотери и частоте интра- и послеоперационных осложнений различий в группах не было [89].

1.7.1.2 Создание зон локальной ишемии паренхимы почки.

Другим приемом, снижающим повреждающее действие ишемии, стало выключение из кровотока только того сегмента почки, который непосредственно подвергается хирургическому воздействию, что может быть выполнено за счет компрессии паренхимы специальными зажимами [56], или путем блокирования кровотока только в сегментарных почечных артериях [24],[28].

Это может достигаться за счет временного механического пережатия или постоянного клипирования или эмболизации сосудов второго или третьего порядка [228]. Ng С.К. и соавторы в 2012 году продемонстрировали результаты резекции почки при суперселективной диссекции почечных артерий с изолированным контролем сосудов опухоли в условиях управляемой гипотонии, как вариант резекции почки без ишемии (РПБ). Несмотря на то, что прогностически по R.E.N.A.L. (7.7 и 6.2; $p = 0.013$) оперативные вмешательства в этой группе имели более высокую вероятность развития осложнений, при аналитическом сравнении с группой тотальной тепловой ишемии различий выявлено не было. При 100% негативном хирургическом крае в обеих группах, объем кровопотери составил 200/100 мл.,

периоперационные осложнения 18/23%, уровень сывороточного креатинина 1,2/1,3 мг./дл. [250].

Desai M.M. и соавт. в 2014 году продемонстрировали преимущества техники суперселективного контроля сосудов почки по сравнению с тотальной тепловой ишемией по уровню острого снижения СКФ (0% и 11%, $p=0.01$), а также и в поздние сроки наблюдения (11% и 17%, $p=0.03$). Не смотря на то, что опухоли в группе полной ишемии имели большие размеры (3.4 и 2.6см., $p=0.004$) и были морфометрически сложнее (P.A.D.U.A. 10 и 8, $p=0.009$) при анализе компьютерных томограмм объем сохраненной паренхимы был выше в группе локальной ишемии (95% и 90%, $p=0.07$), что и нашло подтверждение в более высоком уровне сохраненной почечной функции [128].

В системном обзоре и метаанализе PRISMA опубликованном в 2018 году, включившем 14 исследований посвященных локальной ишемии при резекции почки, объединившем результаты лечения 2824 больных РП подтверждено, что данная техника сопряжена с более длительным временем операции ($p=0,04$) и большим объемом кровопотери ($p=0,0002$), но с достоверно меньшим снижением уровня гломерулярной фильтрации ($p=0,002$) в сравнении с резекцией в условиях тотальной тепловой ишемии [359].

Благодаря развитию современной диагностической аппаратуры, данная техника резекции почки получила средства предоперационной визуализации сосудов почки и их интраоперационного контроля в реальном времени.

Предоперационные данные о строении почек, верхних мочевых путей, почечных сосудов и их взаимоотношения с опухолью принципиально важны при планировании ХОЛ. Они позволяют учесть индивидуальные особенности анатомии и морфометрические характеристик, а также возможные аномалии развития [21]. Современное программное обеспечение КТ позволяет не только получить высококачественные изображения в разных фазах

контрастирования, но и осуществить полноценное предоперационное 3-D моделирование анатомии почки с опухолью [8].

Представленные технологии позволяют предоперационно определять ветви артерий для суперселективного клипирования [350],[211]. Однако, точность предоперационного построения почечных сосудов может достигать 97,6%, а ветвей, отходящих к опухоли только 85,6%, что не позволяет однозначно судить о суперселективном выделении сосудов для клипирования до операции [234]. Эти недостатки могут быть преодолены путем интраоперационной навигации методом флюоресценции.

В 2013 году Vorofsky M.S. и соавторы. Доложили о применении флюоресценции для суперселективной диссекции сосудов. При пережатии сегментарной артерии зона локальной ишемии не флюорисцировала в отличие от части почки с сохраненной перфузией крови. Это позволило объективно интраоперационно оценивать значение конкретного сосуда в развитии достаточной зоны ишемии, что клинически реализовалось в снижении уровня потери гломерулярной фильтрации в сравнении с тотальной ишемией (-1.8% vs -14.9%, $P = 0.03$) [100].

При сравнении техники флюоресценции с ранним снятием зажима с почечной артерии Lanchon C. и соавт. (2018) продемонстрировали улучшение сохранения суммарной функции почек (-2% и 16% $p=0.001$) при наблюдении 6 месяцев и снижение частоты ХПН 3 и 4 стадии ($p=0,003$) [196].

Сегодня, дальнейшее развитие эффекта флюоресценции позволяет интраоперационно выполнять ангиограмму, определяя достаточную зону локальной ишемии, для резекции почки [96],[232].

Применение предварительной эндоваскулярной эмболизации сегментарных артерий, позволяет достичь прицельной ишемии зоны опухоли с минимальным вовлечением здоровой паренхимы [9],[291],[353].

Использование биполярной электрокоагуляции, радиочастотной или микроволновой абляции для создания зоны некроза паренхимы вокруг опухоли позволяет создать локальную ишемию и выполнить резекцию в пределах деваскуляризированной ткани почки [3],[137],[138],[254].

1.7.2 Резекция почки без ишемии.

Новую технику и первые результаты РПБ лапароскопическим и роботизированным доступом Gill I.S. и соавторы опубликовали в 2011, продемонстрировав 15 малоинвазивных хирургических вмешательств без пережатия почечной артерии в условиях управляемой гипотонии. Уровень кровопотери не превысил 400 мл. (150 мл.(20-400 мл.)), ни одного послеоперационного кровотечения не было зафиксировано и ни один больной не нуждался в гемотрансфузии. Уровень периоперационных осложнений был низким и не отмечено повышения уровня креатинина сыворотки крови [143]. Уже через год автор представил серию из 58 прооперированных больных раком почки с техникой нулевой ишемии. Средний уровень кровопотери вырос не значительно (206 мл), однако, интраоперационная гемотрансфузия потребовалась 21% больных. У всех пациентов был негативный хирургический край и отсутствовали признаки снижения почечной функции [144]. Подобная «дикая» техника безишемической резекции всегда сопряжена с высоким риском кровопотери, требующей гемотрансфузии, но при этом обеспечивая хорошие онкологические результаты, низкое число осложнений и минимальное влияние на выделительную функцию почек. Поэтому, в дальнейших работах Gill I.S. и соавторы. (2012) с целью преодоления риска кровотечения рассматривали развитие резекции без ишемии как суперселективное клипирование ветвей почечной артерии кровоснабжающих опухоль [144].

1.8. Хирургический доступ для резекции почки.

Выбор хирургического доступа обусловлен предпочтениями хирурга и конечно техническими возможностями медицинского центра, а результаты напрямую зависят от опыта врача и хирургической бригады, поскольку сам по себе доступ является только инструментом в руках оператора. Поэтому, достоверных различий «трифекта» в зависимости от доступа в абсолютном числе исследований не выявлено. Выполняя резекцию почки открыто, лапароскопически или роботизировано врач должен использовать все возможные технические приемы и всю широту технического обеспечения для достижения полноценных результатов [20].

1.8.1 Открытый, лапароскопический и роботизированный доступы к почке для ее резекции.

Gong E. и соавт. (2008) считает, что лапароскопический доступ в среднем увеличивает время операции на 32 мин. [146], а Gill I. и соавт. (2007) утверждают, что эндоскопический доступ сокращает длительность резекции почки в среднем на 55-65 мин. Они также утверждают, что при лапароскопической резекции почки по поводу опухолей <7 см в диаметре увеличивается частота осложнений по сравнению с открытыми операциями. В их серии прооперированных больных чаще встречались послеоперационные кровотечения (4,2% и 1,6% $p < 0,001$) [141], а у Gong E. и соавт. (2008) послеоперационные осложнения чаще сопровождали открытые резекции (39% и 22% $p = 0,003$) [146]. При разных хирургических доступах для резекции почки Marszalek M. (2009) не продемонстрировал достоверных различий в частоте осложнений (14% и 19% $p > 0,05$) [223]. Отсутствие различий по основным критериям оценки лапароскопической и открытой резекции почки показали Becker A. и соавт. (2015), их группы прооперированных больных РП не отличались по частоте периоперационных осложнений (16.1% и 14.6 %, $p = 0.8$). Однако число тяжелых осложнений было достоверно ниже при ЛРП (2.4

vs. 10.4 %, $p = 0.025$), а также был короче период стационарной реабилитации ($p = 0.035$) [91].

При сравнении резекции почки открытым и роботизированным доступом у больных с наличием ХПН (СКФ до операции менее 49 мл./мин./1.73 м.²). Takagi T. и соавт. (2017) показали более короткое ВТИ при роботизированной операции 21 мин., а при открытой более продолжительное время холодовой ишемии 35 минут. Различий в послеоперационной СКФ не зафиксировано (92% vs 91%, $p = 0.9348$), также отсутствовали различия по частоте позитивного хирургического края (ПХК) и периоперационных осложнений. Роботизированная резекция почки также отличалась меньшим объемом кровопотери (104 и 185 мл., $p = 0.0025$) [310] и более коротким послеоперационным периодом [58],[61].

Конечно, эти различия можно объяснить кривой обучения, а не проблемой метода. Однако большинство авторов сходится на том, что роботизированный доступ имеет ряд преимуществ над лапароскопическим и открытым. Роботизированная хирургия позволяет осуществлять более точные хирургические движения и демонстрирует относительно короткую кривую обучения по сравнению с лапароскопическим подходом [33],[262],[267],[349].

В популяционном исследовании посвященном ХОЛ РП объединившем 4275 больных Великобритании, при сравнении всех трех доступов продемонстрированы эквивалентные результаты лапароскопических и роботизированных операций, открытые же имели более высокую частоту осложнений при наблюдении 90 дней ($n=68$ и $n=3$, $p=0.014$) и послеоперационных инфекций ($n=151$ и $n=11$, $p=0.045$). В результате, стоимость как 90 дневного лечения (среднее £317.21 и £129.29, $p=0.002$) при роботизированном доступе так и 1 годичного (среднее £2998.55 и £2089.37, $p=0.024$) была ниже в сравнении с открытой операцией [107].

Сравнительный метаанализ лапароскопического и роботизированного доступов для резекции почки по поводу опухоли продемонстрировал некоторые преимущества последнего. В анализ было включено 25

исследований, объединивших 4919 пациентов. При больших размерах опухоли (WMD 0.17 см., $p=0.001$) и более высоких морфометрических показателях (WMD 0.59, $p=0.002$) в группе роботизированных операций было достигнуто меньшее число как легких (Clavien 1 -2) (RR 0.84, $p=0.007$) так и тяжелых (Clavien 3 -4) (RR 0.71, $p=0.023$) осложнений, реже встречались ПХК (RR 0.53, $p < 0.001$), короче ВТИ 4.3 мин. ($p < 0.001$) [207].

Интересно, какой доступ сегодня выбирают специалисты при операциях на почке. Mohapatra A. и соавт (2017) провели интервьюирование 129 членов американской ассоциации эндоурологов и сопоставили изменение их мнения в течение 5 лет в отношении хирургического доступа. Значительно увеличился выбор в пользу роботизированной техники как для резекции почки, так и для РНЭ, открытая и лапароскопическая техники имеют достоверное снижение интереса среди специалистов [242]. Понятно, что лапароскопия в США никогда не была популярна, в связи с широким обеспечением роботами. Наличие в медицинском центре последнего делает выбор без альтернативным, так как чтобы это дорогостоящее оборудование окупалось оно должно быть максимально востребовано, а остальное дело опыта. В выше приведенной работе основное число специалистов, изменивших свое мнение, были из центров, где 5 лет назад робота еще не было. Возможно, именно так грамотная бизнес-модель меняет предпочтения и стандарты, в то время как для объективного доказательства преимуществ все еще необходимы крупные рандомизированные исследования с хорошим дизайном [27],[33].

1.8.2 Открытые малоинвазивные межмышечные доступы для РП.

Люмботомические и лапаротомические доступы к почке чрезвычайно травматичны и почти у половины прооперированных больных (48,9%) осложняются миофасциальными дефектами, которые являются причиной формирования истинных послеоперационных грыж 35,3% и/или невропатической мышечной атрофии поясничной области у 13,6%. [4],[11].

Малоинвазивные доступы лишены этих осложнений, а также имеют значительно лучший косметический эффект. Для преодоления этих осложнений в 1960 году советский уролог, профессор И.П. Погорелко предложил четыре межмышечных доступа к почке: заднемедиальный, заднелатеральный, задний косо-поперечный и передний межмышечный [62]. Предложенные люмботомические доступы разрабатывались исключительно для удаления камней из почечной лоханки и верхней трети мочеточника и своей проекцией направлены на достижение именно этих анатомических структур, поэтому, они далеко не всегда удобны для резекции почки по поводу опухоли, которая может находиться в любой части органа.

Сегодня рядом авторов предложено несколько открытых мини-межмышечных доступов к почке, обеспечивающих хороший доступ ко всем ее отделам и сосудистой ножке. При определенных условиях они могут быть эффективной альтернативой лапароскопическим или роботизированным операциям, так как сопровождаются минимальной травмой. Эти доступы не нарушают структуру мышечных волокон и целостность их нервов, позволяют добиться хороших косметических результатов, обеспечивают минимальную кровопотерю и раннюю реабилитацию пациента в стационаре (в среднем 2,6 дней), при сопоставимом времени операции и тепловой ишемии и частоте ПХК [282],[339]. Доступы могут использоваться и при опухолях с высоким баллом по морфометрическим шкалам [129].

1.9. Программа ранней реабилитации при ХОЛ РП.

Конечно, неоспоримым преимуществом малоинвазивных методов является ранняя реабилитация больных. Однако надо понимать, что мини-люмботомия, лапароскопия или роботизированная операция это всего лишь один компонент целой программы раннего восстановления пациентов (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS), или fast track, которая и обеспечивает уменьшение длительности госпитализации, частоты

осложнений, а также экономическую эффективность [182]. Наиболее серьезная доказательная база этого имеется в колоректальной хирургии, с которой берет начало клиническое применение ряда основных элементов ERAS [148],[151]. Некоторые положения протоколов, такие как сбалансированное потребление жидкости, ранее пероральное питание, ранняя мобилизация, отмечены как имеющие наибольшую важность [206]. При их реализации после открытых резекций толстой кишки происходит сокращение сроков госпитализации до 2–3 дней [88]. В среднем, при применении протокола ERAS койко-день сокращается в два раза [185]. Кроме того, минимально-инвазивные технологии способствуют раннему послеоперационному восстановлению и меньшей частоте осложнений [20],[58],[364].

Однако, на сегодняшний день принципы раннего восстановления при применении малоинвазивных доступов особенно в онкоурологии мало исследованы. В тоже время согласно результатам недавнего анализа, проведенного в колоректальной хирургии, дополнение таких вмешательств элементами протокола ERAS благоприятно влияет на послеоперационный период [132],[301].

1.10. Заключение.

Резекция почки стала стандартом лечения при локализованных опухолевых процессах. Сегодня понятно, что онкологический исход болезни мало зависит от объема выполненной операции, определяющим является индивидуальная молекулярная природа опухолевого заболевания. Стремление сохранить максимальный объем функционирующей паренхимы является основным критерием, определяющим объем хирургического вмешательства и технику его исполнения, надо признать, что этот тезис в любой клинической ситуации будет не в ущерб онкологическим результатам [324]. Только широта мануальных возможностей хирурга, отражающая его опыт и талант, а также

возможности технического оснащения определяют показания к органосохраняющему лечению при опухоли почки. В настоящее время мы выполняем резекции при Renal score 12pts лапароскопически, без ишемии, без наложения привычного шва на ложе и без дренирования, даже подумать об этом пару лет назад было страшно, а сегодня это наша повседневная практика. Конечно, органосохраняющее оперативное вмешательство по сравнению с нефрэктомией особенно при больших размерах образований почки гораздо чаще сопровождается развитием типичных осложнений (кровотечение, формирование мочевого затека), которые в большинстве случаев при правильном ведении больных могут быть разрешены без потери органа. Расширяя показания к органосохраняющему лечению этой патологии, необходимо представлять технические решения всех этапов проводимого вмешательства: каким доступом, малоинвазивно или открыто, с ишемией или без, каким инструментом проводить иссечение, какой метод гемостаза и герметизации паренхимы и чашечно-лоханочного комплекса. Используемые приемы должны быть удобны, максимально технически просты, легко воспроизводимы и надежны в достижении хороших функциональных и онкологических результатов.

ГЛАВА 2 Анализ заболеваемости и смертности от РП в России и Санкт-Петербурге.

2.1. Анализ заболеваемости РП в России и Санкт-Петербурге.

В 2014 г. в России было выявлено 22234 новых случаев РП, женщины составили 45,3%, мужчины – 54,7%. В структуре онкологической заболеваемости женщин это составило 3,3%, что соответствует 12 месту по частоте встречаемости, у мужчин 4,7% и 9 место соответственно. [39]

"Грубый" показатель заболеваемости РП на 100 000 мужского населения в 2014 г. составил 17,96. За период 2004-2014 гг. данный показатель вырос на 38,3%. Стандартизованный показатель заболеваемости РП на 100 000 мужского населения России составил 13,13. Данный показатель за 10-летний период вырос на 24,3% (таб. 2.1). [39]

"Грубый" показатель заболеваемости РП женского населения России в 2014г. составил 12,85 на 100 000, прирост за период 2004-2014 гг. - 47,5%. За то же время стандартизованный показатель заболеваемости женского населения России, составивший 7,37 на 100 000, вырос за 10-летний период на 35,18% (таб. 2.1). [39]

Начиная с 1930 года отмечается стойкое увеличение заболеваемости в мире во всех возрастных группах, высокие темпы прироста сохранялись до 1980 года, заболеваемость РП за этот период выросла с 0,7 до 4,2 на 100 000 женского населения и с 1,6 до 9,6 мужского [229]. После 1980 года отмечается снижение темпов прироста, что обусловлено полной реализацией современных возможностей ранней диагностики РП в большинстве развитых стран, в связи с чем прирост заболеваемости уже не зависит от увеличения числа выявляемых ранних и индолентных форм заболевания, в основном он происходит за счет увеличения продолжительности жизни и за счет реализации факторов риска развития этого заболевания.

Сохраняется стойкая тенденция роста уровня заболеваемости РП и в

России. За период с 2000 по 2010 годы уровень прироста заболеваемости РП в абсолютных цифрах составил 31,4%, со средним годовым значением 2,7%. (рис. 2.1). [39] Объективный рост заболеваемости подтверждается уровнем прироста в “грубых” и стандартизированных показателях, при этом заболеваемость РП женщин ниже, чем мужчин, но по уровню прироста за последние 10 лет они опережают последних (таб. 2.1). [36] Это может быть связано с одной стороны с более широким распространением факторов риска развития этого заболевания среди женщин (курение, избыточная масса тела), а с другой более выраженным увеличением их продолжительности жизни за последние 20-30 лет. По уровню прироста заболеваемости РП у мужчин уступает только раку предстательной железы, который в “грубых” показателях составил 143,9% за десятилетний период с 2004 по 2014 г. [39].

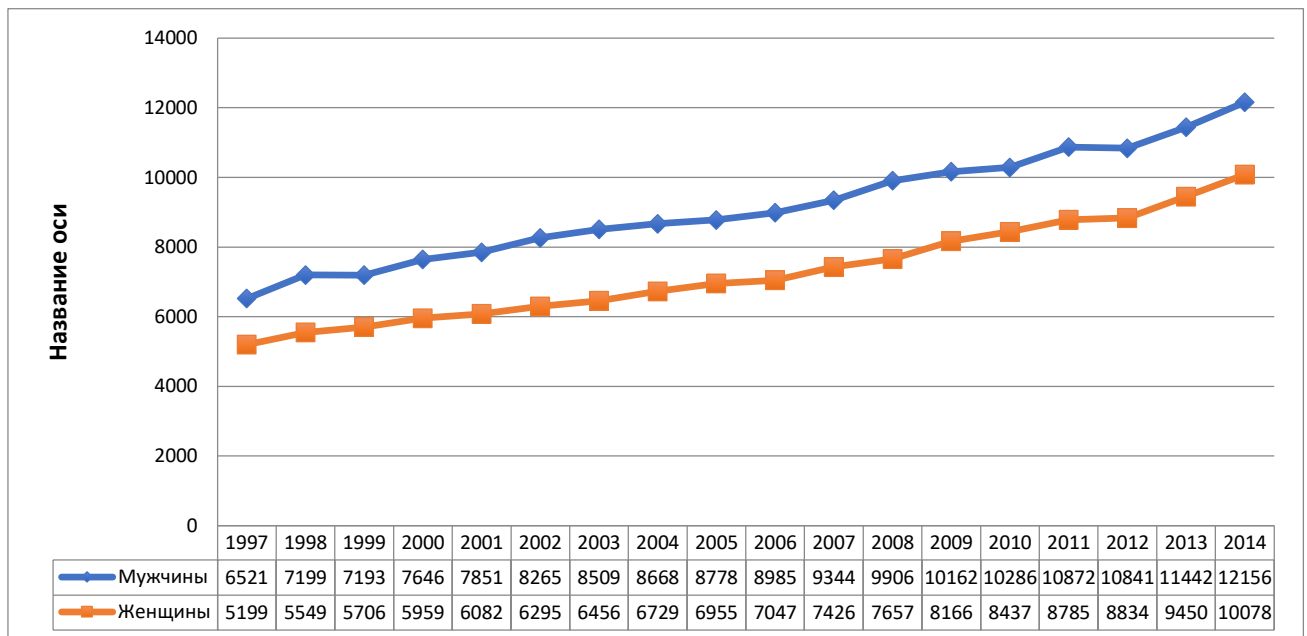


Рисунок 2.1 Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РП в России в 1997-2014 гг. [39].

Таблица 2.1 Динамика заболеваемости РП в «грубых» и стандартизированных показателях за 2004-2014 гг.. [36].

	Среднегодовой темп прироста. %	Прирост за 10 лет (2002-2012 г.) %
Оба пола		
«грубые» показатели на 100 000 населения)	3,43	42,29
стандартизированные показатели на 100 000 населения	2,53	29,39
мужчины		
«грубые» показатели на 100 000 населения)	3,16	38,30
стандартизированные показатели на 100 000 населения	2,14	24,28
женщины		
«грубые» показатели на 100 000 населения)	3,77	47,51
стандартизированные показатели на 100 000 населения	2,95	35,18

В Санкт-Петербурге заболеваемость РП в 2012 году в абсолютных цифрах составила 741 больной обоим полам, из них женщины – 47,5% (352), мужчины – 52,5% (389). В структуре онкологической заболеваемости населения СПб РП (оба пола) - занимает 11 место, составляя 3,8%, у мужчин 8 место – 4,9%, среди женщин 13 место – 3%. «Грубый» показатель заболеваемости РП мужчин СПб

(на 100 000) составил 17,4, стандартизированный 11,8. Среди женщин эти показатели составили 12,9 и 6,1 [52],[53].

Так же как по России в целом заболеваемость РП в СПб растет, однако темпы прироста за последние 10 лет несколько ниже. Основной скачек произошел в период с 1990 по 2000 год, когда прирост составил 36,2%, а в период 2000-2012 г. - 7,4% в абсолютных цифрах, по России прирост заболеваемости за этот же период составил 41% (рис. 2.2) [36],[38]. Эта тенденция находит подтверждение и в статистических показателях на 100 000 населения СПб и России. Наблюдаемые различия, можно объяснить более ранним внедрением в клиническую практику ультразвуковой диагностики в крупных городах России, что позволило выявлять большее число индолентных форм РП. Всплеск заболеваемости в США произошел еще раньше и с 80 годов прошлого столетия прирост значительно замедлился и за десятилетие не превышает 2-3%, при этом опухоли менее 4 см (T1a) выявляются в 40% случаев [39]. Таким образом в России следует ожидать продолжение быстрого прироста заболеваемости РП за счет ряда регионов, где только начинается активное внедрение малоинвазивных методов диагностики этого заболевания, а также увеличение доли ранних форм, что делает чрезвычайно актуальным совершенствование органосохраняющего лечения этого заболевания [166].

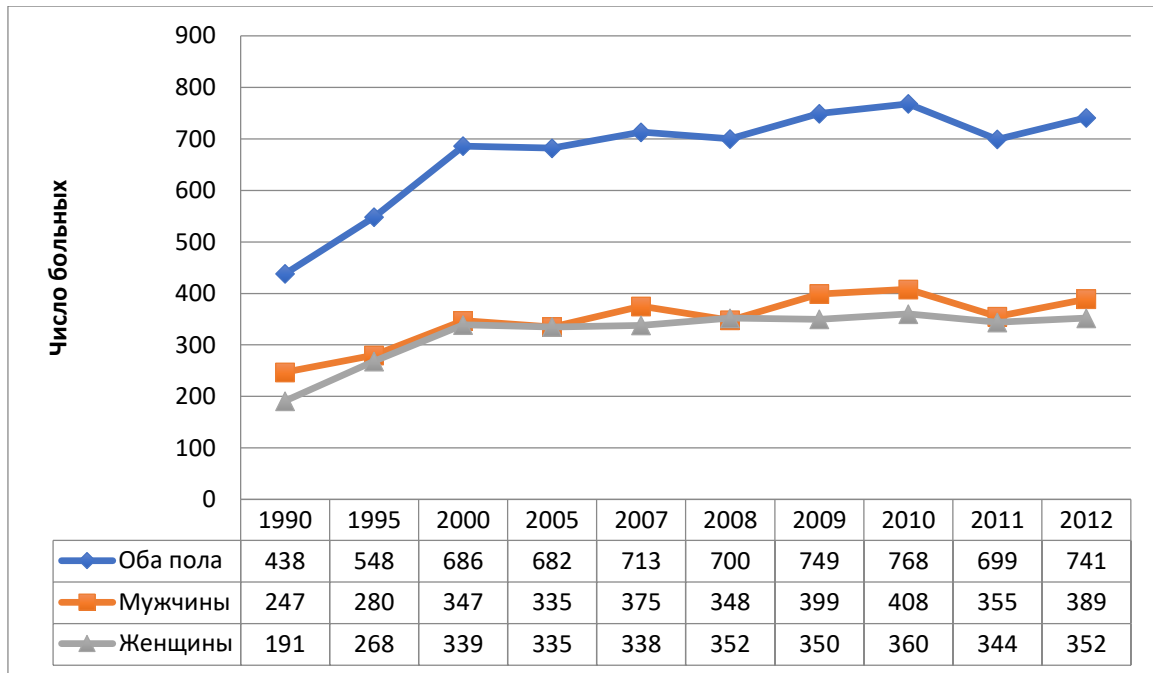


Рисунок 2.2 Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов РП в Санкт Петербурге в 1990-2012 гг. [52],[53].

Отчетливо проявляются различия в возрастной структуре заболеваемости мужского и женского населения России, женщины с впервые выявленным РП в средних значениях возраста на 2,5 года старше мужчин. Разница в возрасте среди умерших больных еще более выраженная и в средних значениях возраст умерших женщин на 5,5 лет больше, чем мужчин. (рис. 2.3) [39].

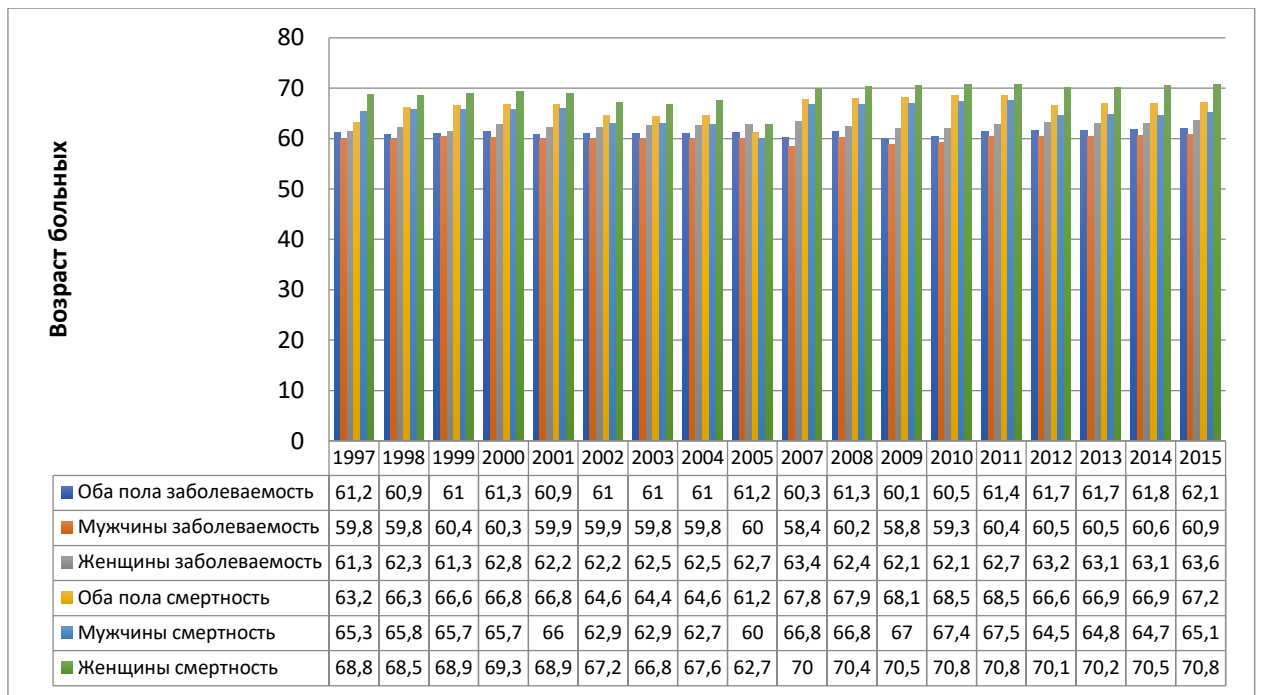


Рисунок 2.3 Средний возраст больных РП с впервые в жизни установленным диагнозом и умерших по этой причине в России 1997-2015 [37,38,39].

Максимальный уровень заболеваемости, как в абсолютных цифрах, так и “грубый” статистический показатель на 100 000 населения, отмечается в возрастной группе 60-79 лет, среди этих же пациентов фиксируется выраженный стабильный прирост заболеваемости на протяжении последних 25 лет. В 2013 году в России среди пациентов 60-79 лет впервые выявлено 10067 случаев РП (50,7% от общего числа больных РП) или 179,3 на 100 000 населения (рис. 2.4). Доля возрастных групп 20-39 и 40-59 и старше 80 лет составила 3,1% (713), 38,3% (8024) и 6,0% (1260) соответственно [36],[37],[38],[39],[60].

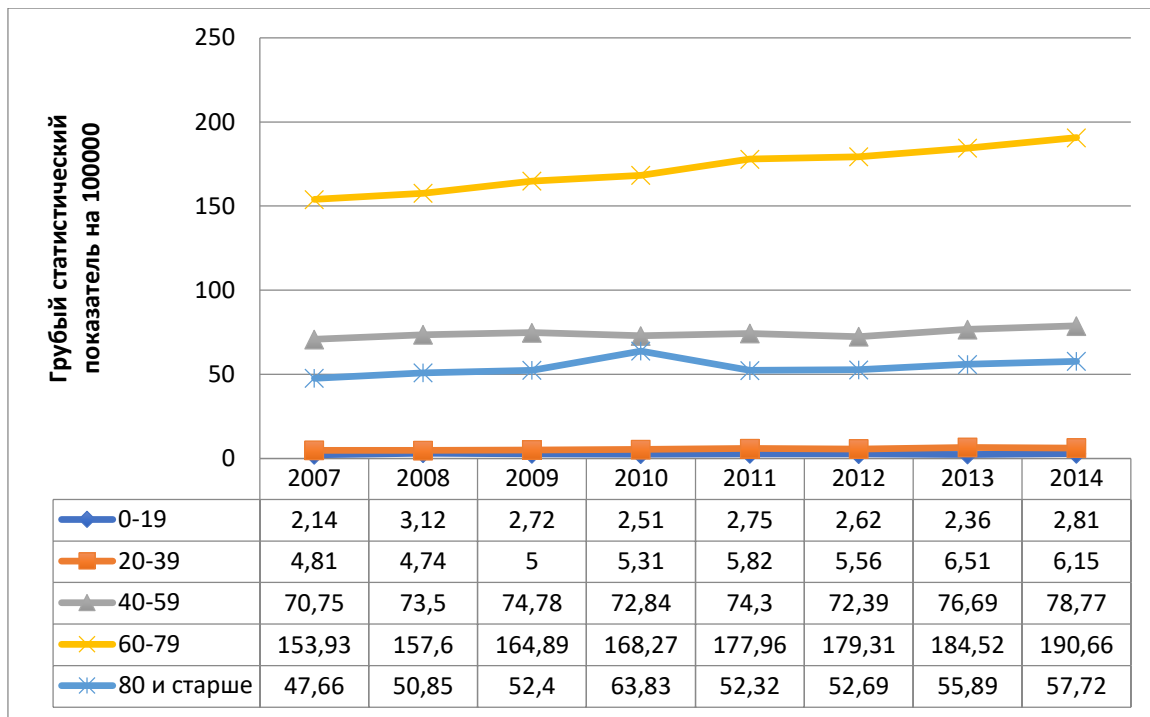


Рисунок 2.4 Заболеваемость разных возрастных групп больных РП оба пола грубый статистический показатель на 100 000 населения России 2007-2012 [39],[60].

Рост числа больных раком почки за 5 лет (2007-2012 г.) наиболее выражен среди лиц пожилого возраста 60-79 лет, прирост составил в абсолютных значениях 20,9% и по “грубому” статистическому показателю 14,7%, что вероятно обусловлено увеличением продолжительности жизни населения, все больше людей доживает до онкологического заболевания в том числе до РП. Надо отметить, что при низком уровне заболеваемости в возрасте 20-39 лет уровень прироста был также высоким 19,1% и 13,4%. Это может быть обусловлено более активным ранним выявлением РП при УЗИ. Промежуточная возрастная группа 40-59 лет не демонстрирует такого роста заболеваемости 4,7% и 2,3%. Возможно ранние формы РП за счет активного применения не инвазивных методик диагностики выявляются в более молодой группе, новые опухоли возникают к более позднему возрастному периоду и их число во многом зависит от увеличения продолжительности жизни в популяции. Эта тенденция подтверждается уровнем прироста заболеваемости

в относительных показателях мирового стандарта возрастного распределения на 100000 населения. Больные возрастной категории 40-59 лет в период до 2003 года имели более высокую заболеваемость РП со снижением уровня прироста в последующие годы, тогда как у молодых больных 20-39 лет отмечается обратная тенденция (таб. 2.2). У пациентов старшей возрастной группы уровень прироста не менялся.

Таблица 2.2 Динамика прироста/убыли заболеваемости РП, Россия, 1993-2013 гг. (на 100000 населения оба пола, мировой стандарт возрастного распределения) [60].

Возраст (лет)	1999-2013 (%)	2003-2013 (%)	2008-2013 (%)
20-29	38,1	63,9	-
30-39	57,9	46,5	-
40-49	47,0	18,1	-
50-59	88,9	11,2	-
60-69	124,7	62,7	22,4
70-79	70	22,3	6,7
80 и старше	172,8	23,3	-

Структура возраст-ассоциированной заболеваемости РП в Санкт-Петербурге имеет сходное распределение по возрастным группам с максимальным ее уровнем и приростом у пациентов 60-79 лет. (рис. 2.5) [52],[53].

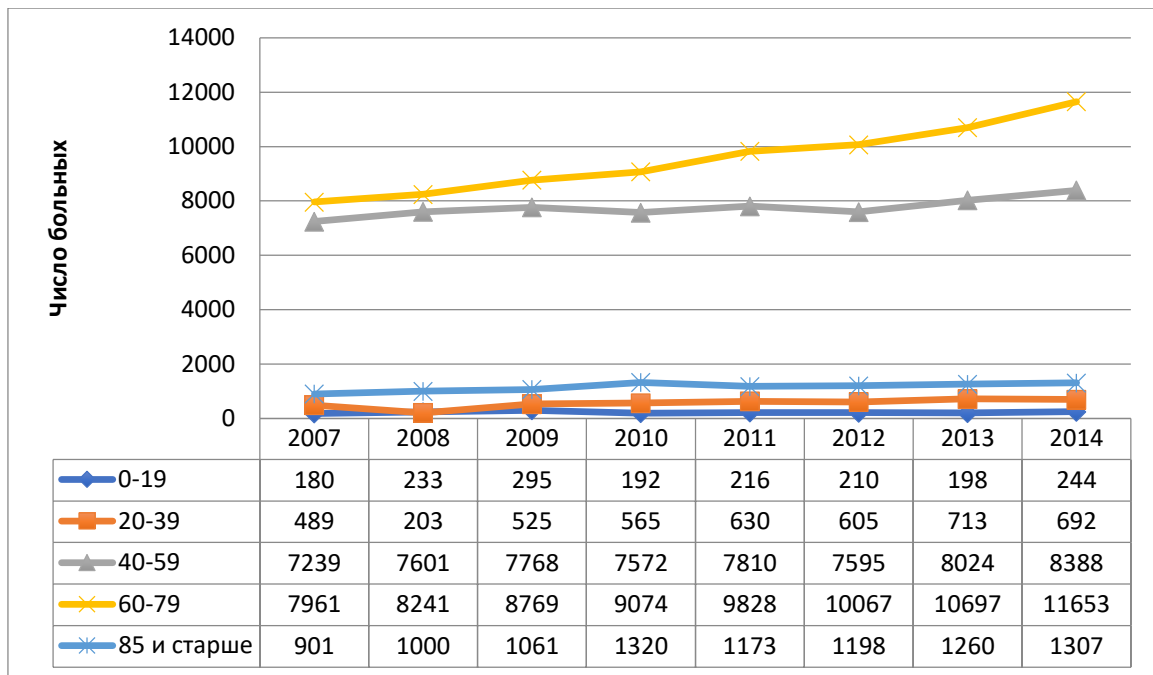


Рисунок 2.5 Заболеваемость разных возрастных групп больных РП оба пола в абс

солютных цифрах Санкт-Петербург 2007-2012 гг. [52],[53].

К сожалению, провести анализ заболеваемости РП в России по стадиям возможно только за последние 3-4 года. В доступной отчетной документации до 2011 года данная локализация по стадийно не учитывалась. Распределение больных почечноклеточным раком по стадиям заболевания в США в 2013 году составило: I-II стадии 62%, III стадия – 17% и IV – 17%, оставшиеся 4% приходится на больных, у которых стадия не указывалась. Эти данные подтверждают абсолютное преобладание локализованных форм заболевания [52].

В России ЛРП в 2013 году выявлен у 56,6%, с признаками местного распространения у 19,5% и у 21,5% процентов определялись отдаленные метастазы на момент постановки диагноза, 2,4% оставались без выставленной стадии заболевания (таб. 2.3). В Санкт-Петербурге эти показатели составили 63,4%, 19%, 11,2%, 6,4%. (таб. 2.4).

Таблица 2.3 Заболеваемость РП населения России по стадиям в 2011-2013 году (%) [36],[39].

Год/Стадия	I	II	III	IV	Без стадии
2011	31,9	22,3	21,2	21,7	2,9
2012	34,6	21,2	20,1	21,5	2,6
2013	36,3	20,3	19,5	21,5	2,4

Таблица 2.4 Заболеваемость РП населения Санкт Петербурга по стадиям в 2011-2013 году (%) [52].

Год/Стадия	I	II	III	IV	Без стадии
2011	34,8	26,1	19,2	14,9	5
2012	36,8	25,6	20,1	12,3	5,2
2013	39,7	23,7	19,1	11,2	6,3

При анализе динамики распределения больных РП по стадиям в Санкт-Петербурге с 1994 по 2013 гг. отмечается убедительная миграция стадий в пользу локализованных форм как по процентному соотношению, так и в абсолютных цифрах. (рис. 2.3 и 2.4) Мы наблюдаем не только увеличение числа ранних форм за счет роста заболеваемости, но и одновременное снижение частоты распространенных случаев заболевания. Прирост локализованных стадий РП (I/II) составил за рассматриваемый период 67,3%, а уменьшение числа распространенных заболеваний 27,6%. Это подтверждает, что активное выявление этого заболевания существенно увеличивает число впервые выявленных локализованных форм, в основном за счет индолентных заболеваний и в меньшей степени за счет снижения числа местнораспространенных и метастатических процессов, позволяя большому числу больных вовремя получить радикальное и в том числе ХОЛ.

С другой стороны, активное выявление образований малых размеров возможно приводит и к гипердиагностике РП, как и в случае РПЖ. Это требует

взвешенного отношения к выбору лечебной тактике при опухолях менее 4 см, далеко не все из них, особенно у лиц пожилого возраста нужно лечить. Однако большинство популяционных исследований посвященных тактике ведения пожилых людей с объемными образованиями почек менее 3 см. демонстрируют более высокую опухоль специфическую выживаемость при хирургической тактике лечения по сравнению с наблюдением. До 1,5% всех аутопсий диагностируют индолентный РП [333]. Кроме того, среди опухолей диаметром до 1 см почти половина может быть представлена доброкачественными образованиями [19],[181].

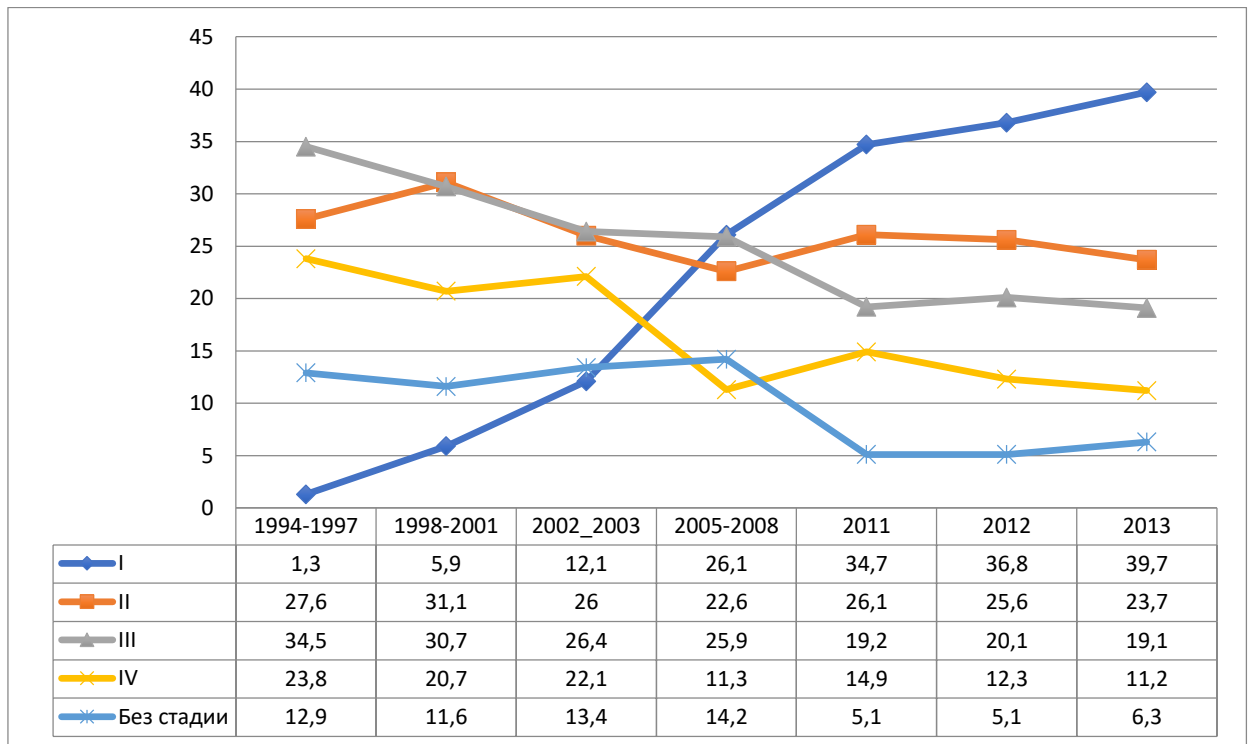


Рисунок 2.6 Динамика изменений структуры заболеваемости РП в зависимости от стадии заболевания в Санкт Петербурге 1994-2013 гг. В относительных значениях (%) Оба пола [52],[53].

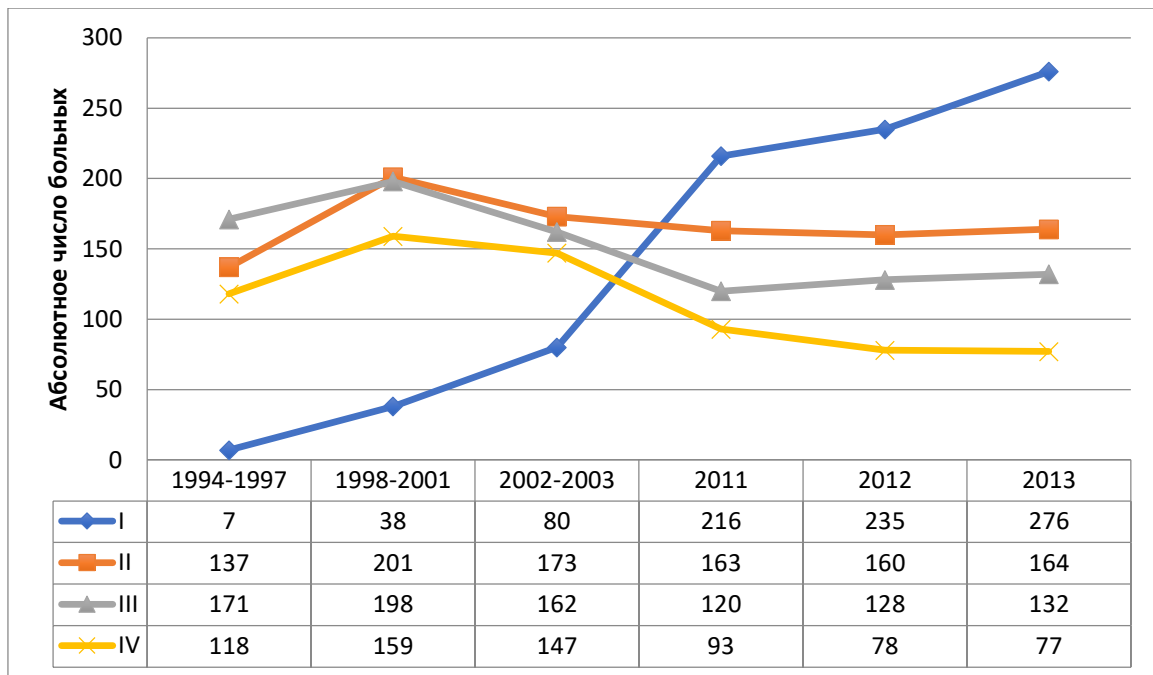


Рисунок 2.7 Динамика изменений структуры заболеваемости РП в зависимости от стадии заболевания в Санкт Петербурге 1994-2013 гг. В абсолютных значениях. Оба пола [52],[53].

2.2. Анализ смертности от РП в России и Санкт-Петербурге.

Таже структура возрастных особенностей характерна и для оценки смертности больных почечноклеточным раком. За 2013 год в России среди обоих полов в возрастной группе 60-79 лет от РП умерло 7614 больных, что составило 87,7% всех умерших от этого заболевания. Абсолютное число умерших в возрасте старше 80 лет значительно меньше 1215 больных, что составляет 14,4%. Однако, в относительных значениях мирового стандарта возрастного распределения на 100000 населения уровень смертности больных РП в 2013 году в последней категории был самым высоким 27,6 на 100000, в рамках 70-79 лет 24,5, 60-69 лет 18,74 и 50-59/8,47, далее с выраженным убыванием [39]. Второй важной характеристикой старшей возрастной группы является то, что если в группах до 80 лет мы наблюдаем снижение показателей смертности, то пациенты старше 80 демонстрируют стойкий высокий уровень прироста смертности больных почечноклеточным раком как в абсолютных, так и в относительных значениях. (таб. 2.5 и 2.6)

Мировой стандарт возрастного распределения на 100000 населения у лиц обоих полов демонстрирует высокий уровень убыли смертности в группе среднего возраста (40-49 лет). Так мировой стандарт возрастного распределения на 100 000 населения за период 1999-2013 годов продемонстрировал снижение смертности на 25,8%, (2003-2013/ на 31,3% и 2008-2013/ на 27,3. У этих же пациентов отмечался наиболее низкий уровень прироста заболеваемости, что может быть обусловлено более активным выявлением образований почки в молодой когорте (20-29 лет), при высоком значении прироста заболеваемости уровень смертности практически не меняется. Таким образом, активное раннее выявление опухолей почки в молодом возрасте приводит к снижению смертности в средней возрастной группе, что делает целесообразным рекомендовать регулярные УЗИ брюшной полости начиная с 20 летнего возраста и раннее органосохраняющее лечение. Надо отметить, что в более старшей возрастной группе (60 и старше) отмечается вторая волна прироста заболеваемости и сохраняется прирост смертности с максимальными значениями после 80 лет. Возможно, в первые 40 лет жизни опухолевый процесс отражает проблемы, тянущиеся из эмбриогенеза, а в последующем мы отмечаем реализацию факторов риска развития опухолевого процесса, эффект которых накапливается с возрастом. Самый высокий прирост как заболеваемости, так и смертности отмечается в группе старше 80 лет. (таб. 2.5 и 2.6) Поэтому, этой категории больных также следует рекомендовать регулярное УЗИ брюшной полости. Кроме того, вышеизложенный факт всегда должен быть определяющим в выборе тактики лечения этих пациентов, надо помнить, что больные старшей возрастной группы не только часто заболевают раком почки, но и часто умирают именно от этого заболевания и тактика наблюдения далеко не всегда оптимальна у этих пациентов. Биологический возраст часто не соответствует календарному и последний не должен слепо восприниматься как ограничение для активного лечения пожилого больного. Пациент, имеющий локализованный РП с низким или умеренным анестезиологическим риском, должен получить такое же

радикальное лечение, что и более молодой человек. Хорошей альтернативой у этих больных могут стать аблативные методы лечения РП, демонстрирующие наименьшую инвазивность и достаточно высокую эффективность.

Таблица 2.5 Динамика прироста/убыли абсолютного числа умерших от ЗНО почки (С64) в зависимости от возраста, Россия, 1999-2013 гг. [60].

Возраст (лет)	1999-2013 (%)	2003-2013 (%)	2008-2013 (%)
35-39	-19,1	-	-
40-44	-55,5	-53,9	-31,4
45-49	-34,8	-42,5	-36,6
50-54	-	-17,7	-15,9
55-59	117,6	25,2	-13,6
60-64	-	111,2	41,9
65-69	-31,1	-43,5	-
70-74	-	11,1	-
75-79	46,8	-0,9	-
80-84	293,1	110,1	-
85 и старше	326,9	295	92,7

Таблица 2.6 Динамика прироста/убыли показателей смертности больных РП (С 64) оба пола Россия 1999-2013 г. (на 100 000 населения соответствующего возраста, мировой стандарт возрастного распределения) [60].

Возраст (лет)	1999-2013 (%)	2003-2013 (%)	2008-2013 (%)
20-29	-	-	-
30-39	-16,6	-18,2	-
40-49	-25,8	-31,3	-27,3
50-59	-	-19,3	-19,4
60-69	18,1	8,0	-
70-79	15	-	-7,3
80 и старше	96,7	39,7	-
15-59	-	-	-15,9

При достоверном приросте заболеваемости РП в России и выраженном увеличении числа локализованных форм в последнем десятилетии смертность больных менялась мало, но начиная с 2009 года отмечается некоторая тенденция к ее снижению [12]. Так в абсолютных цифрах уровень смертности больных обоих полов от РП в 1999 году составила 6382 человека с последующим ростом до 8586 умерших в 2009 году, интенсивность прироста в дальнейшем несколько снизилась и в 2015 году умерло 8511 пациентов (рис. 2.8). Прирост смертности больных почечноклеточным раком в абсолютных цифрах за период 1993-2013 годы составил 19,1%, за период 2003-2013 г 8,3%, а в последнее десятилетие уровень ее показателя остается стабильным. Среди мужчин прирост смертности от РП с 1999 по 2013 годы составил 23,9%, а за 2003-2013г. 8,9%, среди женщин 19,1% и 8,3% соответственно. Тенденция сохраняется и в относительных показателях смертности на 100000 населения. Нарастание смертности к 2009 году с последующим ее снижением в «грубых»

показателях среди пациентов обоих полов прирост 1999-2013 годы составил 23,6%, 2003-2013 годы – 8,4% с последующей стабилизацией уровня, а при оценке стандартизованного показателя при отсутствии динамики уровня за периоды 1999-2013 и 2003-2013 годы, с последующей убылью в 2008-2013 на -9,5%. [39] Таким образом за счет увеличения уровня выявления РП в ранних стадиях заболевания позволил к настоящему времени стабилизировать показатели смертности с тенденцией к ее убыли в последние годы.

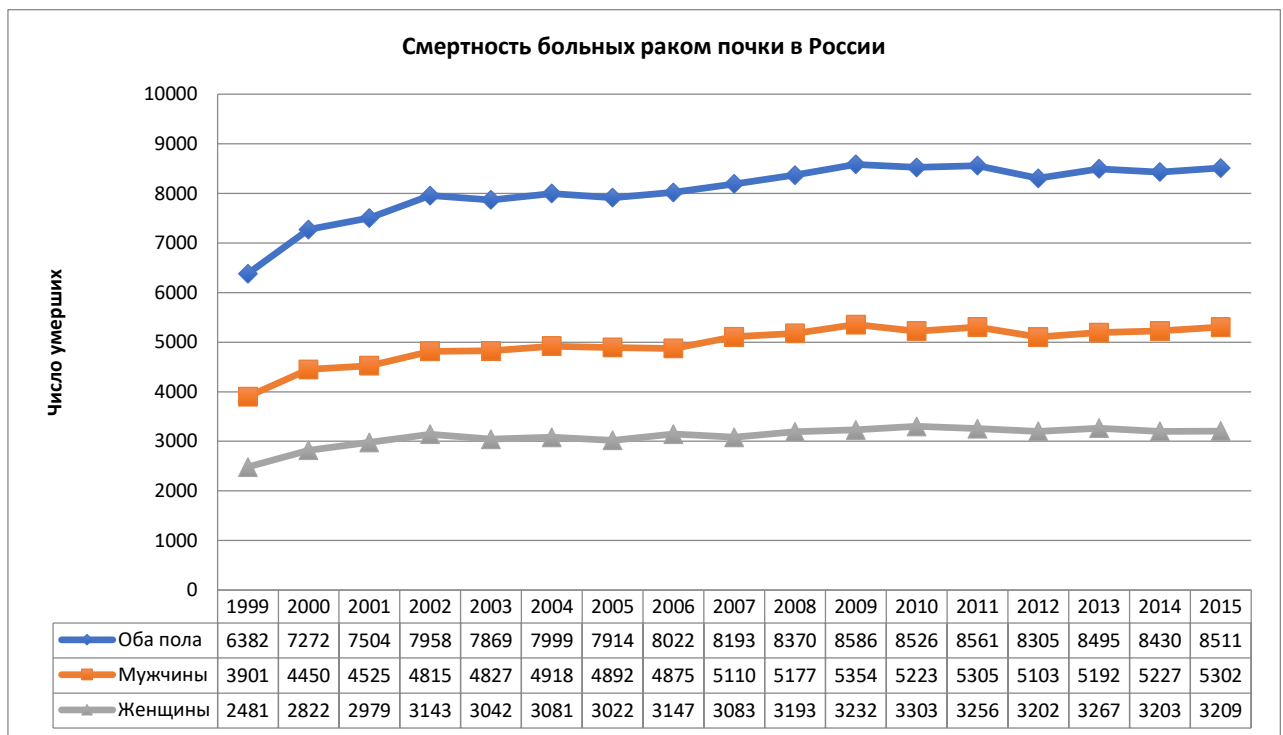


Рисунок 2.8 Динамика смертности больных РП в России в абсолютных числах в 1997-2015 гг. [39].

Уровень морфологического подтверждения злокачественного новообразования всех локализаций вырос с – 74,2% в 1997 г. до 86,7% в 2012 году. К сожалению, на протяжении многих лет уровень морфологической верификации РП остается чрезвычайно низким [10]. Это может быть обусловлено рядом важных факторов. У пациентов с метастатическим раком

почки, где не выполняется циторедуктивная нефрэктомия, часто верификация не проводится в силу очевидности и бесперспективности лечения опухолевого процесса, подобная тактика категорически не приемлема. Перкутанная биопсия опухоли почки с гистологическим исследованием материала обязательна у этой категории больных. Гистологический тип рака почки определяет возможности современной таргетной терапии, делая выбор лекарственного препарата более осознанным. Под маской диссеминированного почечноклеточного рака можно пропустить системный процесс с поражением почек, что кардинально меняет тактику лечения. Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ) почки – очень редкое заболевание [14], на его долю приходится 0,7% экстранодальных лимфом в США и 0,1% – в Японии. В отличие от первичных НХЛ вторичное поражение почек при распространенных стадиях НХЛ наблюдается часто, при патологоанатомическом исследовании отмечается в 37–47% случаев. В то же время прижизненная диагностика не превышает 2,7–6% [14]. Поэтому для дифференциального диагноза РП с системным процессом, метастазами солидной опухоли и абсцессами требуется гистологическое исследование опухоли даже в случаях, когда диагноз, кажется, ясен. Другая ситуация у больных РП, которым планируется либо динамическое наблюдение, либо аблативные методы лечения. Оба варианта лечения не предусматривают непосредственного забора материала для гистологической верификации, но она должна обязательно проводиться путем перкутанной биопсии на этапе выбора тактики лечения. Полученные результаты могут коренным образом изменить консервативные планы на радикальное лечение. Низкая степень дифференцировки, саркоматоидный компонент, рак из собирательных трубочек потребуют полного удаления опухоли как с целью максимального радикализма, так и для более точной верификации процесса.

2.3. Обсуждение.

Показатели заболеваемости и смертности в России и Санкт-Петербурге соответствуют значениям этих показателей в других странах. В последние десятилетия сохраняется стойкий рост заболеваемости раком почки, который обусловлен активным развитием раннего выявления этого заболевания на основе широкого внедрения УЗИ и увеличением продолжительности жизни населения. Активное раннее выявление рака почки и агрессивное лечение всех стадий этого заболевания привело к снижению уровня смертности этих больных в последние годы в большинстве социально развитых стран. Однако, расширение ультразвуковых методов диагностики приводит к выраженному приросту за короткий промежуток времени числа индолентных форм рака почки, что требует активного внедрения малоинвазивных органосохраняющих методов лечения в том числе аблативных, а также тактики наблюдения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. С другой стороны, увеличение продолжительности жизни в тех же странах приводит к увеличению заболеваемости именно за счет пациентов старшей возрастной группы, которые в тоже самое время имеют и наиболее высокий риск смерти от этого заболевания, поэтому тактика их лечения не должна отличаться от более молодых больных.

Продемонстрированные в вышеприведенном анализе особенности возраст ассоциированной динамики заболеваемости и смертности больных РП демонстрируют необходимость регулярного использования УЗИ брюшной полости в более ранней возрастной группе, что приводит к снижению смертности в группе среднего возраста. Стоит подчеркнуть, что регулярное УЗИ брюшной полости у пациентов 20-39 лет повышает вероятность радикального лечения при выявлении опухолевого процесса и снижает вероятность смерти от рака почки в более старшем возрасте. Это требует внесения УЗИ брюшной полости в перечень исследований, проводимых при диспансеризации особенно у лиц 20-40 лет.

Глава 3 Роль открытого переднего межмышечного мини доступа в органосохраняющем хирургическом лечении клинически ЛРП.

3.1. Значение хирургических доступов в лечении клинически ЛРП.

В открытой хирургии при резекции почки наиболее предпочтительным остается забрюшинный доступ. Предложен ряд забрюшинных доступов к почке: Пеана, Симона, Черни, Бергмана, Федорова, Израэля. Все варианты предложенных доступов обеспечивают широкий доступ к почке с возможностью хорошей визуализации всех ее отделов. Однако эти доступы обладают большой травматичностью и сопровождаются характерными послеоперационными осложнениями: длительным выраженным болевым синдромом и формированием в половине случаев миофасциальных дефектов. [15],[32],[47]. С целью преодоления этих проблем для выполнения пиело- или уретеро литотомии при лечении мочекаменной болезни И.П. Погорелко (1960 г.) разработаны и предложены 4 межмышечных доступа к задней поверхности лоханки и верхней трети мочеточника [62], но они не подходят для резекции почки по поводу опухоли так как не обеспечивают хорошей мобилизации сосудов почки и не позволяют визуализировать опухоли, расположенные в полюсах. Для этой цели также разработаны и стали широко применяться лапароскопические и роботизированные вмешательства. Эти варианты оперативного вмешательства могут применяться не только при опухолях почки малых размеров, но и при образованиях, имеющих высокий балл нефрометрии по R.E.N.A.L. и P.A.D.U.A. [129], [282], [339].

Однако, применение лапароскопических и роботизированных доступов не всегда возможно.

Все выше сказанное подтверждает актуальность разработки открытого минимально инвазивного хирургического доступа к почке для выполнения ее резекции по поводу опухоли, обладающего минимальной травматичностью и хорошими топографо-анатомическими критериями по А. Ю. Созон-Ярошевичу [73].

3.2. Разработка методики открытого переднего межмышечного минидоступа (ПОММ) к почке.

Изучив особенности, топографо-анатомические характеристики предложенных к почке доступов и их недостатки, нами был предложен открытый передний межмышечный минидоступ для резекции почки при опухолевом поражении стадии cT1-2N0M0 (патент № RU2559264C1 от 08.10.2015 “Способ хирургического доступа к почке”).

Для осуществления доступа выбрана зона проекции почки на переднюю брюшную стенку, захватывающая правые или левые подреберную, а также боковую и околопупочную области. Учитывая важность доступа к почечным сосудам при резекции почки в условиях ишемии, центром разреза передней брюшной стенки, выбрана зона проекции почечных сосудов, располагающаяся на отрезке между окончанием 10 межреберья и пупком, занимая его верхнюю треть, где и осуществляется кожный разрез длиной не более 10 см. У пациентов с астеническим телосложением разрез доводят до наружного края прямой мышцы живота (рис. 3.1). Нижележащие наружную косую (1) мышцу, внутреннюю косую (2) и поперечную (3) мышцы (рис. 3.2) разъединяют тупо и остро по ходу мышечных волокон. Центром взаимно перпендикулярных линий рассечения кожи и разведения мышечных волокон является конец 11 ребра. В обе стороны от него мышечные волокна наружной косой мышцы живота разводятся в разные стороны, доходя вверху до уровня 9 ребра, а внизу на 4-5 см заходя за уровень кожного разреза. Наружная косая мышца живота отсепаровывается от внутренней для полноценного разведения волокон последней. Брюшина оттесняется медиально, открывая забрюшинное пространство и фасцию Героты, которая рассекается, открывая паранефральную клетчатку передней поверхности почки и непосредственно сосудистую ножку (рис. 3.3). Паранефральная клетчатка отсепаровывается, придавая почке мобильность, позволяющую визуализировать зону опухоли в любом сегменте. На этапе резекции почки целесообразно использование реечного ранорасширителя с дополнением тяги хирургическими крючками и

зеркалами. При недостаточной наружной площади раны ее можно увеличить за счет пересечения небольшой порции внутренней косой мышцы живота.



Рисунок 3.1 Рассечение кожи как продолжение X межреберья длиной до 10 см у больного раком почки при выполнении мини доступа.

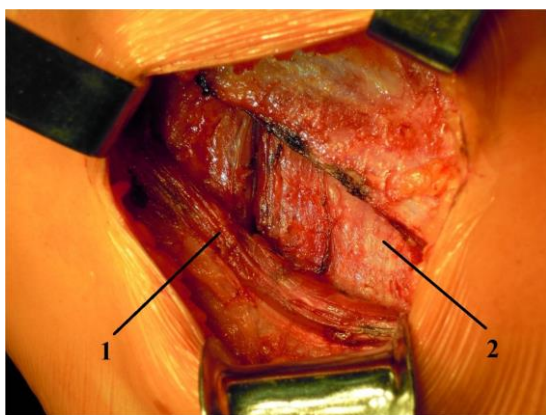


Рисунок 3.2 Разведение мышц по ходу волокон у больного РП при выполнении мини доступа.

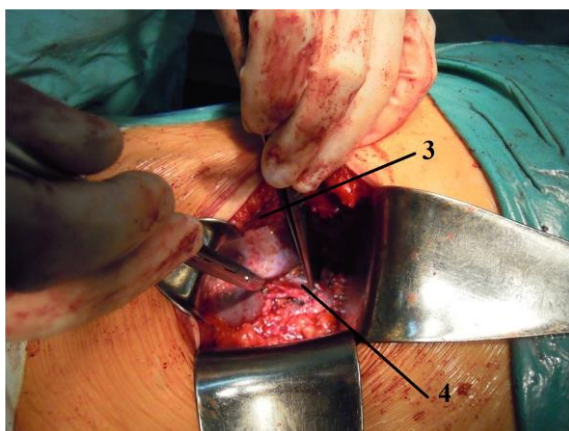


Рисунок 3.3 Отведение брюшины медиально, вскрытие фасции Героты, мобилизация почки и ее сосудов у больного РП при выполнении мини доступа.

3.3. Топографо-анатомическое обоснование переднего межмышечного мини доступа к почке.

Отработка хирургических приемов предлагаемого мини доступа произведена на 7 трупах.

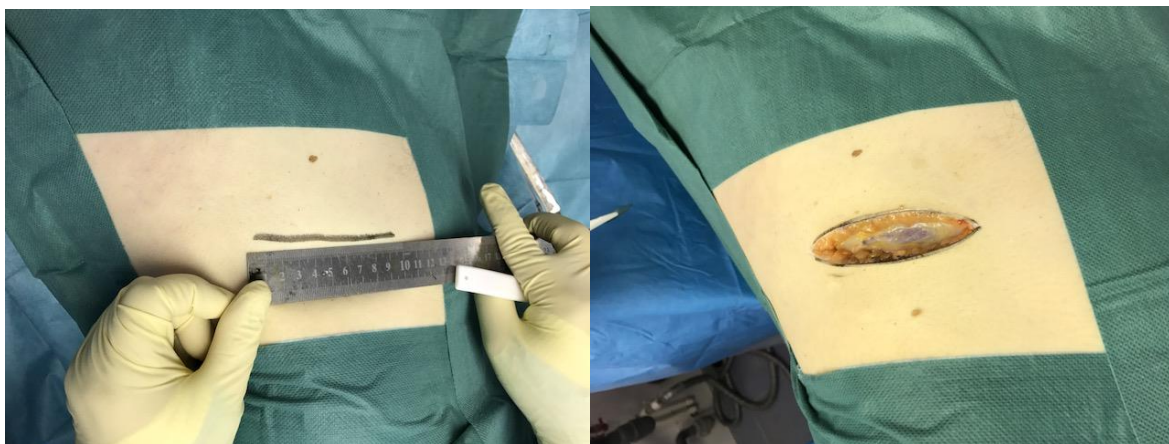


Рисунок 3.4 Рассечение кожи, подкожной клетчатки как продолжение X межреберья по направлению к пупку длиной не более 10 см при препарировании трупа.

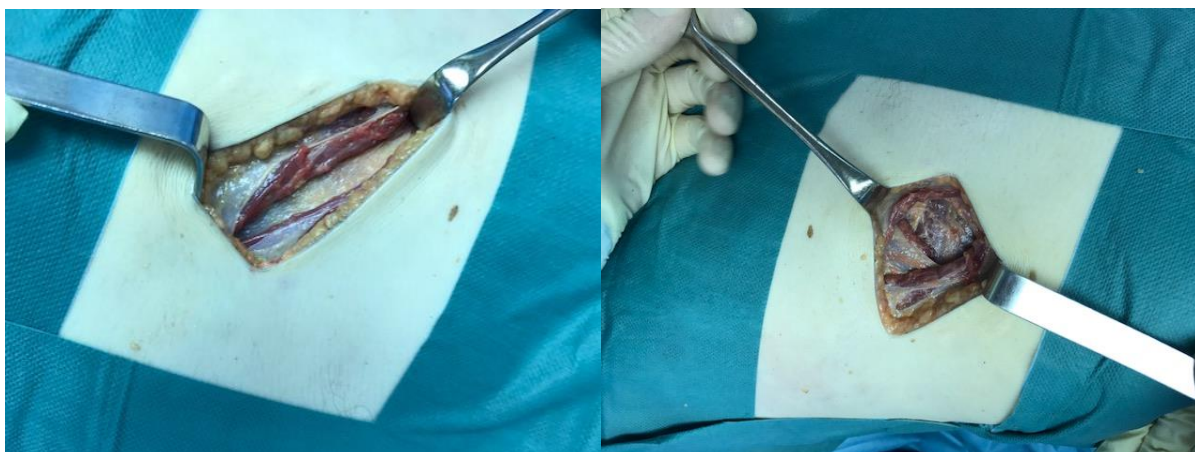


Рисунок 3.5 Разведение волокон наружной косой, внутренней косой и поперечной мышц живота при препарировании трупа.

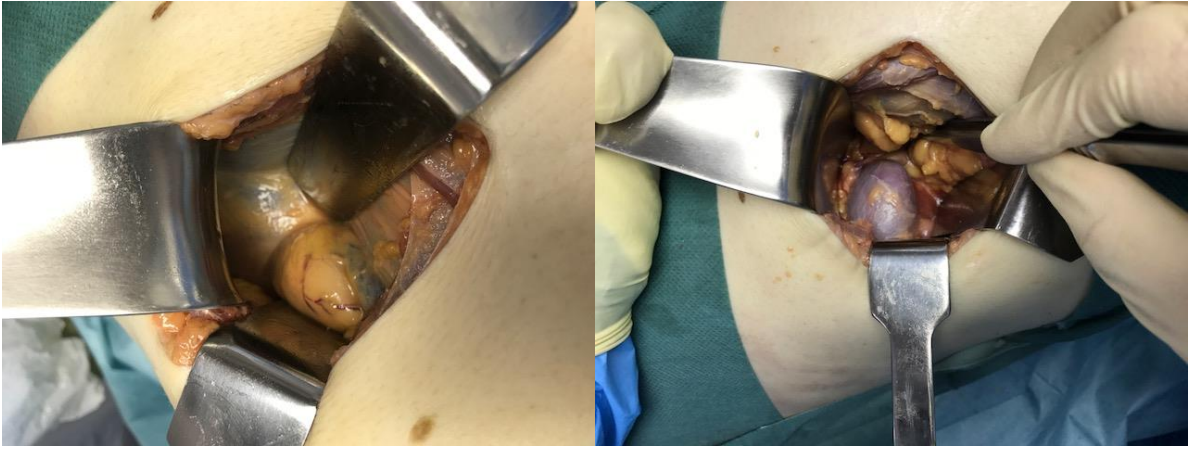


Рисунок 3.6 Отсепаровывание брюшины медиально. Вскрытие фасции Героты. Мобилизация почки и ее сосудов при препарировании трупа.

Топографо-анатомическая оценка качества предложенного доступа осуществлена по критериям А. Ю. Созон-Ярошевича [73], (рис. 3.8).

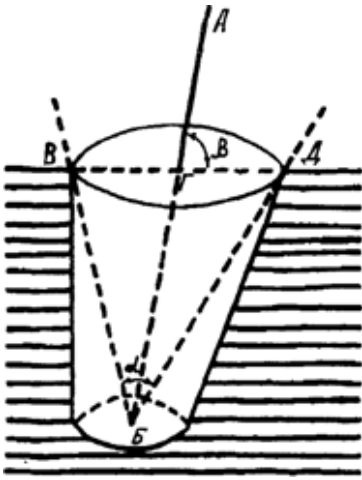


Рисунок 3.7 Количественные характеристики хирургического доступа по А. Ю. Созон-Ярошевичу [73].

1. А-Б ось хирургического действия
2. Г-Б глубина операционной раны
3. $V(ГБ/ВД) \times 100 =$ индекс глубины раны
4. α - угол операционного действия
5. β - угол наклона оси операционного действия

Также эти критерии оценены на клиническом материале 77 больных раком почки, 36 из которых выполнена резекция из мини межмышечного доступа и 41 путем классической люмботомии. На основании полученных данных проведено сравнение качества этих доступов (таб. 3.1).

Установлено, что для достижения хорошей визуализации в ране важно добиться оптимального положения больного на операционном столе. Наиболее оправдано положение больного на здоровом боку с валиком под поясницей с наклоном операционного стола в сторону хирурга приблизительно на 30° (рис. 3.8). При этом больной разогнут в пояснице.



Рисунок 3.8 Положение больного РП на операционном столе для резекции передним межмышечным мини доступом.

Таблица 3.1 Оценка качества переднего межмышечного мини доступа к почке по А. Ю. Сазон-Ярошевичу.

Критерии	Секционный материал n=7	Больные n=36	Рекомендуемые значения
Угол оси операционного действия (С- градус)	57.0±16.5 (43-68)	59.2±3.1 (26-81)	26°-90°
Угол операционного действия (С- градус)	60.5±18.3 (45-78)	61.6± 2.5 (34-91)	26°-90°
Глубина раны (мм)	82.4±12.4 (68-92)	73.5±2.6 (47-121)	Не более 200 мм
Зона доступности	1:1	1:1	1:1 и более

Согласно критериям разработанным А. Ю. Сазон-Ярошевичем:

1. Глубина раны - не должна превышать 20 см. При более глубокой ране работа в ней затруднена, манипуляции сложны, а точность движений снижена. Уменьшить глубину можно за счет выгодного расположения больного на операционном столе, что и описано выше. Средняя глубина раны предложенного доступа, при измерении на трупном материале, составила 82.4 ± 12.4 (68-92) мм. У пациентов в ходе операции 71.3 ± 11.2 (51-121) мм. Разброс измерений зависел от конституции больного и выраженности подкожной жировой клетчатки. Тем не менее глубина раны даже у пациентов с ожирением при ИМТ более 30 не превышала 20 см. (рис. 3.9), что делает предложенный доступ удобным для работы, инструментарием стандартной длины.

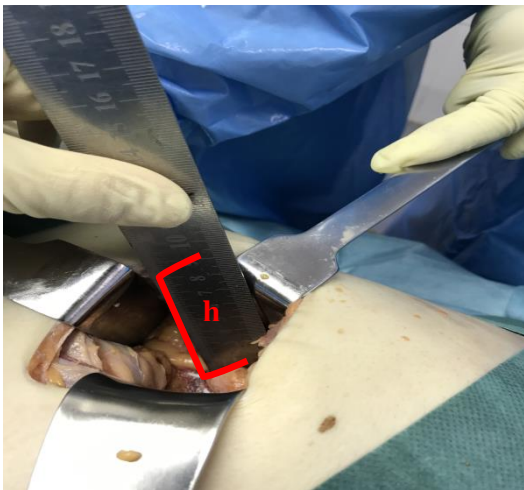


Рисунок 3.9 Измерение глубины раны мини доступа.

2. Угол операционного действия определяют свободу действия хирурга в ране. При угле 90 градусов и более манипуляции свободны. При углах от 89 до 25 градусов манипуляции достаточно уверенны, при значениях менее 25 градусов они ограничены; выполнение операции невозможно при угле менее 15 градусов. Среднее значение угла операционного действия при препаровке трупов составило 60.5 ± 18.3 (45-78) градусов, а в ходе оперативного вмешательства у больных $60.9 \pm (41-81)$ градусов. Полученные величины угла

располагались в диапазоне позволяющем осуществлять манипуляции в ране достаточно уверенно.

3. Ось операционного действия - наиболее благоприятным для оперирования является угол 90 градусов. При угле менее 25 градусов выполнение операции затруднительно. Среднее значение угла наклона оси операционного действия на трупе составило 57.0 ± 16.5 (43-68) градусов, у оперированных больных 69.0 ± 14.1 (41-79) градусов, что также соответствует рекомендуемым параметрам и делает хирургическое вмешательство из предложенного хирургического доступа выполнимым (рис 3.10).

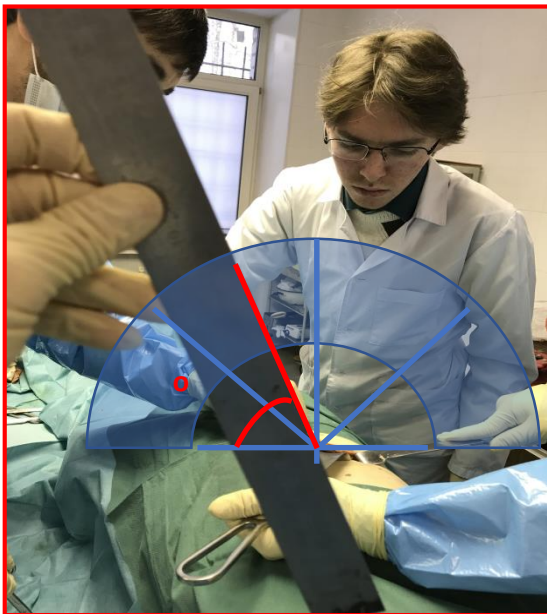


Рисунок 3.10 Измерение угла наклона оси операционного действия.

4. Зона доступности — это площадь в глубине раны, доступная для манипуляций хирурга. При этом важны соотношения между площадью поверхности раны и площадью в ее глубине. В идеале оно должно составлять 1:1 и стенки раны должны при этом образовывать цилиндр. При выполнении предложенного доступа края раны стремились к формированию хирургической полости цилиндрической формы, что обеспечивало высокую зону доступности с соотношением площадей стремящемся к 1:1 (рис. 3.11).



Рисунок 3.11 Измерение зоны доступности переднего мини доступа к почке. С целью оценки предложенного мини доступа произведено его сравнение топографо-анатомическим критериям с классической люмботомией по. И.П. Федорову, представляющей собой косопоперечный поясничный разрез, который начинают сзади от вершины угла между XII ребром и прямыми мышцами спины, продолжают кпереди и вниз параллельно ребру по направлению к пупку, перпендикулярно средней линии живота.

Таблица 3.2 Результаты сравнения топографо-анатомических критериев оценки мини доступа и классической люмботомии.

Критерий	Люмботомия n=40	Мини доступ n=36	<i>P</i> =
Угол оси операционного действия (С- градус)	54,1±3,2 (95%ДИ= 48,0-60,5)	59,2±3,1 (95%ДИ = 53,4-55,8)	0,26
Угол операционного действия (С- градус)	60,8±2,6 (95%ДИ=55,9-66,1)	61,6± 2,5 (95%ДИ=56,8-66,4)	0,81
Глубина раны (мм)	79,3±2,9 (95%ДИ=73,4-85,2)	73,5±2,6 (95%ДИ=68,1-79,6)	0,17
Зона доступности	1:1	1:1	

Средняя глубина раны была несколько выше в группе люмботомии 79,3±2,9(95%ДИ=73,4-85,2) в сравнении с группой мини доступа 73,5±2,6(95%ДИ=68,1-79,6), что возможно объясняется менее удобной укладкой больного, однако различия были статистически не достоверны $p=0,17$ (рис. 3.12), (таб. 3.1 и 3.2).

Также установлено, что статистически значимые различия отсутствовали при сравнении угла оси операционного действия $54,1 \pm 3,2$ (95%ДИ= 48,0-60,5)/ $59,2 \pm 3,1$ (95%ДИ = 53,4-55,8) $p=0,26$ (рис. 3.13) и угла операционного действия $60,8 \pm 2,6$ (95%ДИ=55,9-66,1)/ $61,6 \pm 2,5$ (95%ДИ=56,8-66,4) $p=0,81$ в двух группах люмботомии/мини доступа. Соотношение внутренней и наружной площади хирургической раны в обеих группах стремилось к единице.

При сравнении оба варианта доступов продемонстрировали показатели, обеспечивающие хорошую визуализацию всех отделов почки и свободное манипулирование в хирургической ране. Достоверных различий при сравнении этих критериев не выявлено, таким образом применение мини межмышечного доступа обеспечивает условия для выполнения операции не худшие чем при высоко травматичном люмботомическом доступе.

3.4. Оценка клинических результатов резекции почки в зависимости от хирургического доступа.

С целью оценки клинической целесообразности применения межмышечного переднего мини доступа для органосохраняющего оперативного лечения у больных локализованным раком почки в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в период с 2004 по 2013г., проведено сравнительное исследование, в которое включено 119 пациентов. Сформированы 3 группы: 41 больной с резекцией почки классическим люмботомическим доступом, 36 пациентов с открытой резекцией почки межмышечным мини-доступом и 42 пациента с трансперитонеальной лапароскопической резекцией. Среди 119 больных, мужчины составили 47 (39,4%), женщин – 72 (60,5%) (соотношение 1:1,5) (таб. 3.4). Медиана возраста, включенных в исследование больных, была - 56 (22-82) лет.

Расширение доступа и конверсия не выполнялись ни в группе межмышечного мини-доступа, ни в группе лапароскопического доступа.

Во всех группах резекция выполнялась в условиях тепловой ишемии, достигаемой изолированным пережатием почечной артерии сосудистым зажимом. Резекция почки с удалением опухоли выполнялась холодными ножницами с целью лучшей визуализации хирургического края. В случае вскрытия собирательной системы почки производилось ушивание дефекта нитью Vicryl 4-0. С гемостатической целью дефект паренхимы почки ушивался п-образными швами, либо, при лапароскопическом доступе) наложением хирургического обвивного шва на зону резекции с использованием пластиковых скрепок «Hemolok» нитью Vicryl 0. При необходимости выполнялись дополнительные швы на зону резекции (рис. 3.12 а, б, в). К зоне резекции устанавливался дренаж.

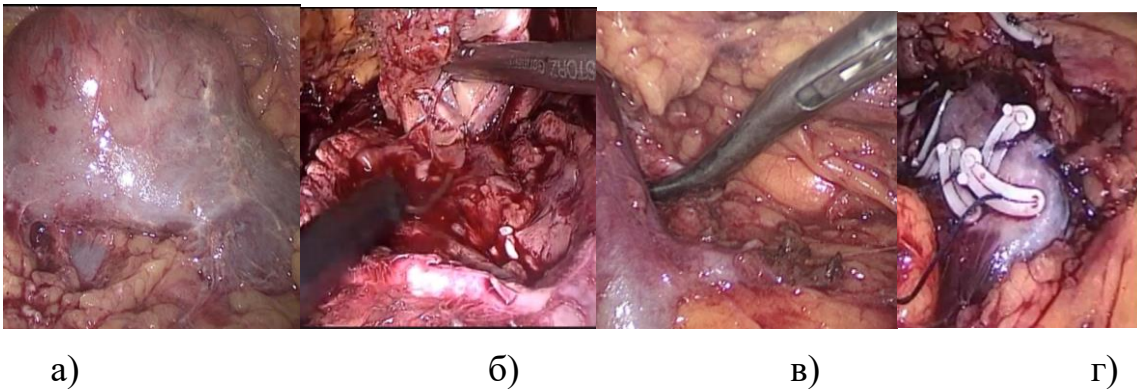


Рисунок 3.12 Лапароскопическая резекция верхнего полюса правой почки: а – выделение почки и визуализация опухоли, б – наложение сосудистого зажима на почечную артерию, в – удаление опухоли в пределах здоровых тканей холодными ножницами, г – ушивание зоны резекции.

Во всех группах операционный материал оценивали визуально и направляли на плановое гистологическое исследование, не нарушая его целостности для окраски с целью оценки позитивных хирургических краев.

Хирургическое лечение было единственным терапевтическим методом, ни один из отобранных 119 пациентов в последующем не получал дополнительного специального лекарственного или лучевого лечения.

За всеми больными, осуществлялось динамическое наблюдение (при морфологически локализованном раке почки - 2 раза в течение первого года, далее – ежегодно; при морфологически местно-распространенном раке почки – 4 раза в течение первого года, 2 раза в течение 2-5 года, далее – ежегодно). Контрольное обследование включало ультразвуковое исследование забрюшинного пространства и брюшной полости, рентгенографию легких, биохимический анализ крови (с обязательной оценкой уровней креатинина и щелочной фосфатазы). Каждые 6 месяцев КТ брюшной полости и забрюшинного пространства. Кроме этого, по показаниям осуществлялась динамическая ангиофлюорография (33 больных (27%).

3.5. Непосредственные и отдаленные результаты лечения больных локализованным РП, перенесших резекцию органа из трех разных доступов.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства у прооперированных больных составила $137,3 \pm 34,6$ мин. При распределении по группам она достоверно не отличалась: люмботомический доступ - $130,4 \pm 37,1$ мин., межмышечный мини доступ - $140,9 \pm 26,4$ мин. и лапароскопический $140,8 \pm 37,1$ мин., $p=0,26$.

При этом продолжительность операции, прямо коррелировала прежде всего с морфометрическими характеристиками опухоли: размер ($r_s=0,287$, $p<0,05$), глубина залегания в почечной паренхиме ($r_s=0,387$, $p<0,05$), расстояние до собирательной системы и/или синуса ($r_s=0,875$, $p<0,05$), а также суммами баллов по шкалам R.E.N.A.L. ($r_s=0,232$, $p<0,05$) и P.A.D.U.A. ($r_s=0,261$, $p<0,05$), а не с типом выбранного хирургического доступа (рис.3.13;3.14;3.15).

В течение операции можно выделить два основных технически обусловленных временных интервала: время осуществления доступа к почке и этап резекции, характеризующийся ВТИ.

Среднее ВТИ почки во всех 3-х группах больных составило $19,9 \pm 0,71$ мин., во время лапароскопических операций оно было недостоверно меньше, чем при использовании люмботомического и межмышечного мини доступа ($18,4 \pm 1,3$ мин., $19,8 \pm 1,1$ мин. и $21,7 \pm 1,1$ мин. соответственно, $p=0,25$), при этом в группе лапароскопических вмешательств 6 пациентов (14,2%) оперировались без ишемии. ВТИ более 20 мин отмечено у 42 (35,2%) пациентов, это недостоверно чаще проявлялось в группе межмышечного мини доступа, чем в группах люмботомического и лапароскопического доступов (17 (47,2%), 10 (24,3%) и 15 (35,7%) соответственно, $p=0,11$). ВТИ почки прямо коррелировало с глубиной залегания в почечной паренхиме ($r_s=0,754$, $p<0,05$), расстоянием до собирательной системы и/или синуса ($r_s=0,877$, $p<0,05$), также определялась слабая положительная корреляция с суммами баллов по шкалам R.E.N.A.L. ($r_s=0,394$, $p<0,05$) и P.A.D.U.A. ($r_s=0,448$, $p<0,05$). Корреляции с размером опухоли не наблюдалось ($r_s=0,114$, $p<0,05$).

Отсутствие достоверных различий при распределении ВТИ по типу доступа и в противоположность прямая корреляция с морфометрическими характеристиками опухоли подтверждают, что сложность операции, выраженная через ее длительность, прежде всего зависит от опухолевого процесса, а тестируемые хирургические доступы обладают сходными техническими возможностями в обеспечении эффективной техники операции.



Рисунок 3.13 Положительная корреляция времени операции и размера опухоли.

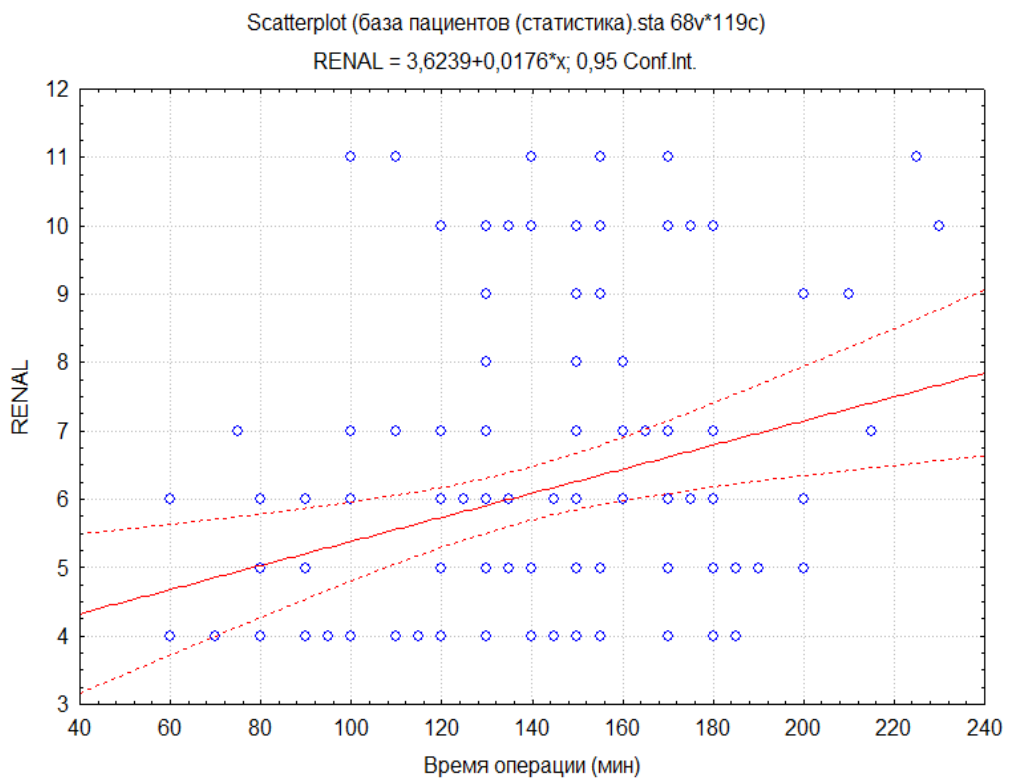


Рисунок 3.14 Слабая положительная корреляция времени операции и суммы баллов по шкале R.E.N.A.L.

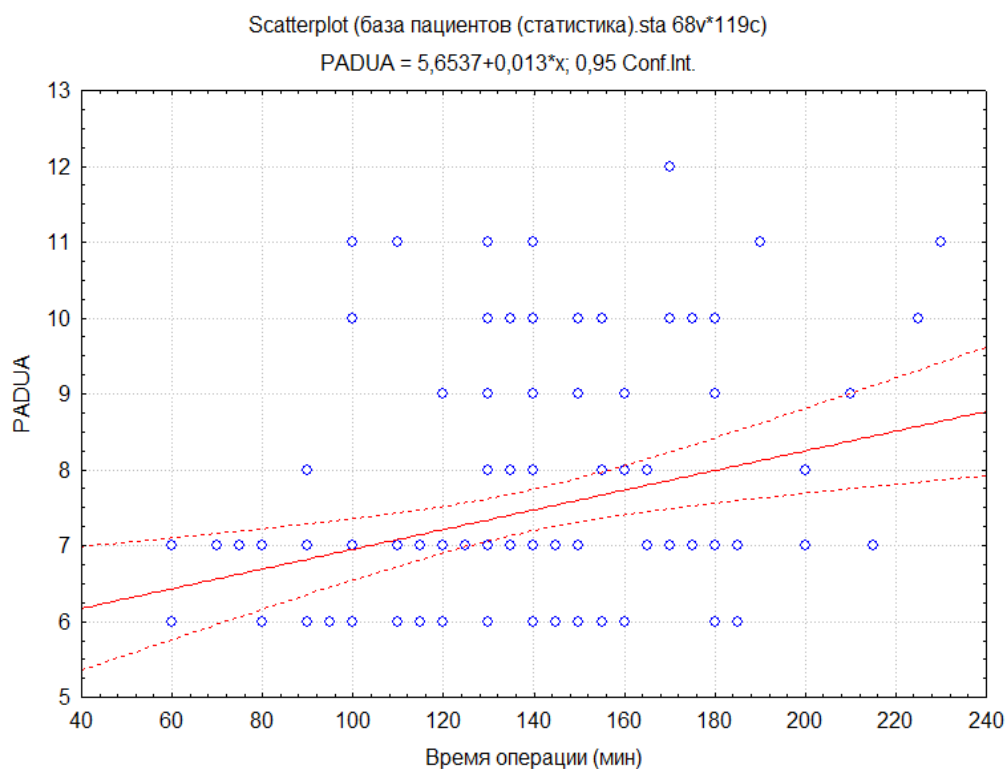


Рисунок 3.15 Слабая положительная корреляция времени операции и суммы баллов по шкале P.A.D.U.A.

Средний объем кровопотери во всей группе больных был гемодинамически не значим и составил $267,6 \pm 22,5$ мл., гемотрансфузия потребовалась 14 (11,7%) больным. При сравнении объемов кровопотери во время резекции почки из разных хирургических доступов (межмышечного мини-доступа, люмботомии и лапароскопии) достоверно не отличался и составил $247,9 \pm 18,4$ мл., $294,3 \pm 50,1$ мл. и $258,3 \pm 38,2$ мл. соответственно, $p=0,11$. Объем кровопотери в небольшой группе, насчитывающей 6 больных, перенесших лапароскопическую резекцию почки без ишемии, достоверно не отличался с результатами полученными у 40 пациентов при том же хирургическом доступе с ишемией $222,7 \pm 32,4$ мл. и $471,6 \pm 25,7$ мл. соответственно, критерий Манна-Уитни $p=0,56$) (рис. 3.16).

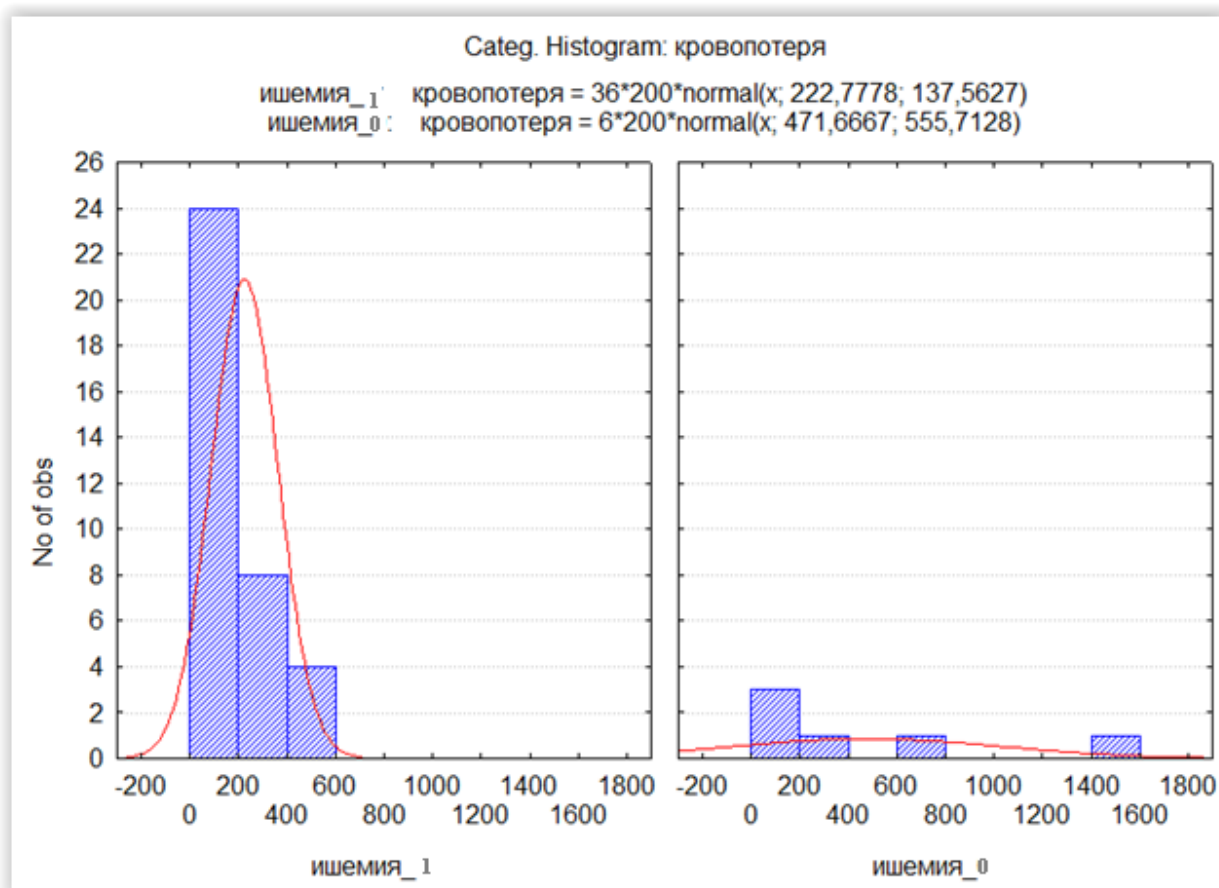


Рисунок 3.16 Кровопотеря у пациентов, оперированных лапароскопически без ишемии и с ишемией.

Показана достоверная корреляция объема кровопотери и значений по нефро метрическим шкалам: R.E.N.A.L. ($rs=0,308$, $p<0,05$) и P.A.D.U.A. ($rs=0,367$, $p<0,05$). При этом кровопотеря не зависела от размера опухоли корреляция составила $rs=0,096$, $p<0,05$.

Проведение гемотрансфузии в связи с объемом кровопотери более 900 мл. потребовалось 14 (11,8%) пациентам, среди них у 9 (7,6%) больных причиной явилась интраоперационная кровопотеря, а у 5 (4,2%) кровотечение в послеоперационном периоде. У всех этих больных кровопотеря обусловлена не достаточным интраоперационным гемостазом зоны резекции почки. Средний объем кровопотери у больных с проведенной гемотрансфузией составил $1178 \pm 65,3$ мл. с развитием анемии III степени. Переливание эритроцитарной взвеси выполнялось несколько чаще у больных,

оперированных люмботомическим доступом (8 пациентов (19,5%)), по сравнению с лапароскопическим 3 (7,1%) и мини-доступом 3(8,3%), однако различия были статистически не достоверны ($p=0,25$) (таб. 3.9).

Таблица 3.9 Продолжительность операции, время ишемии почечной артерии и объем кровопотери у больных с резекцией почки.

Параметр	Все больные (119 чел.)	Люмбото- мия (41 чел.)	Мини доступ (36 чел.)	Лапароско- пия (42 чел.)	p
Длительность операции M ±σ, мин.	137,3±34,6	130,4±37,1	140,9±26,4	140,8±37,1	0,26
Время ишемии, M±m, мин.	19,9±0,71	19,8±1,1	21,7±1,1	18,4±1,3	0,16
Ишемия ≥ 20 мин., n	42	10	17	15	0,11
Кровопотеря, M±m, мл.	267,6±22,5	294,3±50,1	247,9±18,4	258,3±38,2	0,48
Гемотрансфузия, n (%)	14 (11,7%)	8 (19,5%)	3 (8,3%)	3 (7,1%)	0,25

Таким образом объем кровопотери не зависел от выбора хирургического доступа, все три оперативные техники позволили обеспечить низкий уровень потери крови и в большинстве случаев обойтись без гемотрансфузии. В тоже время, взаимно близкое расположение опухоли с крупными сосудами почки определяло повышенный риск кровоточивости в ходе резекции.

3.6. Осложнения оперативных вмешательств.

Интраоперационные осложнения встретились у 10 (8,4%) из 119 больных, все они были обусловлены повреждением функциональных структур почки, а проявлялись трудно купируемым кровотечением в ходе ушивания зоны резекции 9 (7,6%) и необходимостью интраоперационного внутреннего дренирования мочевыводящих путей у 1 (0,8%) больного как результат

протяженного повреждения ЧЛК. Частота развития интраоперационных осложнений в исследуемых группах отличалась статистически недостоверно ($p=0,18$), но регистрировалась чаще в группе классического люмботомического доступа у 6 (14,6%) больных, в сравнении с межмышечным мини-доступом у 2 (5,5%) и лапароскопическим доступом у 2 (4,7%).

Кровотечение, обусловленное трудностями ушивания зоны резекции почки, потребовавшее проведения интраоперационной гемотрансфузии, зарегистрировано у 5 (12,1%) из 41 больных группы с люмботомическим доступом, в послеоперационном периоде признаков продолжающегося кровотечения не выявлено, гемостаз достаточный. У 1 (2,4%) пациента этой группы интраоперационно выявлен обширный дефект ЧЛК, закрытый путем ушивания и внутреннего стентирования в ходе оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде проведенная коррекция была состоятельна, признаков истечения мочи с формированием затека или свища не выявлено, внутренний мочеточниковый стент удален через 30 дней. В группах мини доступа и лапароскопии зарегистрировано по 2 (5,5% и 4,7% соответственно) больных с интраоперационным кровотечением, потребовавшим гемотрансфузии в ходе операции, в послеоперационном периоде гемостаз был состоятельный.

Выявленная достоверная, но слабо выраженная корреляция частоты интраоперационных осложнений с глубиной залегания опухоли в почечной паренхиме ($r_s=0,223$, $p<0,05$), расстоянием до ЧЛК и/или синуса ($r_s=0,658$, $p<0,05$), а также суммами баллов по шкалам R.E.N.A.L. ($r=0,203$, $p<0,05$) и P.A.D.U.A. ($r_s=0,425$, $p<0,05$) также подтверждает, что сложность выполнения этапа резекции почки прежде всего зависит от нефрометрических показателей расположения опухоли. Та же тенденция была характерна и для группы с люмботомией, корреляция частоты интраоперационных осложнений с глубиной залегания опухоли в почечной паренхиме составила $r_s=0,358$, $p<0,05$, расстоянием до ЧЛК и/или синуса - $r_s=0,689$, $p<0,05$, а также суммами

баллов по шкалам R.E.N.A.L. - $rs=0,742$, $p<0,05$, однако, корреляции с суммой баллов по шкале P.A.D.U.A. не выявлено $rs=0,032$, $p<0,05$. Эти критерии так же коррелировали с частотой интраоперационных осложнений в группе лапароскопии: с расстоянием опухоли до ЧЛК и/или синуса - $rs=0,209$, $p<0,05$, а также суммами баллов по шкалам R.E.N.A.L. - $rs=0,456$, $p<0,05$ и PADUA - $r=0,356$, $p<0,05$. В группе мини доступа подобной корреляции не выявлено ($p>0,05$ для всех).

Послеоперационные осложнения, развившиеся в 30 дневный срок после хирургического вмешательства зафиксированы у 19 (15,9%) больных. При оценке выявленных осложнений по степени тяжести в соответствие с классификацией Клавьена-Диндо II степень отмечена у 5 (4,2%) пациентов, IIIa степень - у 8 (6,7%), IIIb – у 5 (4,2%), IV степень тяжести – 1 (0,8%) больного (таб. 3.10).

Таблица 3.10 Степень тяжести выявленных осложнений по Клавьен-Диндо за 30 дневный срок у больных после резекции почки по группам.

Степень тяжести по Клавьен-Диндо	Число больных с осложнениями n(%)			
	Люмботомия 41 б-й.	ОПММ 36 б-х.	Лапароскопия 42 б-х.	Общая группа 119 б-х.
II	1 (2,4%)	2 (5,5%)	2 (4,8%)	5 (4,2%)
IIIa	2 (4,8%)	3 (8,3%)	3 (7,1%)	8 (6,7%)
IIIb	3 (7,3%)	1 (2,8%)	1 (2,4%)	5 (4,2%)
IV	1 (2,4%)	-	-	1 (0,8%)

Нами не выявлено корреляции частоты послеоперационных осложнений при использовании люмботомического, межмышечного мини-доступа и лапароскопического доступов с характеристиками опухоли и суммами баллов по шкалам R.E.N.A.L. и P.A.D.U.A. ($rs<0,2$ для всех). Летальных исходов не зарегистрировано (таб. 3.11).

Таблица 3.11 Частота и структура осложнений резекции почки у 119 больных.

Осложнения	Все больные (119 чел.)		Люмботомия (41 чел.)		ОПММ (36 чел.)		Лапароско- пия (42 чел.)		p
	Асб.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Интраоперационные	10	8,4	6	14,6	2	5,5	2	4,7	0,18
Кровотечение из зоны резекции	9	7,5	5	12,1	2	5,5	2	4,7	0,23
Вскрытие ЧЛС, тре- бующее стентирования	1	0,8	1	2,4	0	0	0	0	0,45
Послеоперационные	19	15,9	7	17,0	6	16,6	6	14,2	0,35
Кровотечение из зоны резекции	5	4,2	3	7,3	1	2,7	1	2,3	0,47
Мочевой затек	7	5,8	2	4,8	3	8,3	2	4,7	0,74
Пневмоторакс	1	0,8	-	-	-	-	1	2,3	0,83
Панкреатит	2	1,6	1	2,4	1	2,7	-	-	0,15
Обострение язвенной болезни желудка	1	0,8	-	-	1	2,7	-	-	0,23
Повторные операции/ манипуляции	12	10,0	5	12,1	3	8,3	4	11,1	0,78
ТЭЛА	3	2,5	1	2,4	-	-	2	4,7	0,36
Летальность	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-

3.7. Результаты гистологического исследования.

При морфологическом исследовании у 19 (16%) из 119 больных выявлены доброкачественные новообразования: онкоцитома – 9 (7,6 %), ангиомиолипома – 5 (4,2%), доброкачественная кистозная нефрома – 3 (2,5%), метанефрическая аденома – 2 (1,6%).

У 3 пациентов края резекции оценке не подлежали в связи с нарушением целостности присланного макропрепарата. Опухолевые клетки в крае

резекции были обнаружены у 6 (5,0%) пациентов из 119. При этом, 4 из 6 пациентов были оперированы лапароскопически, 2 других были прооперированы межмышечным мини доступом. Ни у одного пациента, оперированного классическим люмботомическим доступом, не выявлено опухолевых клеток в зоне резекции. Однако, точный тест Фишера показал, что вышеописанные различия были недостоверны (таб. 9). Ни у одного пациента с позитивным хирургическим краем при медиане наблюдения 5 лет местного рецидива или системного прогрессирования опухолевого процесса не выявлено.

3.8. Онкологические результаты больных клинически ЛРП после резекции почки.

У 100 больных заболевание было представлено гистологически подтвержденным раком почки с медианой наблюдения 86 (от 50 до 110) мес. В среднем, через 33 (8-45) месяца после резекции почки у 7 (7,0%) пациентов был выявлен рецидив опухолевого процесса. У 3 (3,0%) они были представлены местными рецидивами и у 4 (4,0%) выявлены отдаленные метастазы. Достоверных статистических различий в группах по частоте рецидивов ПКР не выявлено: рецидивы развились у 3 (8,3%) из 36 пациентов, оперированных классическим люмботомическим доступом, у 2 (7,1%) из 28 больных, подвергнутых резекции посредством межмышечного мини доступа и 2 (5,5%) из 36 больных, оперированных лапароскопически ($p=0,139$).

Исследование выживаемости проводили методом множительных оценок Kaplan-Meier. При медиане наблюдения 86 (от 50 до 110) мес. 95 больных (95,0%) живы, 5 (5,0%) умерли (в следствие прогрессирования РП 4 (4,0%) и от острой недостаточности мозгового кровообращения 1 (1,0%)).

5-ти летняя общая выживаемость больных ЛРП (pT1-2N0M0) после органсохраняющего хирургического лечения составила 95,0% (рис. 3.17), скорректированная 96,0% (рис. 3.18), а безрецидивная 93,0% с медианой повторного развития заболевания 33 месяца (рис. 3.19). Полученные кривые

кумулятивной общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости пациентов всех групп представлены на рисунках 10,11 и 12 соответственно.

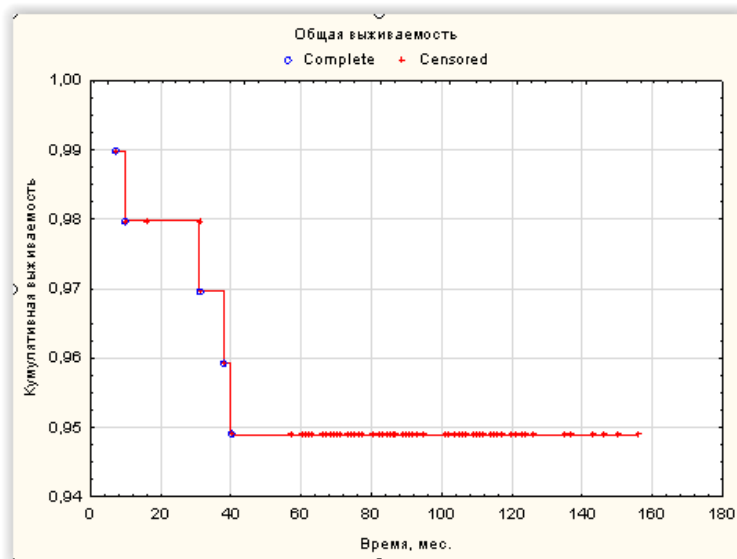


Рисунок 3.17 Общая выживаемость больных клинически ЛРП трех групп.

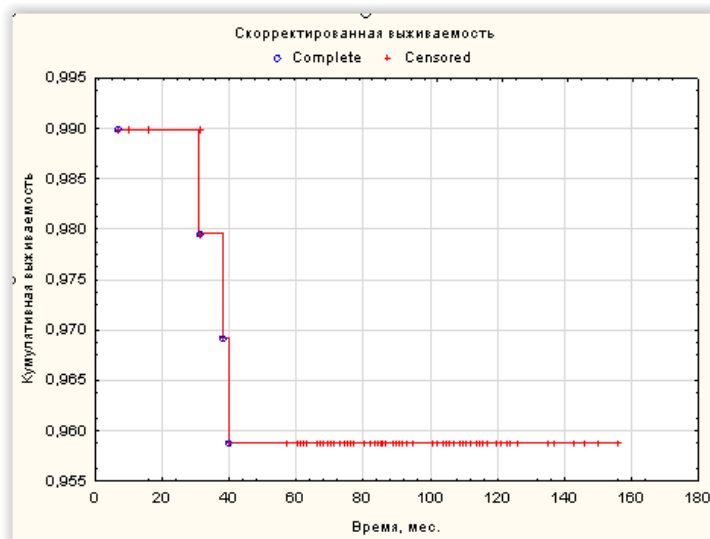


Рисунок 3.18 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП трех групп.

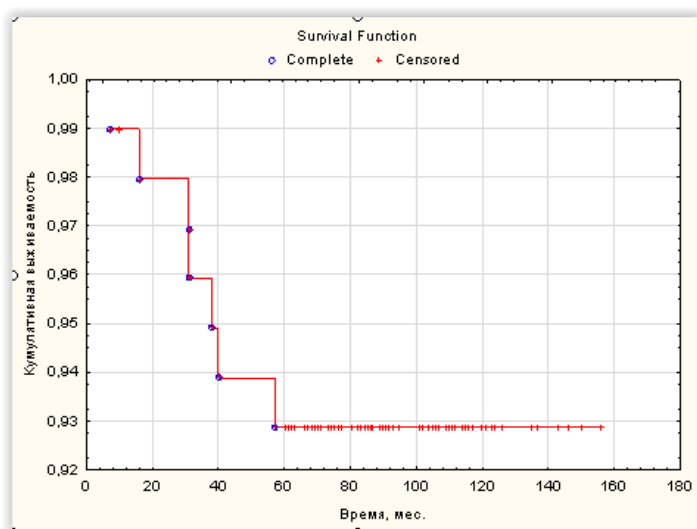


Рисунок 3.19 Безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП трех групп.

При резекциях почки, выполненных через классическую люмботомию, 5-летняя общая, специфическая и безрецидивная выживаемость составила 88,8%, 92,1% и 92,1%; в группе с межмышечным мини-доступом 97,1%, 97,1% и 94,5%, при лапароскопических резекциях почки 100%, 100% и 91,7%, соответственно. Статистически значимых различий при сравнении онкологических результатов в зависимости от вида хирургического доступа не получено ($p = 0,3$). Кривые кумулятивной общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости пациентов каждой из трех групп представлены на рисунках 3.20, 3.21, 3.22. соответственно.

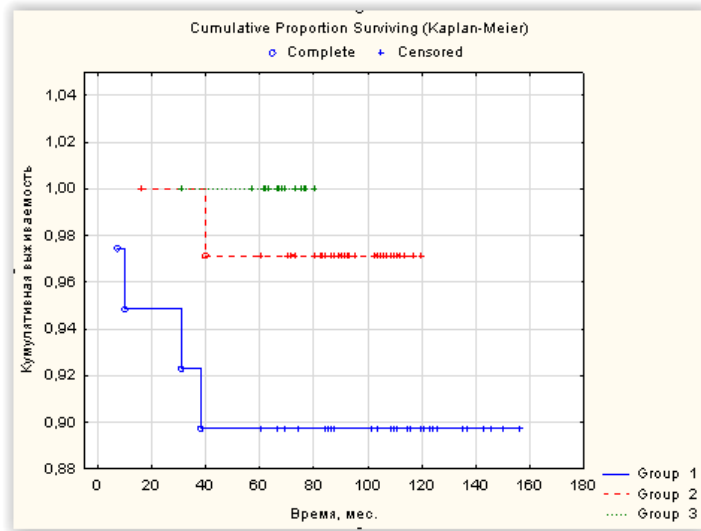


Рисунок 3.20 Общая выживаемость больных клинически ЛРП каждой из трех групп (1 –классическая люмботомия, 2 –ОПММ, 3 –лапароскопия).

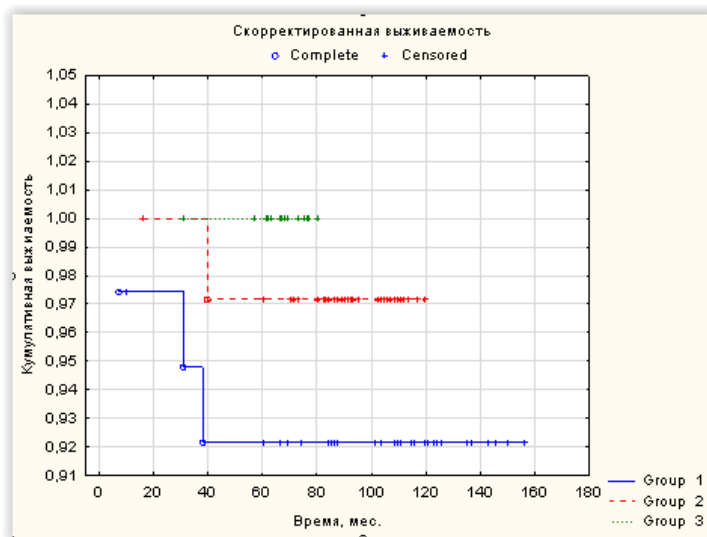


Рисунок 3.21 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП каждой из трех групп (1 –классическая люмботомия, 2 –ОПММ, 3 – лапароскопия).

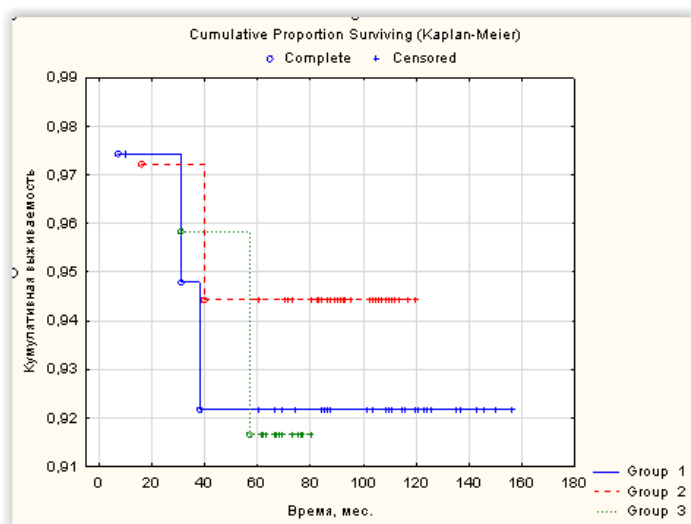


Рисунок 3.22 Безрецидивная выживаемость пациентов каждой из трех групп (1 –классическая люмботомия, 2 –ОПММ, 3 –лапароскопия).

Низкое число повторных проявлений заболевания и смертей в представленной группе больных при длительных сроках наблюдения не позволило выделить факторы риска скорректированной и безрецидивной выживаемости. При распределении результатов анализа выживаемости по полу и возрасту, нефрометрическим характеристикам, степени анаплазии G, категории pT, гистологическому строению опухоли достоверных различий между группами пациентов после открытых и лапароскопических оперативных вмешательств, также не выявлено ($p > 0,05$, для всех).

Таким образом все выше сказанное свидетельствует об онкологической оправданности применения предложенного хирургического мини доступа при органосохраняющем лечении РП.

3.9. Оценка функции передней брюшной стенки после резекции почки.

В представленной когорте из 119 больных, проведен сравнительный анализ частоты развития вышеперечисленных осложнений со стороны передней брюшной стенки в зависимости от хирургического доступа, выбранного для выполнения резекции почки. Функциональные результаты оценивались через 12 месяцев после операции. При физикальном осмотре

фиксирувалась деформация живота в положении стоя на стороне операции. При КТ брюшной полости определялись деформация, истончение или дефект мышц передней брюшной стенки в сравнении со здоровой стороной. Выявленные нарушения расценивались как миофасциальный дефект.

При сравнительном анализе частоты развития миофасциальных дефектов послеоперационные грыжи после резекции почки достоверно чаще формировались у пациентов с классической люмботомией – 19 (46,3%), при переднем межмышечном мини-доступе эти изменения выявлены только у 2 (5,5%) пациентов ($p < 0,05$), а при лапароскопическом доступе, изменения не определялись ни у одного больного ($p < 0,05$) (рис. 3.23, рис. 3.24, 3.25, 3.26). Всех пациентов с миофасциальными дефектами беспокоил хронический болевой синдром разной степени выраженности, проявляющийся при длительной физической нагрузке, что снижало их физическую активность.



Рисунок 3.23 Миофасциальный дефект у больного, оперированного посредством классической люмботомии.



Рисунок 3.24 КТ больного с миофасциальным дефектом в варианте комбинации нейропатической и истинной грыжи. Визуализируется расхождение мышц передней брюшной стенки и их атрофия в зоне перенесённой люмботомии справа.

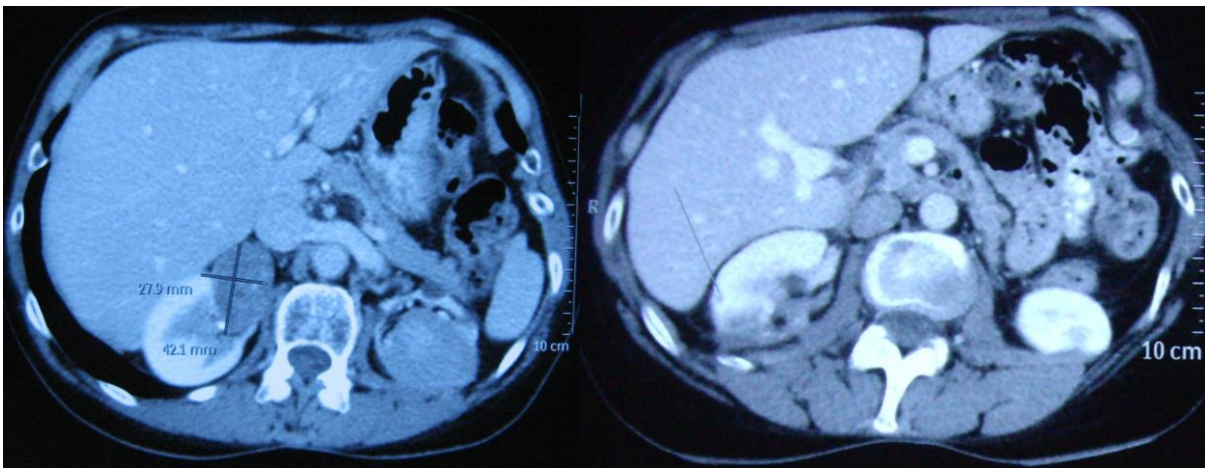


Рисунок 3.25 Двусторонняя резекция почек из ОПММ справа и слева. Миофасциальные дефекты отсутствуют. 1 – КТ двустороннего поражения почек. 2 – КТ после двусторонней резекции.



Рисунок 3.26 Передняя брюшная стенка пациентки после двустороннего ОПММ.

Таким образом, резекция почки через межмышечный мини-доступ, наряду с лапароскопической резекцией демонстрирует хороший косметический эффект и сохраняет функцию передней брюшной стенки (уменьшение частоты формирования послеоперационных грыж на 94,7%) по сравнению с классической люмботомией.

3.10. Интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Болевой синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале с последующей числовой интерпретацией от 1-10. 0 – боль отсутствует, 5 – умеренная боль, 10 – сильнейшая боль, какую можно только представить (числовая рейтинговая шкала оценки боли - NRS). Также применялась шкала оценки присутствия нейропатической боли S-LANSS [86].

На 1-ые сутки после оперативного вмешательства во всех трех группах больных отмечался умеренно выраженный болевой синдром, требовавший комбинированной анальгезии, в том числе опиоидными анальгетиками (трамадол) и нестероидными противовоспалительными препаратами (метамизол натрия, кеторолак, диклофенак натрия). В группах лапароскопического и межмышечного мини-доступа достоверного различия по интенсивности боли не выявлено ($p > 0,05$), этот факт свидетельствует в

пользу того, что основным патогенетическим механизмом формирования боли в раннем послеоперационном периоде является ишемия паренхимы почки в зоне резекции, в следствие нарушения кровотока гемостатическими швами. Выраженность боли у пациентов с классической люмботомией была выше в сравнении с другими больными ($p_{1,2}=0,04$, $p_{1,3}=0,04$), это, можно объяснить массивным повреждением мягких тканей при данном доступе (таблица 3.18). Средний балл по опроснику S-LANSS во всех исследуемых группах был не выше 12, что подтверждает отсутствие нейропатических механизмов болевого синдрома.

На 3-и и на 7-е сутки после операции, несмотря на значимое снижение интенсивности боли, выраженность этого синдрома при люмботомии оставалась достоверно выше в сравнении с больными других исследуемых группах ($p<0,05$). Боль продолжала носить ноцицептивный характер (S-LANSS менее 12 баллов во всех группах). Достоверного различия в выраженности боли между группами пациентов с межмышечным мини-доступом и лапароскопической резекцией почки выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, в ранние сроки после резекции почки основными механизмами развития боли являются ишемия почечной паренхимы и повреждение мягких тканей передней брюшной стенки, более выраженное при классической люмботомии.

Через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства в группах пациентов с межмышечным мини-доступом и лапароскопической резекцией почки болевой синдром купировался. Однако, среди пациентов, после люмботомии, часть больных (через 1 месяц - 21 человек (51,2%), через 3 месяца - 19 (46,3%)), продолжали предъявлять жалобы на боли легкой/умеренной интенсивности. Средний балл по шкале NRS в эти сроки составил: после 1-го месяца от момента оперативного вмешательства - $2,9\pm 0,8$; после 3-го месяца - $3,2\pm 0,9$. У всех 19 пациентов болевой синдром был проявлением сформировавшихся миофасциальных дефектов.

Таким образом, проведенные нами топографо-анатомические и клинические исследования привели к разработке нового оригинального хирургического доступа для выполнения резекции почки по поводу локализованной опухоли. Методом объективной оценки качества операционных доступов по А. Ю. Сазон-Ярошевичу доказаны его технические преимущества по сравнению с классической люмботомией. Сравнительная оценка клинических результатов применения данных доступов также подтверждает эти выводы. Это позволяет рекомендовать применение предложенного мини доступа в клинике, при невозможности использования лапароскопического доступа.

Глава 4 Радиочастотная и криоабляция у больных клинически ЛРП.

4.1. Собственный иммунный ответ на термическое разрушение опухоли почки методом радиочастотной или криогенной абляции.

Выявление случаев РП на ранних стадиях привело к повышению интереса к малоинвазивным аблативным методикам с достижением высоких или низких температур в ткани опухоли за счет конвертации энергии различных вариантов физического воздействия. К высоко температурным методам относятся радиочастотная (РЧА), микроволновая, и лазерная абляция с внутри тканевым расположением источника соответствующих волн и с его внешним расположением при использовании высоко сфокусированного ультразвука [118],[157]. Экспериментально доказано, что все эти физические факторы за счет перехода энергии волн в тепловую при прохождении их в тканях, создают ограниченный очаг коагуляционного некроза [121],[247]. Образование ледяного шара, с несколькими повторяющимися циклами охлаждения и оттаивания формируют зону крионекроза, отличающуюся от коагуляционного патофизиологическими механизмами его формирования. Основной характеристикой некроза при высоких температурах является денатурация белка, чего не происходит при низких температурах. Это отличие может

являться принципиальным при формировании специфического противоопухолевого иммунного ответа, в следствие разрушения белков с антигенными свойствами при коагуляционном некрозе [82],[176],[249].

Основными проблемами аблативных методов остаются трудность позиционирования источника энергии в ткани опухоли, индивидуальные различия в размерах формируемого участка некроза и отсутствие возможности визуально контролировать происходящие изменения в реальном времени, что может приводить к не полному разрушению опухолевого очага, о чем свидетельствует более высокая частота местных рецидивов у пациентов после абляции в сравнении с хирургической резекцией почки [103],[121],[212]. В связи с этим выбор доступа для абляции является принципиальным моментом. Только при наличии средств современной навигации таких как КТ с флюороскопией возможно перкутанное воздействие, при их отсутствие более целесообразен лапароскопический доступ, позволяющий визуально сопоставить зону некроза с объемом опухоли [185].

Решением Европейской и Американской Ассоциации Урологов как криоабляция, так и РЧА РП уже более 10 лет назад исключены из разряда экспериментальных методов и внесены в стандарты. Они, наряду с наблюдением, могут использоваться как альтернатива резекции почки при опухолях, не превышающих в диаметре 4 см, у пациентов с выраженной общесоматической патологией. Это подтверждено высоким уровнем скорректированной выживаемости от 94-100% при 5-ти летнем наблюдении, и низким уровнем обычно нетяжелых осложнений (2-4%) [219],[233],[243],[326],[367]. Сама процедура может выполняться под местной инфильтрационной анестезией, что делает ее доступной и для больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией.

В силу современных представлений об иммунологии опухолевого процесса остается недооцененным потенциал внутритканевого некроза опухоли. Выделяют два основных патогенетических этапа формирования иммунного ответа вследствие интерстициального некроза [248],[356]. Первый

это высвобождение большого числа внутриклеточных антигенов, часть из которых может являться опухоль специфическими [81],[271],[288]. Второй заключается в активации цитотоксических CD8 позитивных Т-лимфоцитов, через процедуру презентации им вышеописанных антигенов. По мнению большинства исследователей именно этот механизм активации иммунного ответа является типичной реакцией нормально функционирующей иммунной системы на интерстициальное разрушение опухоли [82],[105],[159],[347],[356]. Также отмечают увеличение активности натуральных киллеров (NK клеток), в ответ на криоабляцию их прирост составил 24,5% в сравнении с 16,5% при хирургическом лечении [264]. Таким образом все аблативные методы лечения приводят не только к внутритканевому разрушению опухоли, но и являются запускающим механизмом иммунного ответа [156],[283].

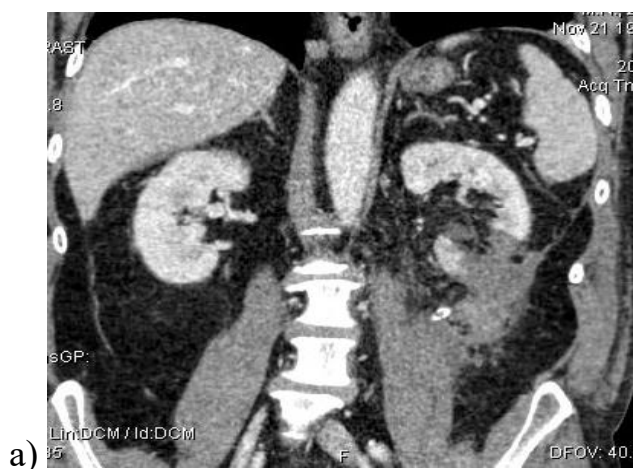
4.2. Роль РЧА в лечении клинически ЛРП.

4.2.1. Методика выполнения лапароскопической РЧА.

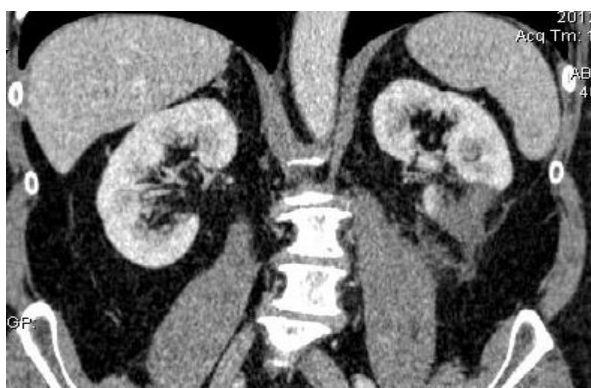
В основе методики лежит формирование зоны коагуляционного некроза за счет высвобождения тепловой энергии при прохождении электрического тока частотой 400-500 кГц. через ткань опухоли [224]. Для подведения электрического тока указанной частоты используются игольчатые или зонтичные электроды, вводимые в опухолевую ткань. Принципиально важно контролировать в реальном времени расположение электрода в объеме опухоли, что позволяет добиваться полного перекрытия образования коагуляционным некрозом. Сегодня точное расположение электрода должно контролироваться современными навигационными системами на основе КТ (рис. 4.1), которые способны визуализировать электрод в объеме опухолевого узла. Также эти системы позволяют оценить полноту некроза по выпадению зон контрастирования (рис. 4.2 а,б).



Рисунок 4.1 КТ контроль положения электрода для РЧА в опухоли.



а)



б)

Рисунок 4.2 Послеоперационный контроль полноты абляции а) на 1-е сутки после операции, визуализируется обширная зона выпадения контрастирования в ренальную фазу, полностью перекрывающая зону опухоли; б) 3 месяца после операции – сохранение зоны выпадения контрастирования, без признаков рецидива опухоли.

Современные ультразвуковые системы не позволяют производить точную оценку положения электрода, а применение ультразвуковых контрастов для оценки полноты некроза еще не нашло свое место в практике.

В связи с отсутствием на момент исследования КТ навигации мы использовали лапароскопический доступ к почке, позволяющий визуально оценить постановку электрода и объем некроза (рис. 4.3 а;б). Благодаря технической простоте введения иглы в опухоль при такой навигации, возможно проведение нескольких повторений абляции из разных вколов, что позволяет достичь более радикального некроза опухоли. В представляемой серии пациентов проводилось от 1 до 3 повторений РЧА воздействия на одну опухоль в зависимости от ее размеров. У 56 больных выполнено 71 РЧА воздействие, что в средних значениях на одну опухоль составило 1,4 раза. Таким образом при визуальном контроле полноты абляции для тотального некроза опухоли часто необходимо не менее 2 повторений РЧА, что необходимо учитывать при перкутанных доступах.

а)

б)

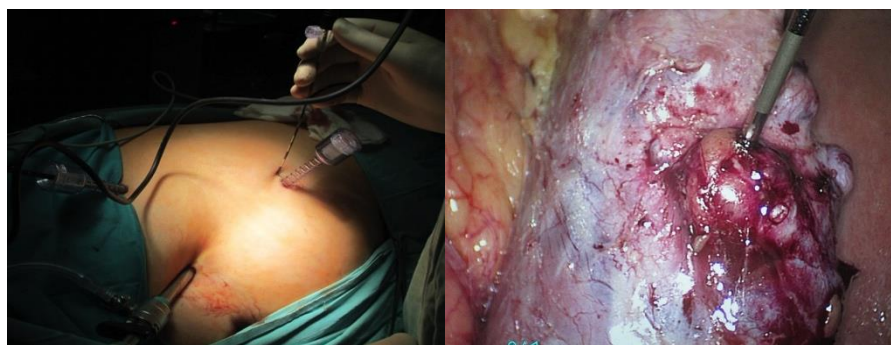


Рисунок 4.3 а) вид операционного поля с установленными троакарами и иглой для абляции; б) почка с множественными узлами хромофобного рака, игла введена в один из опухолевых узлов.

После позиционирования электрода и включения источника волн, температура вокруг зонда увеличивается выше $+100^{\circ}\text{C}$. Уже при температуре $+42/44^{\circ}\text{C}$ происходит тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, а при

+50°C разрушаются клеточные мембраны, начинается денатурация белка, и индуцируется коагуляционный некроз [249].

После осуществления лапароскопического доступа, мобилизации почки и визуализации опухоли, осуществлялась трепан-биопсия последней, с целью получения материала для гистологического исследования. Только затем выполнялась процедура РЧА со средним числом повторений из разных вколов 1,4 (1-3). В своей работе мы использовали аппарат RITA 1500x (AngioDynamics, U.S.), с зонтичным зондом серии «star burst», который раскрывается внутри опухоли семью игольчатыми излучателями после позиционирования в ней электрода. Степень раскрытия «зонтика» электрода можно регулировать внутри ткани от 1 до 5 см. в диаметре, что позволяет задавать объем воздействия. Температурный контроль обеспечивается термодатчиками, встроенными в каждую иглу зонда, проводится в реальном времени и позволяет объективно контролировать достижение температуры необходимой для коагуляционного некроза. В ходе нашей работы средняя температура между всеми иглами электрода во время абляции доводилась до $+100\pm 4^\circ\text{C}$, в среднем время достижения этой температуры от момента начала радиочастотного воздействия составило $14\pm 6,1$ минут, с последующей ее экспозицией 10 минут, с последующей коагуляцией хода электрода с гемостатической целью 3-5 минут. К сожалению, после начала РЧА ультразвуковой контроль невозможен из-за массивного газообразования внутри опухоли. Среднее время самой процедуры РЧА составляло 29 ± 6 минут. Проводилось от 1 до 3 повторений РЧА из разных вколов в зависимости от размеров и расположения опухоли. У 56 больных выполнено 71 РЧА, что в средних значениях составило 1,4 раза. Однако, какой-либо зависимости числа вколов от размеров узла не выявлено, что вероятно обусловлено определением полноты абляции только визуальным контролем. Среднее время операции составило 105 ± 14 мин. Длительность госпитализации составила 6 ± 1 дней.

4.2.2. Характеристика больных.

В период с 2011 по 2013 год РЧА выполнена 56 пациентам с образований почки, из них 39 (70%) больных имели гистологически подтвержденный почечноклеточный рак, а у 17 (30%) процесс носил доброкачественный характер. У 4 пациентов образование располагалось в единственной почке. Средний возраст составил $62,3 \pm 11,1$ (36-85) лет. Всем больным перед абляцией выполнялась тонкоигольная биопсия, у 39 (69,6%) больных опухоль гистологически верифицирована как почечно-клеточный рак, из них светлоклеточный вариант составил 94,8%, хромофобный рак 2,6%, папиллярный 2,6%. У 17 (30,4%) больных опухоль имела доброкачественный характер: ангиомиолипома 9 (52,9%), онкоцитома 6 (35,3%), аденома 1(5,9%), фиброма 1(5,9%) (таб. 4.1).

Таблица 4.1 Распределение образований почки по гистологическим типам.

Гистологический тип опухоли	Частота выявленных случаев n=56
Светлоклеточный ПР	37(66,1%)
Хромофобный ПР	1(1,8%)
Папиллярный ПР	1(1,8%)
Ангиомиолипома	9(16,1%)
Онкоцитома	6(10,6%)
Аденома	1(1,8%)
Фиброма	1(1,8%)

Больные с доброкачественными опухолями были исключены из дальнейшего анализа, сформирована группа из 39 пациентов со злокачественным процессом, которая подвергнута дальнейшему изучению.

Средний размер опухолевого узла, по данным лучевых методов визуализации (КТ) составил $3,34 \pm 0,46$ см. При предоперационном стадировании 2,6% опухолей соответствовали стадии cT1bN0M0 (размер опухоли 4,5 см), у остальных 38(97,4%) больных раком почки стадия заболевания соответствовала cT1aN0M0. Степень дифференцировки опухоли не определялась из-за малого объема патоморфологического материала, полученного при трепане биопсии.

По шкале риска развития осложнений R.E.N.A.L. большинство опухолей относились к группе низкого риска 37(94,8%) и только 2(5,2%) больных к промежуточному риску.

4.2.3. Онкологические результаты РЧА клинически ЛРП.

Больные находились под динамическим наблюдением, медиана наблюдения составила 51 месяц. В первый год каждые 3 месяца выполнялось КТ исследование брюшной полости, далее каждые 6 месяцев до 5 лет. Наличие местного рецидива определяли по данным КТ с внутривенным контрастированием и подтверждали данными биопсии. За период наблюдения выявлено 4(10,6%) рецидива, в сроки 3, 6, 21 и 33 месяца, при биопсии подтверждено наличие светлоклеточного РП. 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 89,6% (таб. 4,2), (рис. 4.4). Троице пациентам выполнена лапароскопическая нефрэктомия, при оценке патоморфологического материала подтверждено наличие рецидива РП в зоне предшествующей абляции. При дальнейшем наблюдении признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. У пациента с признаками рецидива через 3 месяца состояние расценено как не полная абляция опухоли, выполнена повторная лапароскопическая РЧА, достигнут полный некроз очага, до настоящего времени признаков рецидива РП не

выявлено. От прогрессирования опухолевого процесса умерших не было, 5-ти летняя скорректированная выживаемость составила 100%. За период наблюдения от других причин умерло 3 больных, 5-ти летняя общая выживаемость составила 92,3% (таб. 4.2). Причинами смерти явились: острый инфаркт миокарда, сердечно сосудистая недостаточность и прогрессирование рака прямой кишки.

Таблица 4.2 Пяти летняя выживаемость больных клинически ЛРП после РЧА.

5-ти летняя выживаемость	
Общая	92,3%
Скорректированная	100%
Безрецидивная	89,4%

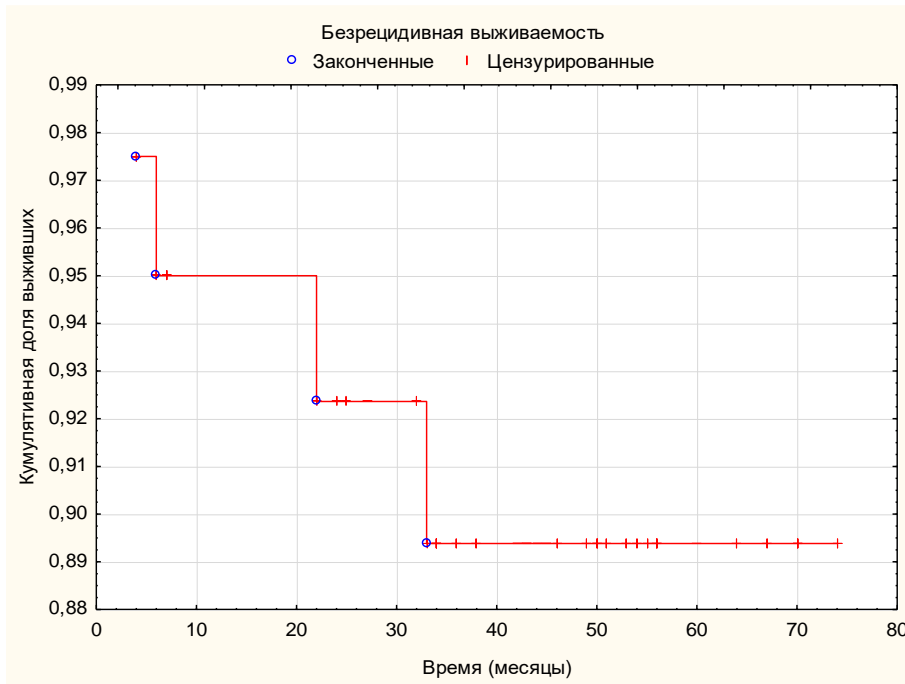


Рисунок 4.4 5-ти летняя безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП после РЧА.

4.2.4. Осложнения лапароскопической РЧА у больных клинически ЛРП.

Лапароскопическая РЧА продемонстрировала отсутствие интраоперационных осложнений. Распределение числа больных по объему кровопотери представлено на графике, среднее значение составило 79,0 мл. (0-300 мл.) (рис. 4.5).

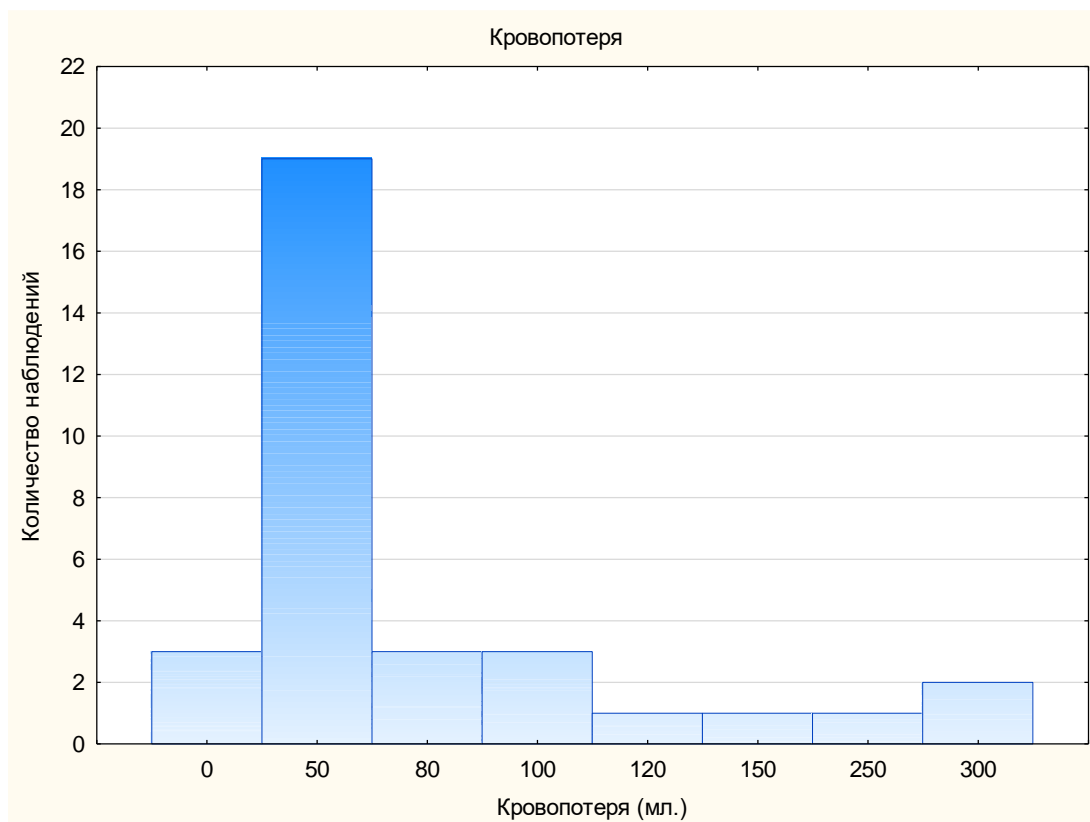


Рисунок 4.5 Распределение больных клинически ЛРП по объему кровотечения при РЧА.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась УЗИ и КТ-диагностика с целью оценки полноты абляции и для выявления локальных послеоперационных осложнений (мочевой затек, гематома). При КТ контроле на следующий день после РЧА у всех пациентов достигнут полный некроз опухолевого узла.

Единственным послеоперационным осложнением в раннем периоде было формирование подкапсульной гематомы объемом до 150 мл, которая не потребовала повторного хирургического вмешательства и велась до разрешения консервативно (рис. 4.6).



Рисунок 4.6 Подкапсульная гематома левой почки, после РЧА.

РЧА с применением лапароскопической навигации демонстрирует высокий уровень 5-ти летней выживаемости и низкую частоту осложнений, что делает данную методику методом выбора у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

4.2.5. Выделительная функция почек после РЧА.

Функциональные нарушения оценивались по изменению уровня СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта:

Для мужчин – (референсные значения 90-150 мл./мин.)

$СКФ = 1,23 \times (140 - \text{возраст(годы)}) \times \text{масса тела(кг.)} / \text{креатинин крови (микромоль/л.)}$

Для женщин - (референсные значения 90-130 мл./мин.)

$СКФ = 1,05 \times (140 - \text{возраст(годы)}) \times \text{масса тела(кг.)} / \text{креатинин крови (микромоль/л.)}$

Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Оценка соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения выполнена с помощью критериев: Шапиро–Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных переменных, эмпирический закон которых не противоречил

теоретическому закону нормального распределения, использованы среднее арифметическое значение и стандартное отклонение: $M \pm \sigma$. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей в зависимых выборках выполнена по t-тесту Стьюдента. Экспериментальный уровень значимости «р» учитывали с точностью до 0,05. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

В анализ выделительной функции включен 31 больной РП после РЧА из вышеописанных. Расчетную СКФ определяли до операции, на 3 сутки после и через 1 месяц. Среднее значение исходной (предоперационной) СКФ составил $85,2 \pm 24,76$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($30,7 - 125$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) (рис. 4.7). Оценка острых изменений выделительной функции почек вследствие РЧА производилась путем сравнения исходного уровня СКФ с ее значениями на 3 сутки после операции, средние значения которой составили $78,27 \pm 23,02$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($36,2 - 123$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) (рис. 4.8).

При сравнении почечной функции до и через 3 суток после РЧА выявлены достоверные различия $p=0,000017$. Сравнение произведено с учетом того, что выборки значений СКФ зависимые, а распределение соответствует нормальному (рис. 4.9). Для оценки статистической значимости выбран t-тест Стьюдента.

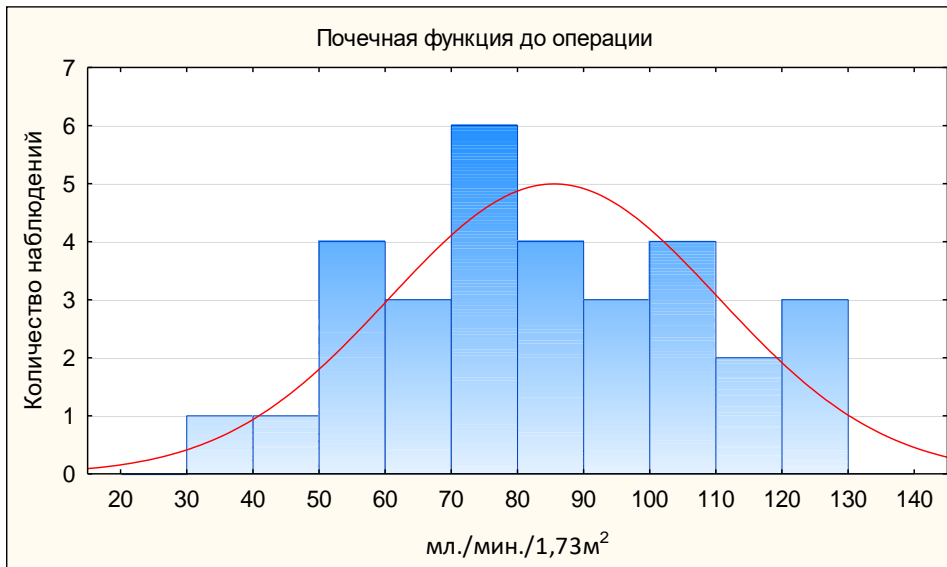


Рисунок 4.7 Распределение больных клинически ЛРП по уровню исходной СКФ.

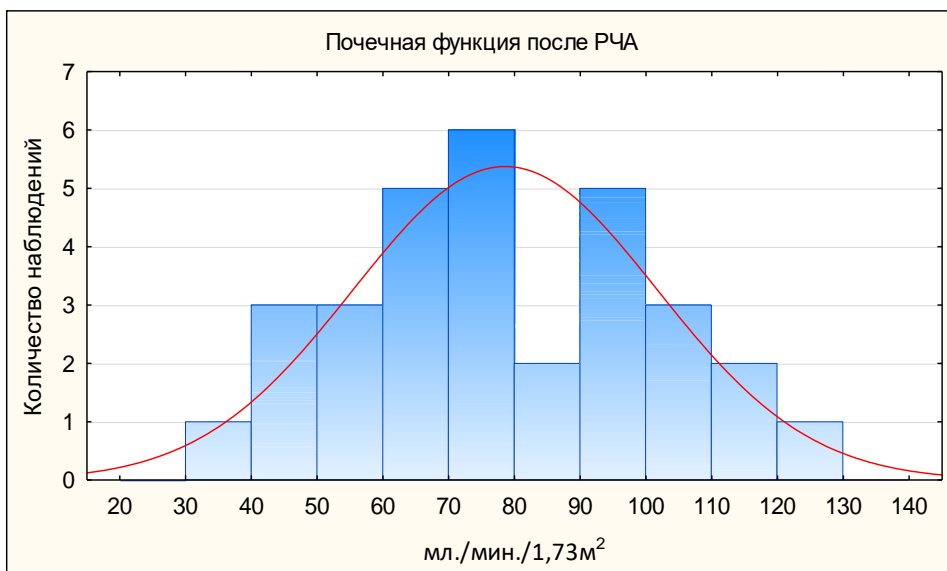


Рисунок 4.8 Распределение больных клинически ЛРП по уровню СКФ на 3 сутки после РЧА.

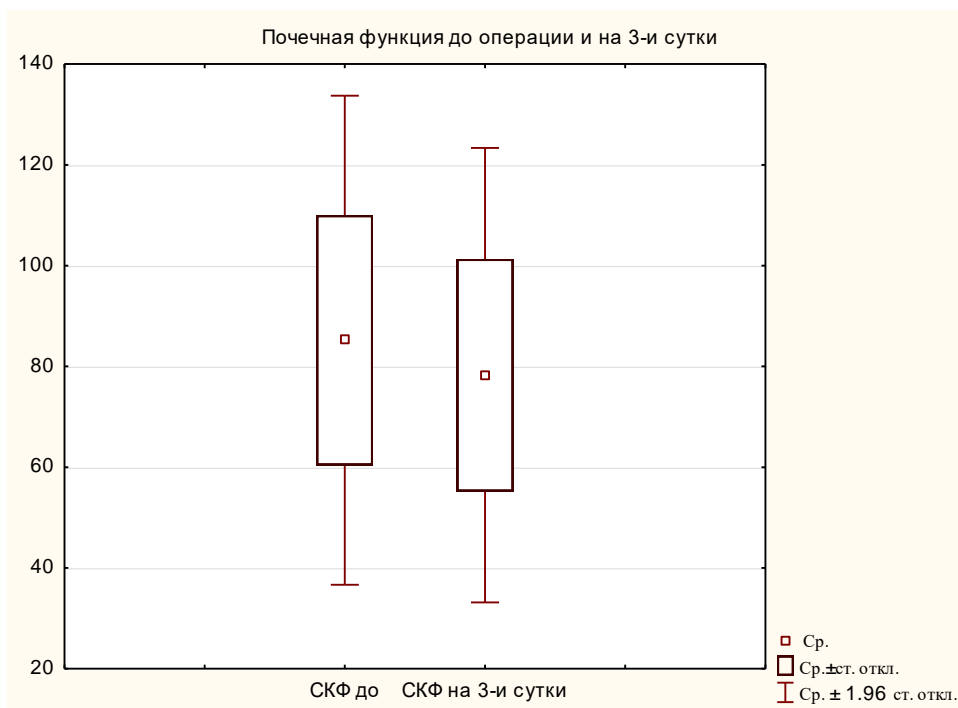


Рисунок 4.9 Сравнение СКФ (мл./мин./1,73м²) до и на 3 сутки после РЧА. Различия достоверны $p=0,000017$.

Среднее значение СКФ через месяц после РЧА составило $84,0 \pm 23,6$ мл./мин./1,73м² (33,4 - 126 мл./мин./1,73м²) (рис. 4.10). При сравнении исходной СКФ и через месяц после РЧА различия статистически не достоверны $p=0,051$ (рис. 4.11), что свидетельствует о восстановлении функции почек до исходного по истечению месячного срока.

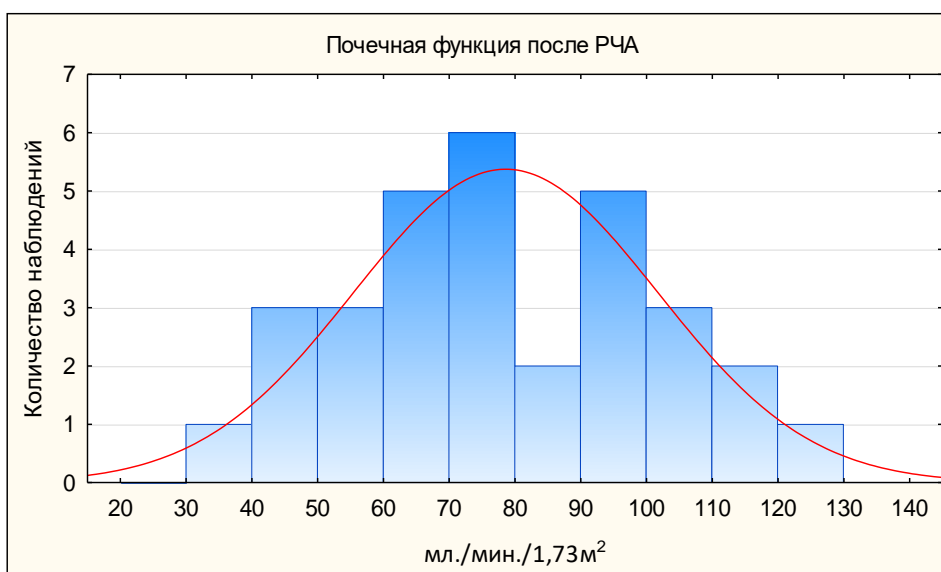


Рисунок 4.10 Распределение больных клинически ЛРП по уровню СКФ через месяц после РЧА.

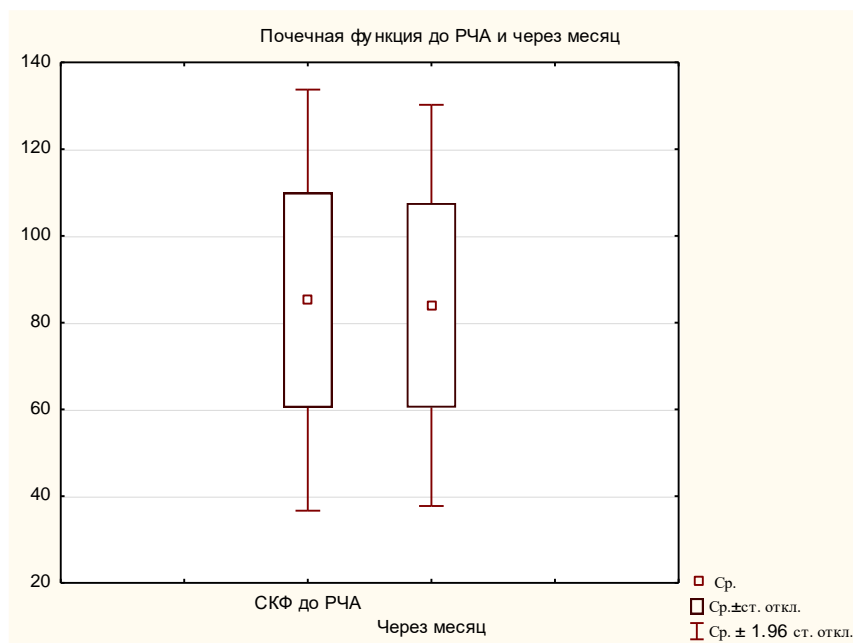


Рисунок 4.11 Сравнение СКФ (мл./мин./1,73м²) до и через месяц после РЧА. Различия не достоверны $p=0,051$.

4.2.6 Оценка влияния РЧА на выделительную функцию почек в зависимости от ее исходного состояния.

Учитывая большую вариабельность клинической значимости СКФ в представленной группе больных, последние разделены на 3 части по степени нарушения выделительной функции почек: нормальная СКФ более 90 мл./мин./1,73м.², средний уровень от 90 до 60 мл./мин./1,73м.², выраженное нарушение менее 60 мл./мин./1,73м.². При выраженном нарушении СКФ риск развития острой почечной недостаточности более высокий в следствие низких резервов, поэтому оценка степени влияния РЧА на функцию почек у этой группы больных является наиболее важной задачей.

4.2.6.1. Группа больных клинически ЛРП с выраженным нарушением выделительной функции.

В исследуемой группе пациентов выраженное нарушение функции почек выявлено у 6 больных, все из них имели 2 почки с нормальной эвакуаторной функцией. Патогенетическим фактором формирования хронической болезни

почек у этих больных явилась гипертоническая болезнь, а у двоих ее сочетание с сахарным диабетом. Среднее значение исходной (предоперационной) СКФ у пациентов с выраженным нарушением функции почек составил $50,8 \pm 10,6$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($30,7 - 59$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$), после РЧА на 3 сутки $47,6 \pm 8,96$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($36,2 - 59,6$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$), а через месяц $51,2 \pm 9,7$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($33,4 - 60,4$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) (таб. 4.3). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова распределение значений СКФ в группе пациентов с изначальной скоростью клубочковой фильтрации от 30 до 59 мл./мин./ $1,73\text{м}^2$, до и на 3 сутки и через месяц после РЧА соответствовало нормальному (рис. 4.12, 4.13 и 4.14).

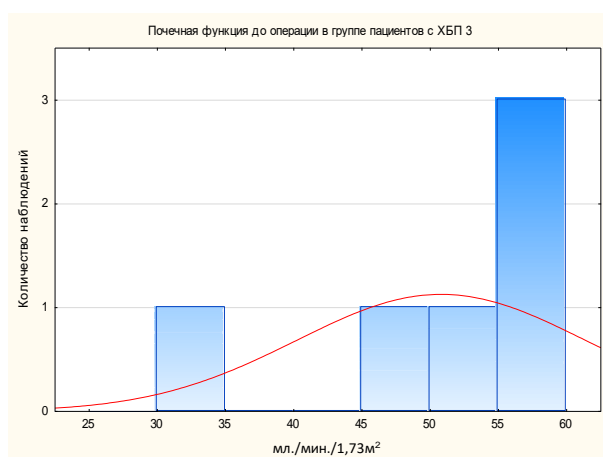


Рисунок 4.12 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе пациентов со СКФ от 30 до 59 мл./мин./ $1,73\text{м}^2$. до РЧА. Соответствует нормальному.

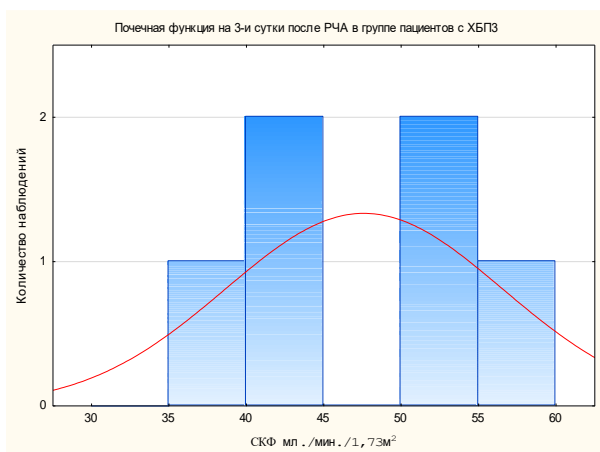


Рисунок 4.13 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе пациентов со СКФ от 30 до 59 мл./мин./1,73м.². на 3 сутки после РЧА. Соответствует нормальному.

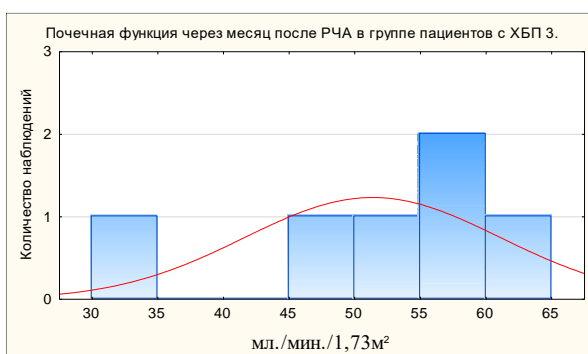


Рисунок 4.14 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе пациентов со СКФ от 30 до 59 мл./мин./1,73м.². через месяц после РЧА. Соответствует нормальному.

Таблица 4.3 Значения СКФ у больных РП с ХПН 3 стадии до и после РЧА.

№	СКФ до РЧА мл./мин./1,73м. ²	СКФ после РЧА на 3 сутки мл./мин./1,73м. ²	СКФ после РЧА через мес. мл./мин./1,73м. ²
1	30,7	36,2	33,4
2	48,2	40,4	47,8
3	52,9	53,4	53,0
4	55,7	59,6	56,6
5	58,3	52,6	56,2
6	59	43,4	60,4
Среднее	50,8	47,6	51,2

Различия в СКФ у больных раком почки с хронической болезнью почек 3 стадии до и после РЧА на 3 сутки и через месяц при условии нормального распределения значений в сопоставимых выборках были статистически незначимы $p=0,37$, $p=0,55$ (рис. 4.15 и 4.16). При этом в ряде наблюдений СКФ возрастала, что вероятно было ассоциировано с интраоперационной инфузионной терапией.

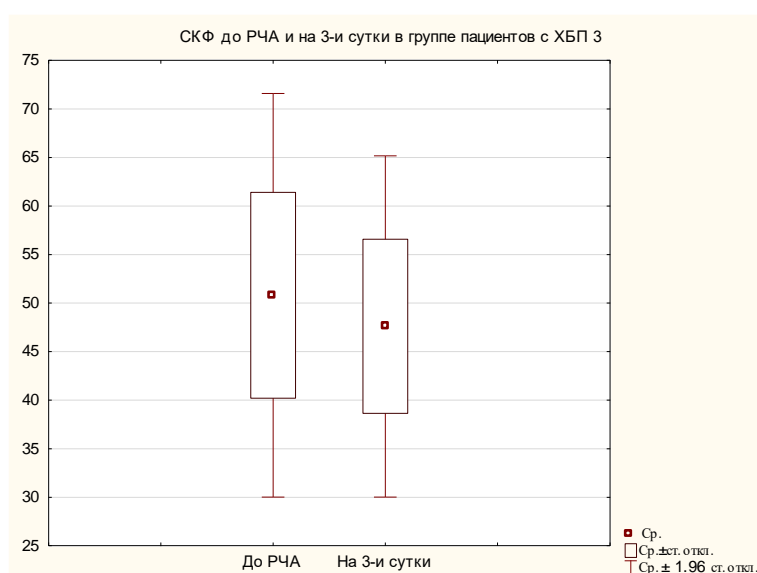


Рисунок 4.15 Различия СКФ до и на 3 сутки после РЧА в группе больных РП с исходным нарушением СКФ 3 стадии. Различия не достоверны $p=0,37$.

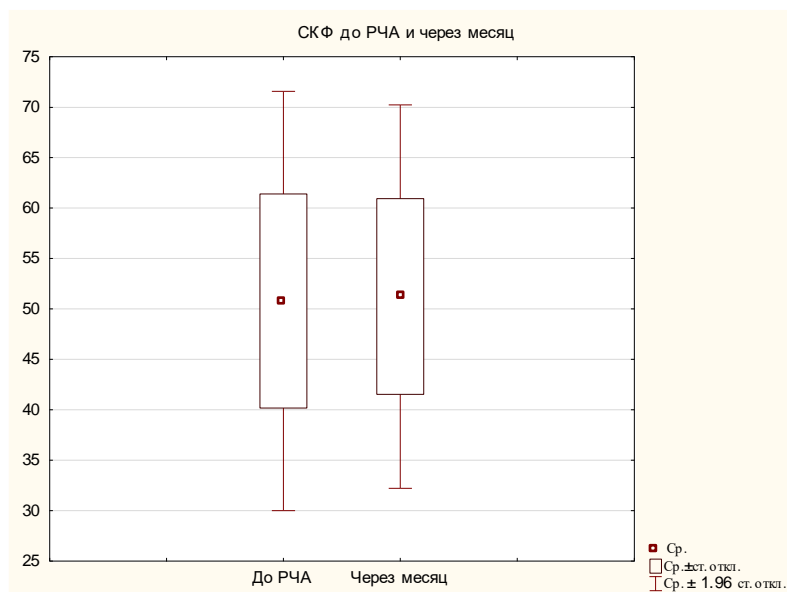


Рисунок 4.16 Различия СКФ до и через месяц после РЧА в группе больных РП с исходным нарушением СКФ 3 стадии. Различия не достоверны $p=0,55$.

Таким образом, у пациентов с исходным нарушением функции почек 3 стадии (СКФ ниже $60,0 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$) РЧА не вызывала клинически значимого снижения уровня фильтрации. У всех больных этой группы СКФ не снижалась ниже $30,0 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$.

4.2.6.2 Группа больных клинически ЛРП со средним нарушением выделительной функции.

Пациенты со средним нарушением функции почек составили группу из 13 человек. Среднее значение исходной (предоперационной) СКФ у этих больных составил $77,4 \pm 7,76 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$ ($66,5 - 89,5 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$), на 3 сутки после РЧА $70,3 \pm 8,83 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$ ($47,9 - 83,4 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$), а через месяц $79,7 \pm 7,88 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$ ($65,3 - 90,4 \text{ мл./мин./}1,73\text{м.}^2$) (таб. 4.4). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова распределение значений СКФ в группе пациентов с изначальной скоростью клубочковой

фильтрации от 60 до 90 мл./мин./1,73м.², до и на 3 сутки и через месяц после РЧА соответствовало нормальному (рис. 4.17, 4.18 и 4.19).

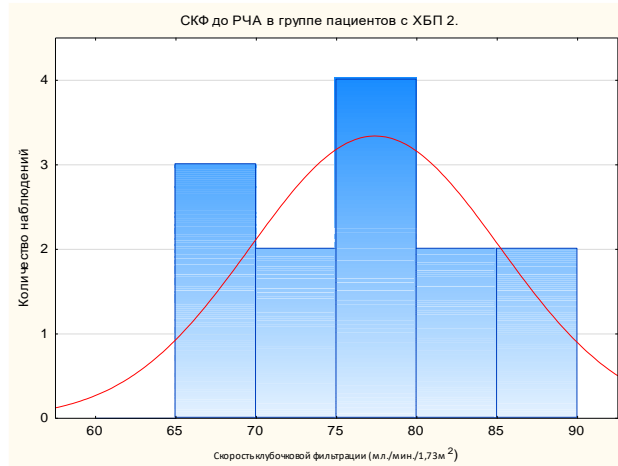


Рисунок 4.17 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных РП со СКФ от 60 до 90 мл./мин./1,73м.². до РЧА. Соответствует нормальному.

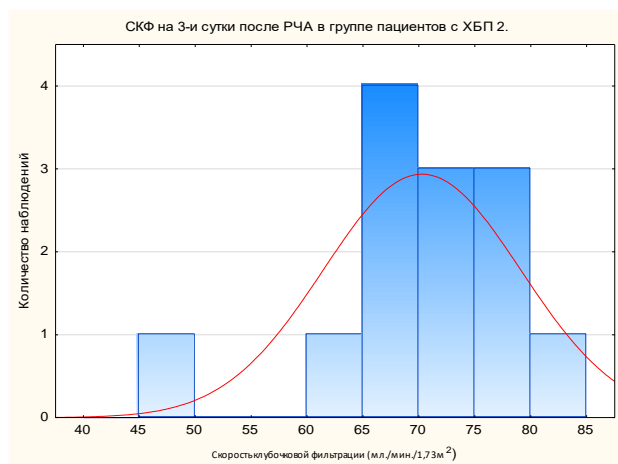


Рисунок 4.18 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных РП со СКФ от 60 до 90 мл./мин./1,73м.². на 3 сутки после РЧА. Соответствует нормальному.

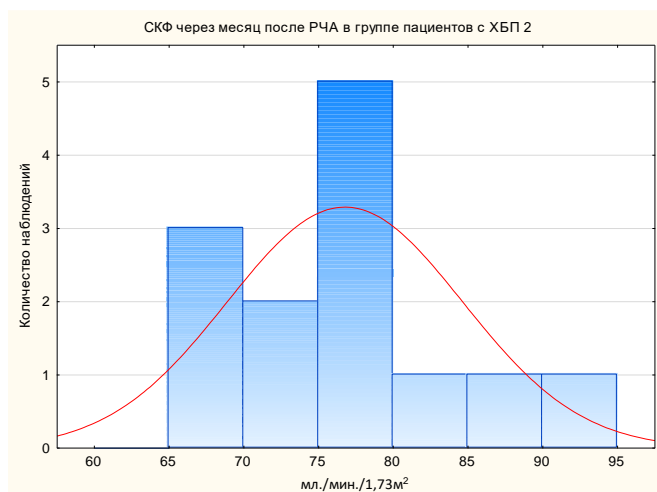


Рисунок 4.19 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных РП со СКФ от 60 до 90 мл./мин./1,73м². через месяц после РЧА. Соответствует нормальному.

Таблица 4.4 Значения СКФ у больных РП с ХПН 2 стадии до и после РЧА.

№	СКФ до РЧА мл./мин./1,73м. ²	СКФ после РЧА на 3 сут. мл./мин./1,73м. ²	СКФ после РЧА через мес. мл./мин./1,73м. ²
1	66,5	71,4	65,3
2	66,9	65,4	66,8
3	68,7	64,8	68,8
4	73	47,9	71,6
5	73,4	73,4	72,6
6	76,8	77,5	76,3
7	77	67	77,1
8	77,5	76,9	76,4
9	79,1	67,8	79,8
10	83,9	73,1	84,2
11	84,9	66,7	79,7
12	89	83,4	90,4
13	89,5	78,3	88,9
Среднее	77,4	70,27	76,8

Различия в СКФ у больных РП с ХПН 2 стадии до и на 3 сутки после РЧА были статистически не значимы $p=0,37$ (рис. 4.20).

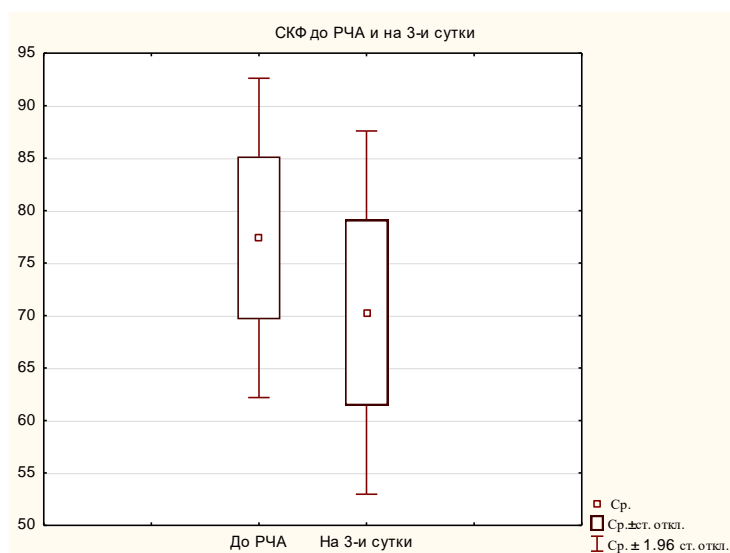


Рисунок 4.20 Различия СКФ до и на 3 сутки после РЧА в группе клинически ЛРП с умеренным нарушением СКФ. Различия не достоверны $p=0,17$.

Только у одного пациента из этой группы в ранний послеоперационный период отмечено падение СКФ ниже $60 \text{ мл./мин./1,73м.}^2$ (с 73 до 47,9), снижение СКФ было связано с развитием послеоперационного осложнения - подкапсульной гематомы (рис. 4.4). При оценке СКФ у данного пациента через месяц цифры восстановились до уровня исходных $71,6 \text{ мл./мин./1,73м.}^2$. Ни у одного из представленных больных в ответ на РЧА не отмечено развития острой почечной недостаточности со СКФ ниже $30 \text{ мл./мин./1,73м.}^2$. У 3 больных с единственной почкой, вошедших в эту группу, предоперационный уровень СКФ не превышал 75 ($66,5$; $68,7$ и $73,4$) мл./мин./1,73м.^2 , после РЧА снижение было не ниже 60 ($71,4$; $64,8$ и $73,4$) мл./мин./1,73м.^2 (таб. 4.4).

При сравнении исходных значений СКФ с результатами через месяц после РЧА различия также были не достоверны $p=0,17$ (рис. 4.21).

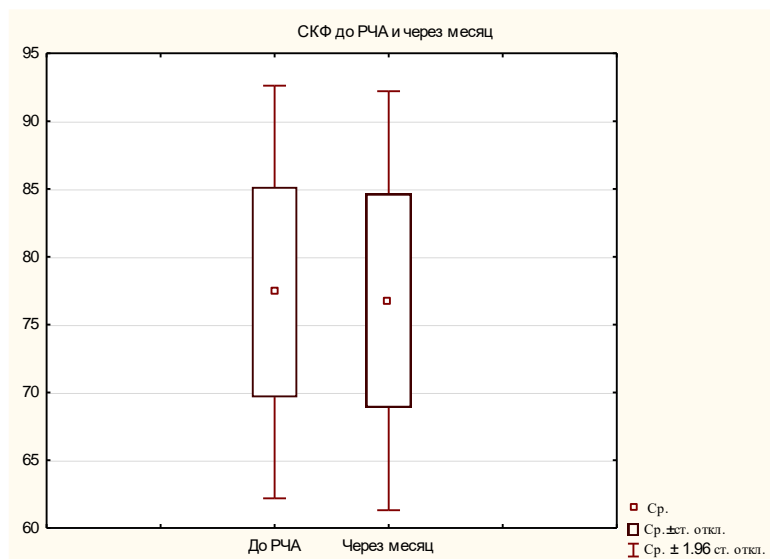


Рисунок 4.21 Различия СКФ до и через месяц после РЧА в группе больных клинически ЛРП с умеренным нарушением СКФ. Различия не достоверны $p=0,17$.

4.2.6.3 Группа больных клинически ЛРП с не нарушенной выделительной функцией почек.

У 12 больных была исходно нормальная функция почек по уровню СКФ, ее среднее значение до операции составило $110,8 \pm 10,98$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($97,0 - 124,6$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) на 3 сутки после РЧА $102,3 \pm 10,3$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($88,1 - 122,8$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) и через месяц $108,2 \pm 10,96$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ ($91,1 - 121,3$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) (таб. 4.5). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова распределение значений СКФ в группе пациентов с нормальными значениями скорости клубочковой фильтрации более 90 мл./мин./ $1,73\text{м}^2$, до и на 3 сутки и через месяц после РЧА соответствовало нормальному (рис. 4.22, 4.23 и 4.24).

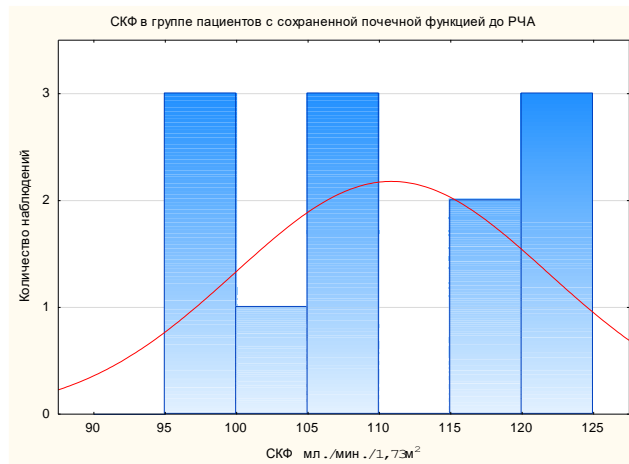


Рисунок 4.22 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных клинически ЛРП со СКФ более 90 мл./мин./1,73м². до РЧА. Соответствует нормальному.

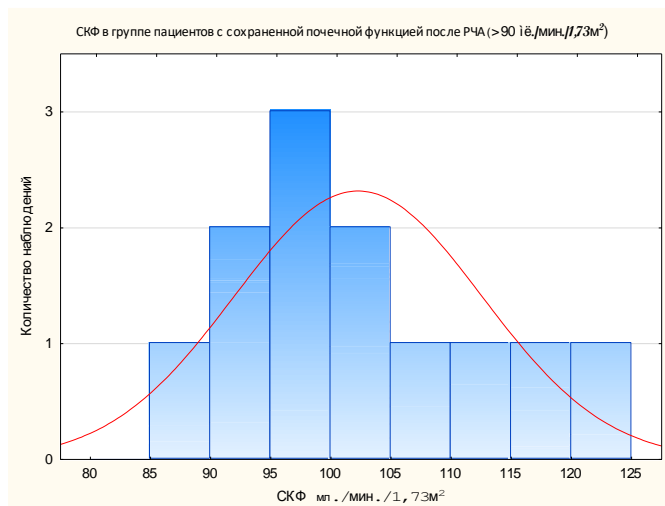


Рисунок 4.23 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных клинически ЛРП со СКФ более 90 мл./мин./1,73м². на 3 сутки после РЧА. Соответствует нормальному.

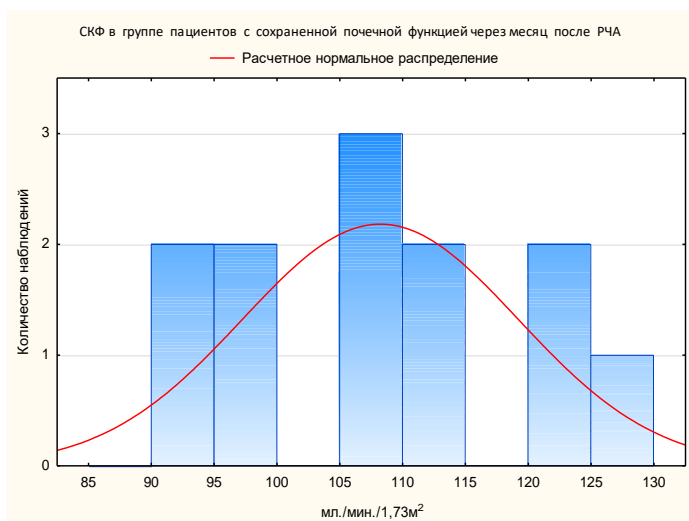


Рисунок 4.24 Распределение значений СКФ по критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в группе больных клинически ЛРП со СКФ более 90 мл./мин./1,73м². через месяц после РЧА. Соответствует нормальному.

Таблица 4.5 Значения СКФ у больных РП с нормальной функцией до и после РЧА.

№	СКФ до РЧА мл./мин./1,73м ²	СКФ после РЧА на 3 сут. мл./мин./1,73м ²	СКФ после РЧА через мес. мл./мин./1,73м ²
1	97	88,1	91,1
2	99	99	99
3	99,4	92,8	98,9
4	100,4	97,9	98,7
5	106,2	102,6	106,6
6	107	91,1	108,3
7	108,5	100,1	110,2
8	119,2	99,8	109,7
9	119,7	105,4	120,6
10	124,5	122,8	121,3
11	124,6	110,4	112,3
12	124,6	117,1	126,2
Mean	110.1	102.3	108,2

Различия в СКФ у больных клинически ЛРП с нормальной функцией до и после РЧА были статистически значимы $p=0,000557$, средняя дельта составила $7,8 \text{ мл./мин./}1,73\text{м}^2$ (рис. 4.25). Ни у одного пациента из этой группы снижение СКФ после РЧА не было ниже $90 \text{ мл./мин./}1,73\text{м}^2$.

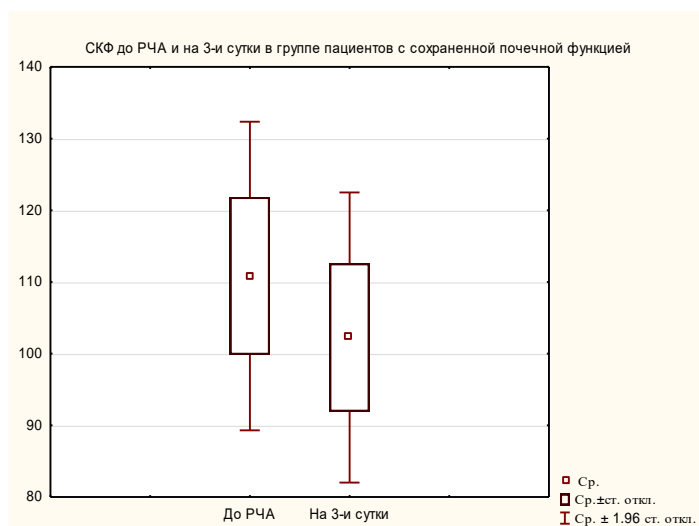


Рисунок 4.25 Различия СКФ до и через 3 суток после РЧА в группе больных клинически ЛРП без нарушения СКФ. Различия достоверны $p=0,000557$.

Следовательно, у больных раком почки с нормальной исходной выделительной функцией РЧА в первые сутки после операции вызвала достоверное ее снижение, однако не приводила к клинически значимому нарушению.

При сравнении СКФ через месяц с исходными данными, различия были статистически не достоверны $p=0,074$, таким образом выделительная функция почек полностью восстановилась (рис. 4.26).

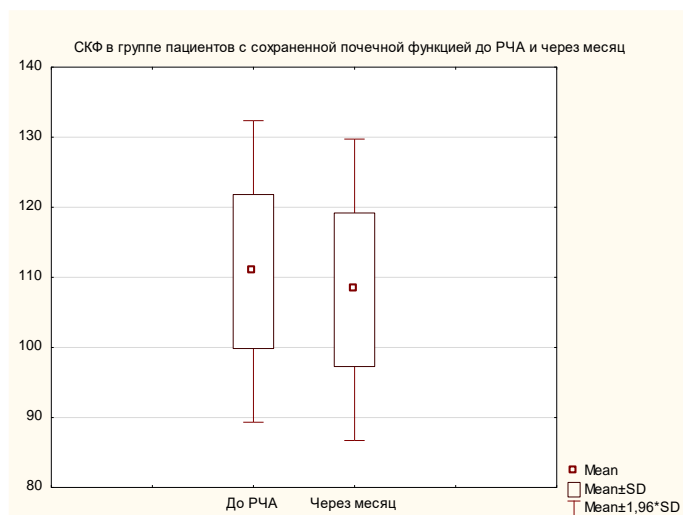


Рисунок 4.26 Различия СКФ до и через месяц после РЧА в группе больных клинически ЛРП без нарушения СКФ. Различия недостоверны $p=0,074$.

4.2.7 Оценка функции паренхимы почки по КТ перфузии после РЧА на первые сутки.

Отсутствие повреждений паренхимы почки в зонах, непосредственно прилегающих к РЧА, было продемонстрировано при оценке КТ перфузии в первые сутки после операции (рис. 4.26). У 23 больных произведен расчет объема сформированного коагуляционного некроза опухоли по данным КТ и оценка зоны выпадения перфузии паренхимы почки в трех рабочих и одном контрольном измерениях на каждом из 5 срезов КТ (таб. 4.6).

Объем опухолевого узла и коагуляционного некроза вычислялся по формуле шара:

$$V=4\pi R^3/3$$

V-объем шара

R- радиус (половина наибольшего размера измерения по КТ)

π -3,14

Расчетный объем опухоли до операции соответствовал объему коагуляционного некроза, достоверных различий не выявлено $p=0,086$. В участках, прилегающих к зоне некроза уровень перфузии соответствовал

здоровой ткани почки, а в зоне коагуляционного некроза она практически отсутствовала. Таким образом РЧА формирует коагуляционный некроз опухоли, не приводя к функциональным нарушениям окружающей паренхимы, что также подтверждается отсутствием клинически значимого снижения выделительной функции почек по СКФ.

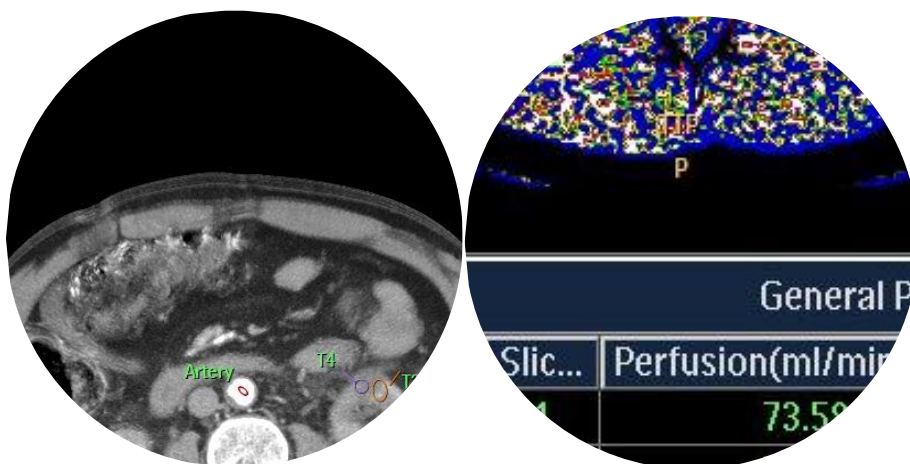


Рисунок 4.26 КТ больного клинически ЛРП стадии c/pT1aN0M0 в первые сутки после РЧА и перфузионная карта.

Таблица 4.6 Значения уровней перфузии в точках измерения паренхимы после РЧА клинически ЛРП.

Локация	Перфузия (мл/мин)	Перфузия (мл/100 г.)
T1	73,58	38,02
T2	76,46	39,81
T3	41,41	16,38
T4	6,2	2,54

Не мало важным фактором является и то, что это вмешательство проходит без тепловой ишемии, что дает дополнительные выгоды в сохранении функции почки особенно у пациентов с хронической болезнью почек.

4.3. Формирование иммунного ответа у больных клинически ЛРП после РЧА.

Кроме достижения факта формирования коагуляционного некроза опухоли в литературе представлены исследования, согласно которым внутри тканевой некроз опухоли может служить пусковым механизмом формирования протективного иммунного ответа. М. Matuszewski с коллегами продемонстрировал значительные изменения в соотношении периферических иммунных клеток у пациентов с почечно-клеточной карциномой после РЧА [231]. Кроме того, в биоптатах печени, полученных после термоабляции, были обнаружены скопления макрофагов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов [347]. Таким образом, локальное разрушение опухолевой ткани приводит к существенному выбросу антигенов [294], которые становятся доступными для клеток иммунной системы (макрофагов, дендритных клеток). Кроме того, презентация антигенов, в ходе которой макрофаги и дендритные клетки, стимулируют иммунный ответ путём представления захваченного ими антигена Т-лимфоцитам, может происходить их активация, что приводит к специфической противоопухолевой активности, сравнимой с эффектом адьювантной иммунотерапии [248], [281],[352].

Роль РЧА в индукции специфического противоопухолевого ответа у онкологических пациентов в настоящее время далека от полного понимания, а подобные исследования у пациентов с РП в литературе практически не представлены. Изучение противоопухолевого иммунного ответа у пациентов с РП после РЧА может привести к лучшему пониманию эффектов абляции и улучшить ее эффективность. Кроме того, обнаружение новых механизмов активации иммунной системы может привести к возможности использовать

РЧА вместе с системной иммунотерапией в качестве нового комбинированного лечения при РП [80],[295],[336],[368].

Целью нашего исследования было оценить влияние РЧА на состав иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных РП в процессе лечения и наблюдения (а именно: до операции, в первые сутки после операции, на седьмые сутки и через 1 месяц после операции) и сравнить данные с результатами, полученными при выполнении лапароскопической резекции почки. Оценивались следующие показатели периферической крови: Т-лимфоциты ($CD3^+CD19^-$), В-лимфоциты ($CD3^-CD19^+$), Т-хелперы ($CD3^+CD4^+$), активированные Т-хелперы ($CD3^+CD4^+HLA-DR^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$), активированные цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+HLA-DR^+$), натуральные киллеры (NK-клетки) ($CD3^-CD16^+56^+$), Т-регуляторные лимфоциты ($CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$) и иммунорегуляторный индекс ($CD4^+/CD8^+$).

4.3.1. Характеристика больных клинически ЛРП перенесших РЧА.

В исследование было включено 29 больных (16 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил $61,7 \pm 8,5$ лет. Все пациенты имели гистологически верифицированный рак почки стадии pT1aN0M0 со средним размером $2,9 \pm 0,9$ см. Оценка опухолевого узла производилась методом КТ с в/в-контрастированием и УЗИ.

Первую группу составили 20 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая РЧА. У 4 пациентов образование располагалось в единственной почке. Средний размер составил $2,7 \pm 0,5$ см. По шкале риска послеоперационных осложнений R.E.N.A.L. 16 пациентов соответствовали группе низкого риска, 4 больных с полностью интрапаренхиматозно располагающейся опухолью, соответствовали промежуточному риску. Все пациенты были с гистологически верифицированным раком почки, по

результатам тонкоигольной биопсии: 19 имели светлоклеточный вариант, один хромофобный. Все пациенты стадировались с/pT1aN0M0.

Во вторую группу вошли 9 пациентов с почечно-клеточным раком светлоклеточным вариантом стадии с/pT1aN0M0, которым выполнялась лапароскопическая резекция почки. Набор пациентов во вторую группу был прекращен досрочно, в связи с отсутствием каких-либо изменений в иммунограмме во всех временных контрольных точках. Средний размер опухоли у пациентов второй группы составил $3 \pm 0,7$ см. По шкале R.E.N.A.L. пациенты соответствовали группе низкого риска развития послеоперационных осложнений.

Критериями исключения были анамнестические сведения и данные лабораторных исследований, свидетельствующие об имеющихся заболеваниях крови, аутоиммунные заболевания в анамнезе, выраженные аллергические реакции, наличие ВИЧ инфекции, признаки вторичного иммунодефицита по результатам скрининговой иммунограммы.

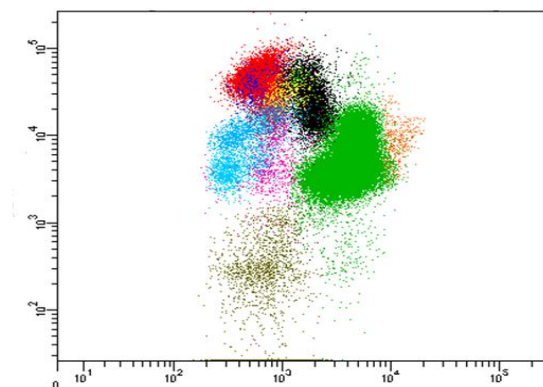
РЧА проводилась лапароскопически черезбрюшинным доступом под общей анестезией в положении больного на здоровом боку, по вышеописанной методике.

Выполнение резекции почки осуществлялось лапароскопическим чрезбрюшинным доступом и не отличалось от стандартной техники выполнения данной операции.

4.3.2. Оценка иммунного статуса после РЧА.

Всем пациентам проводился 4х кратный забор крови: до операции, в 1-е сутки после операции, на 7-е сутки после операции и через 1 месяц. Подсчет иммунокомпетентных клеток проводился методом многоцветной проточной цитофлуорометрии на приборе FACS Calibur (USA) (рис. 4.27 а,б). Оценивались изменения как Т-, так и В-клеточного иммунитета, и полученные параметры сравнивались с нормой и с исходным значением.

а)



б)

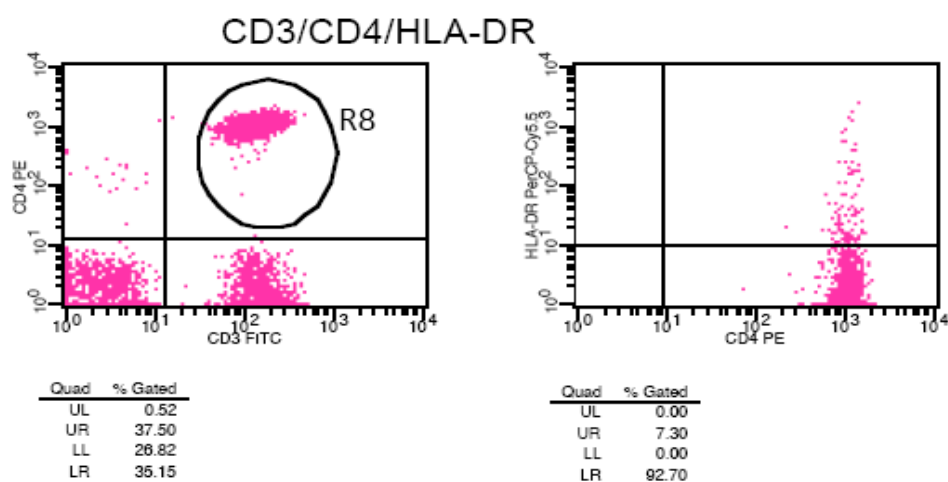


Рисунок 4.27 Карта распределения иммунных клеток методом многоцветной проточной цитофлюорометрии на приборе FACS Calibur (USA). а) суммарная карта Красный цвет Т-лимфоциты, черный – моноциты, зеленый – нейтрофилы и т.д. б) субпопуляция Т-лимфоцитов Активированные Т-хелперы.

Производилась оценка иммунорегуляторного индекса в соответствии с фазой иммунного ответа. Он рассчитывался по формуле (Т-хелперы / Т-цитотоксические) = $(CD3^+CD4^+ / CD3^+CD8^+)$. В период разгара иммунного процесса он достигает высоких значений в связи с ростом числа Т-хелперов ($CD4^+$ Т-клеток). В период стихания его значение снижается, за счет роста уровня $CD8^+$ Т-клеток (киллеров). Нарушение такой закономерности свидетельствует о нарушении иммунной реакции.

До операции произведено иммунологическое исследование образцов крови 22 пациентов с РЧА и 9 больных с резекцией почки. В первой группе из дальнейшего исследования были исключены 2 больных, у которых выявлены признаки вторичного иммунодефицита.

Исследование показателей иммунного статуса, произведенное за 1 сутки до РЧА, не выявило значимых отклонений от референсных значений ($p=0,18$). В послеоперационном периоде значение ряда показателей за весь период наблюдения достоверно ($p>0,05$) не изменилось ($CD3^+CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD3^+CD16^+56^+$ (NK-клетки), $CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$ (Т-регуляторные лимфоциты)). В то же самое время наблюдалось статистически значимое ($p=0,016$) увеличение количества $CD3^+CD19^-$ (Т-лимфоцитов), содержание которых в периферической крови к 30 суткам наблюдения возросло от $1,18\pm 0,3\times 10^9/л$ до $1,9\pm 0,3\times 10^9/л$, главным образом за счет $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперов), $CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ (активированных Т-хелперов) и $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ (активированных цитотоксических Т-лимфоцитов), что в конечном итоге привело к достоверному ($p=0,003$) увеличению иммунорегуляторного индекса с $1,66\pm 0,6\times 10^9/л$ до $2,95\pm 0,15\times 10^9/л$ к 30 суткам после РЧА (таб. 4.7) (рис. 4.28 и 4.29).

Анализ параметров иммунного статуса, зарегистрированных у пациентов второй группы, не выявил каких-либо достоверно значимых изменений как по сравнению с исходными значениями, так и с нормой за весь период исследования.

Таблица 4.7 Изменения субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток у пациентов, которым выполнялась РЧА (* $p < 0,05$).

Иммунокомпетентные клетки	До операции	1 сутки	7 суток	1 месяц	N ($10^9/L$)
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (Т-лимфоциты)	1,18±0,3	1,03±0,01	1,35±0,1	1,9±0,3*	1-1,6
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (В-лимфоциты)	0,22±0,2	0,15±0,03	0,19±0,02	0,2±0,05	0,04-0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Т-хелперы)	0,8±0,3	0,65±0,2	0,88±0,3	1,5±0,2*	0,6-1,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные Т-хелперы)	0,4±0,1	0,4±0,1	0,5±0,08	0,7±0,06*	-
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (цитотоксические Т-лимф.)	0,46±0,05	0,38±0,04	0,43±0,1	0,6±0,1	0,3-1,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (активир. цитотоксические Т-лимфоциты)	0,08±0,02	0,04±0,01	0,06±0,02	0,16±0,02 *	-
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺ (NK-клетки)	0,34±0,09	0,19±0,04	0,29±0,1	0,33±0,09	0,03-0,5
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low} (Т-регуляторные лимф.)	0,06±0,02	0,04±0,01	0,07±0,02	0,06±0,01	0,009-0,078
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (иммуnoreгуляторный индекс)	1,66±0,6	2,31±0,5	2,42±0,8	2,95±0,15 *	1,5-2,0

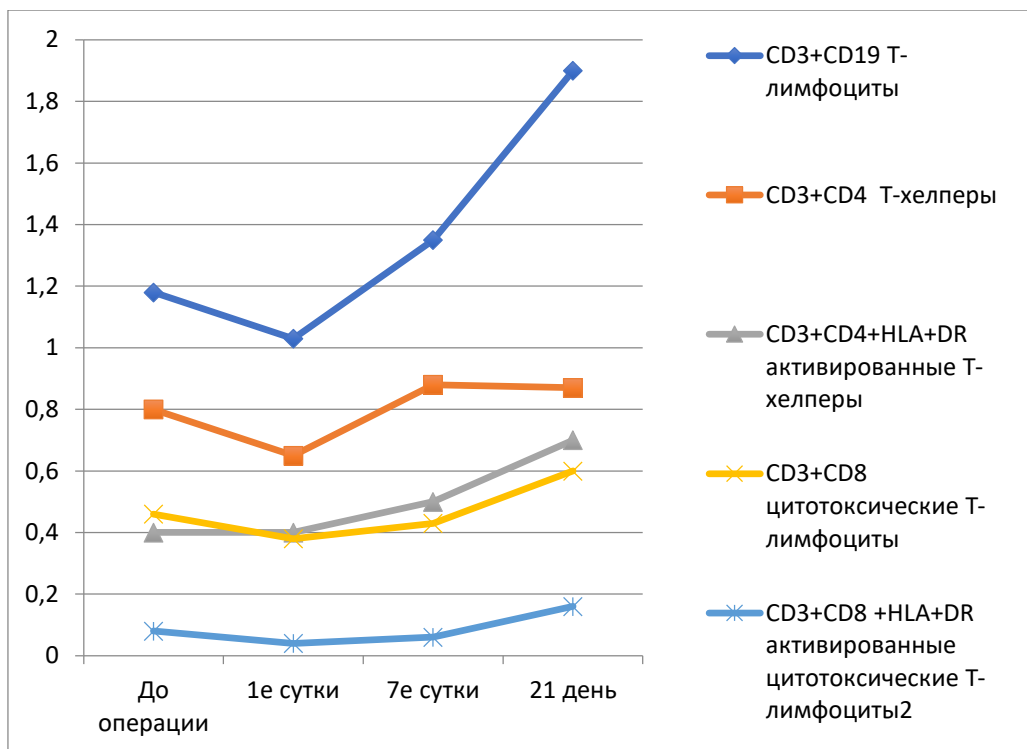


Рисунок 4.28 Изменения Т-клеточного звена иммунитета больных клинически ЛРП после РЧА. Различия во всех точка статистически достоверны $p < 0,05$.

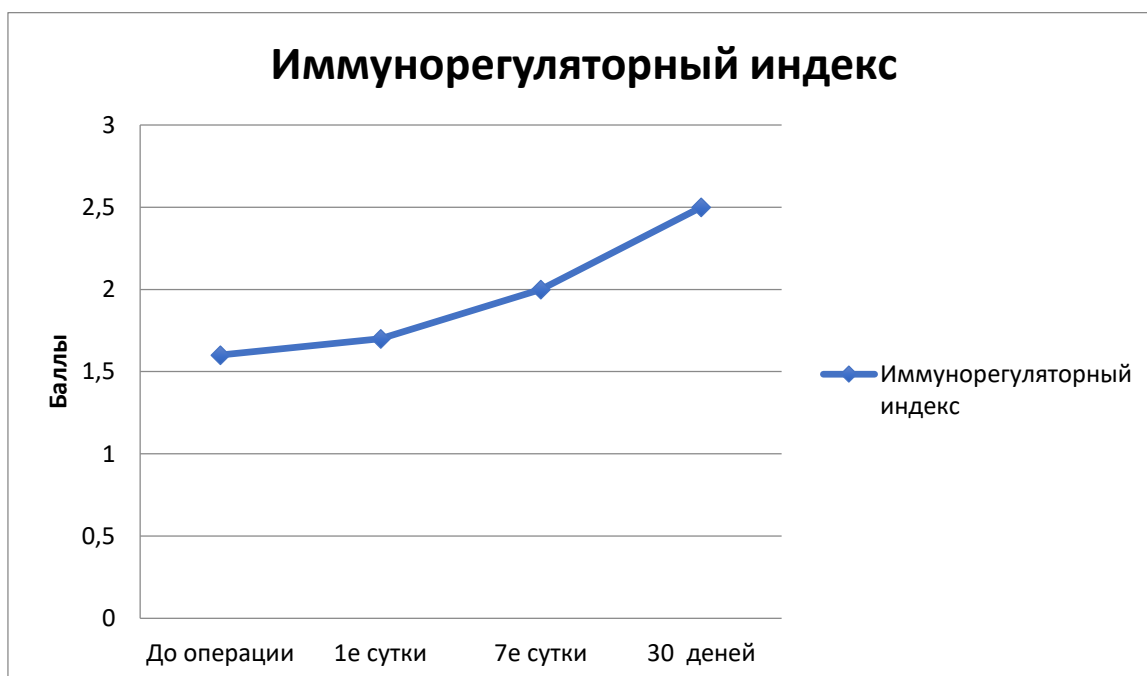


Рисунок 4.29 Динамика среднего значения иммунорегуляторного индекса у больных РП после РЧА. Различия во всех точка статистически достоверны $p < 0,05$.

4.3.3. Обсуждение результатов РЧА клинически ЛРП.

В последние годы РЧА стала популярным методом лечения опухолей. Чаще всего она используется при лечении неоперабельных первичных и метастатических опухолей печени, однако, РЧА стала также широко применяться в онкоурологии для лечения локализованных форм рака почки небольшого размера.

Онкологические результаты РЧА РП стадии c/pT1aN0M0 в представленной группе больных демонстрировали высокий уровень 5-ти летней выживаемости, низкий уровень осложнений и соответствовали литературным данным, так общая выживаемость составила 92,3%, скорректированная 100%, безрецидивная 89,4%. При высоком уровне выживаемости анализ нарушения выделительной функции почек по уровню СКФ продемонстрировал отсутствие клинически значимого снижения СКФ после РЧА рака почки размерами до 4 см., при этом у пациентов с изначально выраженным нарушением почечной функции данное оперативное вмешательство достоверно не снижало уровень СКФ. Таким образом, у пациентов с высоким риском развития ренопривного состояния вследствие локального лечения РП РЧА может стать методом выбора, обладая низким риском нарушения функции почек.

Важным условием эффективности РЧА является точность навигации. Благодаря визуальному контролю и возможности повторных абляций, лапароскопический доступ позволяет достигать уверенного некроза всего опухолевого узла. При перкутанном доступе КТ контроль в реальном времени является оптимальным методом навигации для проведения абляций различными физическими факторами [185].

Большинство исследований по изучению термоабляции в онкологии сфокусировано на оценке деструкции тканей и оптимизации физических

механизмов процесса, в то время как потенциальные механизмы иммунного ответа при РЧА еще далеки от понимания.

Первые шаги к пониманию этого механизма были предприняты Zerbini A. и коллегами в 2006 г, которые протестировали группу пациентов с неоперабельной первичной опухолью печени после РЧА. Они установили, что повышенная активация Т-лимфоцитов периферической крови наблюдалась у пациентов после РЧА как следствие контакта с аутологичным лизатом опухолевых клеток (у 7 пациентов из 20 до РЧА и у 16 из 20 через 4 недели после РЧА). Кроме того, было показано, что иммунный ответ в большей степени обусловлен активацией клеток $CD4^+$ (Т-хелперов) и $CD8^+$ (цитотоксических Т-лимфоцитов) у отдельных пациентов. С другой стороны, единственным достоверно значимым увеличением было увеличение НК-клеток, в то время как другие субпопуляции лимфоцитов остались неизменными. То есть, у некоторых пациентов РЧА, возможно, служит триггером формирования специфической «иммунной памяти», которая в свою очередь имитирует эффект адьювантной иммунотерапии. Авторы не выявили корреляцию между повышенной иммунной реакцией и отсутствием рецидивов [356].

Hansler J.с коллегами в 2006 г представили аналогичное исследование, в которое, наряду с пациентами с первичной гепатоцеллюлярной карциномой, были также включены пациенты с метастазами в печень колоректального рака. В обеих группах было выявлено увеличение в 5 раз $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов [159].

Matuszewski M. с коллегами в 2011 году опубликовали работу, в которой оценивали состав иммунокомпетентных клеток у 6 пациентов с ПКР до РЧА и в разные периоды времени после нее. Согласно представленным данным, наиболее выраженные изменения имели место через 2 недели после РЧА. У одного пациента наблюдалось увеличение как $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-лимфоцитов. У 5 из 6 пациентов в течение всего периода наблюдения увеличивалась концентрация активированных (DR^+) клеток, причем

максимальная концентрация достигалась на второй неделе наблюдения. Популяция CD56⁺CD16⁺ клеток была снижена в большинстве случаев [231].

В ходе нашей работы были исследованы различные показатели иммунного статуса, отражающие изменения как Т-клеточного, так и В-клеточного звена иммунитета до операции и в различные сроки наблюдения после операции. Было установлено, что среднее содержание Т-лимфоцитов к первому месяцу после РЧА увеличилось практически вдвое, главным образом за счет увеличения Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), активированных Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺), и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), что в конечном итоге привело к увеличению иммунорегуляторного индекса через 1 месяц после операции.

Согласно современным представлениям об иммунологическом ответе на интерстициальное разрушение опухолевой ткани, при котором происходит значительное высвобождение опухолевых антигенов, которые захватываются макрофагами и дендритными клетками и презентуются CD4⁺ Т-лимфоцитам хелперам, которые в свою очередь активируют цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺ [187]. Однако клинические примеры реализации описанного иммунного механизма в настоящее время не представлены в литературе. Что, возможно, связано с современным представлением об «ускользании» опухолевых клеток от надзора иммунной системы, через активацию рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов призванных блокировать аутоиммунные реакции (таких как PD-1 и CTLA-4 и др.) их лигандами экспрессируемыми опухолевыми клетками [295],[368],[336]. Shi L. и соавторы продемонстрировали рост инфильтрации цитотоксическими Т-лимфоцитами и рост экспрессии PD-L1 в метастазах колоректального рака в мышинной модели в ответ на РЧА первичной опухоли [295]. Полученные нами данные могут косвенно свидетельствовать об этом. Мы отметили прогрессивный рост Т-хелперов во всех контрольных временных точках, что свидетельствует об активной антигенпрезентации в ответ на разрушение опухолевой ткани. При этом, рост цитотоксических Т-лимфоцитов был менее значим и в срок 1 месяц

иммунорегуляторный индекс продолжал расти, что свидетельствует о блокировании эффекторной части иммунного ответа в исследуемые сроки.

4.4. Роль криоабляции в лечении клинически ЛРП.

4.4.1. Патогенез криогенного разрушения опухолевой ткани.

Патогенетические механизмы криогенного разрушения тканей отличаются от действующих при коагуляционном некрозе. Они включают: механическое повреждение клеток и тканей образующимися внеклеточными и внутриклеточными кристаллами льда [29],[249], что также приводит к изменению коллоидной среды клетки и ее гиперосмомолярности с последующей гипергидротацией при оттаивании и более выраженным образованием внутриклеточных кристаллов льда при повторных замораживаниях [105],[249]. Коагуляционный некроз формируется непосредственно при достижении критической температуры, а после замораживания и последующего отогревания тканей локальное кровообращение и жизнедеятельность клеток восстанавливаются [105], [176], [303]. Происходит активация апоптоза не только в зоне прямой криодеструкции, но и в прилежащих тканях, за счет чего зона крионекроза расширяется [79],[303]. Известно, что продукты апоптоза могут активировать иммунный ответ [368]. При этом обширные зоны некроза способны вызывать иммуносупрессию, а необходимая, но не чрезмерная масса апоптических клеток вызывает иммуностимуляцию [176]. После криогенной деструкции антигенные свойства белковых соединений сохраняются в следствие отсутствия механизма его полной денатурации [356]. Происходят количественные и качественные изменения опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА). После замораживания увеличивается количество антигенных концевых последовательностей как результат разрыва молекул с большой молекулярной массой [281].

Механизмы иммунного ответа на криоабляцию остаются мало изученными. Криоабляция опухолевой ткани у мышей приводила к торможению роста метастазов [176]. В ряде экспериментальных работ было показано повышение уровня цитокинов (IF-1-альфа, TNF-альфа) и противоопухолевых антител [283], а также активация натуральных киллеров в ответ на криоабляцию [230]. Однако, не все экспериментальные работы подтверждали противоопухолевый иммуностимулирующий эффект криоабляции [83],[279]. Эффект регресса резидуальной опухоли и метастазов в ответ на абляцию в литературных источниках описан как абскопальный эффект [80]. Уменьшение отдаленных метастазов, после криодеструкции основной опухоли, представлен R. Ablin [81].

Приведенные данные свидетельствуют о потенциальных возможностях криоабляции выступать антиген презентирующим фактором в формировании специфического противоопухолевого ответа.

4.4.2. Процедура криодеструкции с применением российской установки МКС.

Полный крионекроз опухолевой ткани формируется при достижении температуры ниже минус 40°C [29],[313], что обеспечивается подачей в рабочий канал криозонда жидкого азота с одномоментным снижением в нем температуры до минус 195°C. При использовании одного криозонда формирование вокруг него расчетного ледяного шара диаметром 3 см, с температурой ниже 40°C в каждой его точке, осуществляется при экспозиции подачи жидкого азота в течении 5 минут. Контроль температуры в зоне воздействия осуществлялся в реальном времени при помощи дополнительного датчика. С целью контроля за зоной деструкции ткани также использовались косвенные признаки ее формирования. Так при достижении температуры криозонда минус 100°C, изотерма минус 40°C, – будет захватывать только внутреннюю половину радиуса хорошо видимой при УЗИ ледяной сферы, с

последовательным повышением температуры к наружному краю, достигая в области лоцируемых при УЗИ границ минус 10-5°C. Таким образом, граница первичного крионекроза будет проходить не по той линии, которую мы видим при УЗИ как границу ледяного шара, а по линии изотермы минус 40°C. Зона ледяного шара, расположенная между этой линией и видимой границей ледяного фронта не обладает свойствами полной циторедукции, но сопряжена с последующими функциональными нарушениями и явлениями апоптоза, которые приводят к расширению первичного крионекроза. Таким образом, для достижения полного крионекроза граница видимого при УЗИ ледяного шара должна перекрывать объем опухоли.

С целью увеличения объема ледяного шара использовались одновременно 3 криозонда, они располагались на расстоянии до 10 мм под углом друг к другу, образуя равностороннюю пирамиду, что позволяет сформировать полноценный ледяной шар с расчетной зоной крионекроза 4 см. Использование большего числа зондов при абляции опухоли почки не целесообразно, так как их взаимное расположение не позволяет увеличить зону некроза без возникновения слепых зон для крио воздействия, а понижение температуры в центре шара, делает зону функциональных нарушений не предсказуемой. Таким образом, наиболее оптимальный размер опухолевого узла почки для радикальной криоабляции составляет 3 см, при использовании 3 зондов размеры могут быть увеличены до 4 см. При образованиях больших размеров возможно проведение повторных криоабляций с целью достижения полного некроза опухоли.

Для максимально эффективной реализации всех патогенетических механизмов воздействия крайне низких температур на ткань и клетки опухоли необходимо проведение повторных последовательных циклов охлаждения и оттаивания [44]. Поэтому, после формирования первичного ледяного шара в зонд подается подогретый азот для быстрого оттаивания. Последующая пауза (5-10 минут) необходима для освобождения молекул воды из коллоидных соединений, что увеличивает эффективность повторных циклов

замораживания. Выполняется повторный цикл охлаждения ниже минус 40°C с такой же пятиминутной экспозицией и последующим принудительным оттаиванием. После этого криозонд извлекается из тканей.

После обезболивания и прокола кожи в направлении опухоли вводится пилотный зонд. Его продвижение постоянно контролируется под УЗИ или КТ контролем. В результате пилотный зонд должен достичь ближайшего наружного края опухоли и остановиться в этой точке. Далее хирург, не изменяя положения пилотного зонда, проводит по нему интродьюсер.

В просвет интродьюсера вводится стандартная биопсийная игла, выполняется трепан-биопсия. После извлечения биопсийной иглы в интродьюсер вводится криозонд. При этом криокамера криозонда выходит за пределы интродьюсера, погружаясь в опухоль на глубину канала биопсии – 15 – 20 мм. Выполняется типовая процедура криодеструкции.

Для проведения криоабляции мы использовали отечественную медицинскую криотерапевтическую систему (МКС), с жидким азотом в качестве хладагента (рис. 4.30).

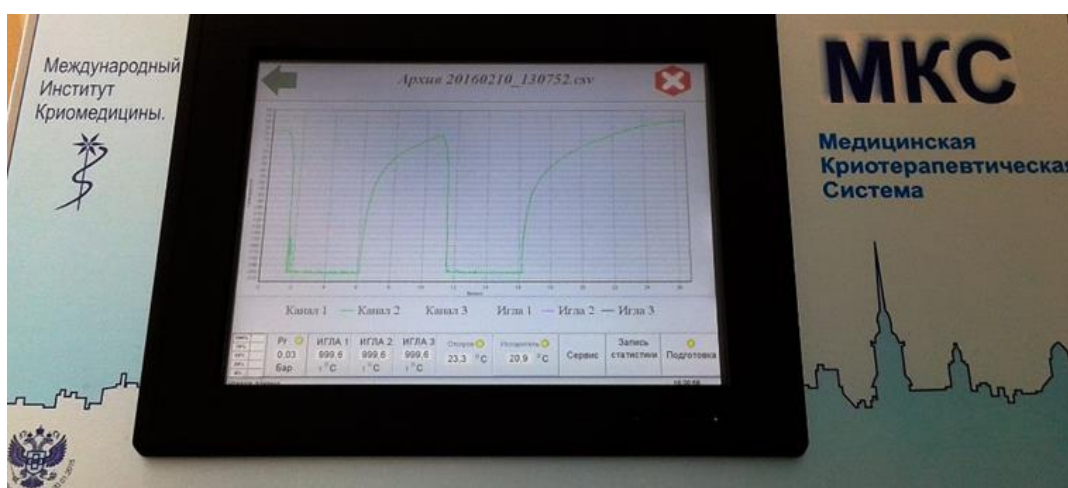


Рисунок 4.30 Российская система для проведения интерстициальной криоабляции МКС.

Для доставки хладагента в опухоль применялись оригинальные многоразовые миниинвазивные криозонды, представленные иглой длиной до

20 см, диаметром 1,5 мм с двойным корпусом и вакуумной термоизоляцией, каналами подачи, шунтирования и возврата хладагента (рис. 4.31).



Рисунок 4.31 Миниинвазивные криозонды диаметром 1,5 мм.

Данные криозонды дают возможность использовать для интерстициального криовоздействия жидкий азот, что делает методику и полученные результаты уникальными. Применяемые до этого зарубежные установки с использованием в качестве хладагента аргона не позволяют достигать столь низких температур на конце зонда (минус 195°C) как при использовании жидкого азота, в них температура не опускается ниже минус 75°C. Более низкая температура на конце зонда позволяет быстрее формировать ледяной шар в тканях, что усиливает гибель клеток опухоли [303] и может сделать криоабляцию более эффективной.

4.4.3. Характеристика больных клинически ЛРП перенесших криоабляцию.

21 пациенту в период с 01.2015 по 12.2018. была проведена криоабляция рака почки, 7 лапароскопическим доступом и 14 перкутанном под УЗИ и КТ навигацией. Средний возраст пациентов составил $64,7 \pm 8,5$ лет. 16(76,2%) больных имели гистологически верифицированный светлоклеточный почечноклеточный рак, у 15(71,4%) стадия опухолевого процесса соответствовала с/pT1aN0M0. Средний размер опухоли составил $26 \pm 2,78$ мм.

(от 21 мм до 60мм.). У одного пациента опухоль имела размер 60 мм и стадировалась как c/pT1vN0M0. Один (4,8%) пациент имел хромофобный вариант почечноклеточного рака. У двоих (9,5%) диагностирована онкоцитома. В биопсийном материале двоих (9,5%) пациентов опухоль не выявлена (таб. 4.8). 4 больных имели рак единственной почки, у остальных функция обеих почек по данным ангионеврографии была симметрична. Среднее время операции составило $90 \pm 6,9$ минут (50-150).

Таблица 4.8 Распределение образований почки по гистологическим типам.

Гистологический тип опухоли	Частота выявленных случаев n=21
Светлоклеточный рак почки	16(76,2%)
Хромофобный ПР	1(4,8%)
Онкоцитома	2(9,5%)
Без опухоли	2(9,5%)

У 7 пациентов с лапароскопическим доступом прооперированных в 2015 году медиана наблюдения не достигнута, время наблюдения превышает 4 года. В сентябре 2018 года умер 1 больной от прогрессирования второй опухоли - рак нижнегрудного отдела пищевода cT4aN0M0, стадия IIIA (AJCC TNM 7), cT4N0M0, стадия III (JES JSES 10). Состояние после курса дистанционной гамма-терапии (08.07-05.08, 15.08-02.09.2016 г.). Осложнения Дисфагия I степени. У остальных 6 больных признаков рецидива рака почки не выявлено. 13 больных прооперированны перкутанно в 2018 году имеют малые сроки наблюдения, все живы на настоящий момент. При КТ обследование в декабре 2018 и январе 2019 года радиологических признаков рецидива опухоли не выявлено. У пациента с опухолью диаметром 6 см. при криоабляции достичь полного некроза опухоли не представилось возможным, достигнут некроз

только центральной части диаметром 3,5 см, в связи с чем принято решение о нефрэктомии. По данным гистологического исследования подтверждено наличие живой ткани светлоклеточного рака почки по периферии с тотальным некрозом центральной части (рис. 4.32 а,б,в).

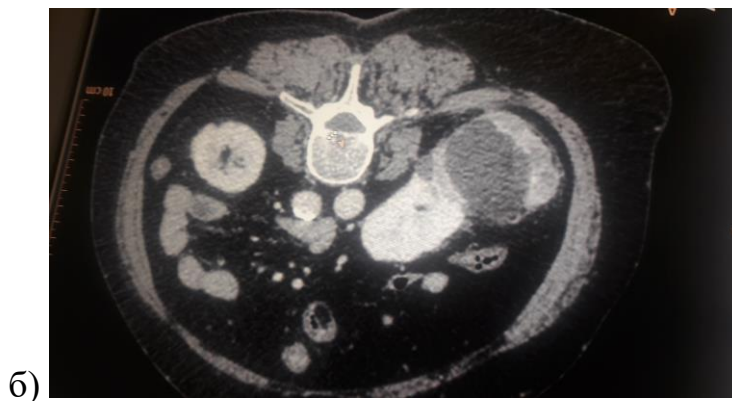


Рисунок 4.32 а) КТ больного с опухолью левой почки диаметром 6 см. до криоабляции; б) КТ того же больного после криоабляции, на снимке в центре

опухоли зона некроза до 3,5 см в диаметре; в) Макропрепарат опухоли почки после криоабляции.

4.4.4. Влияние криоабляции на выделительную функцию почек.

Функциональные нарушения оценивались также, как для больных группы РЧА по изменению уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта.

В анализ выделительной функции почек включено 19 больных клинически ЛРП после криоабляции из 21 ранее описанных пациентов. Расчетную СКФ определяли до операции, на 2 сутки после и через 1 месяц. Среднее значение исходной (предоперационной) СКФ составило $72,5 \pm 18,08$ мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ (52,0 - 130 мл./мин./ $1,73\text{м}^2$) (рис. 4.33), (таб. 4.9). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова в представленной выборке значений СКФ, исключить нормальность распределения невозможно. У большинства пациентов до операции имелась хроническая болезнь почек: первой степени у 4 больных, второй у 7, третьей у 5 и только 2 пациента имели нормальную выделительную функцию почек.

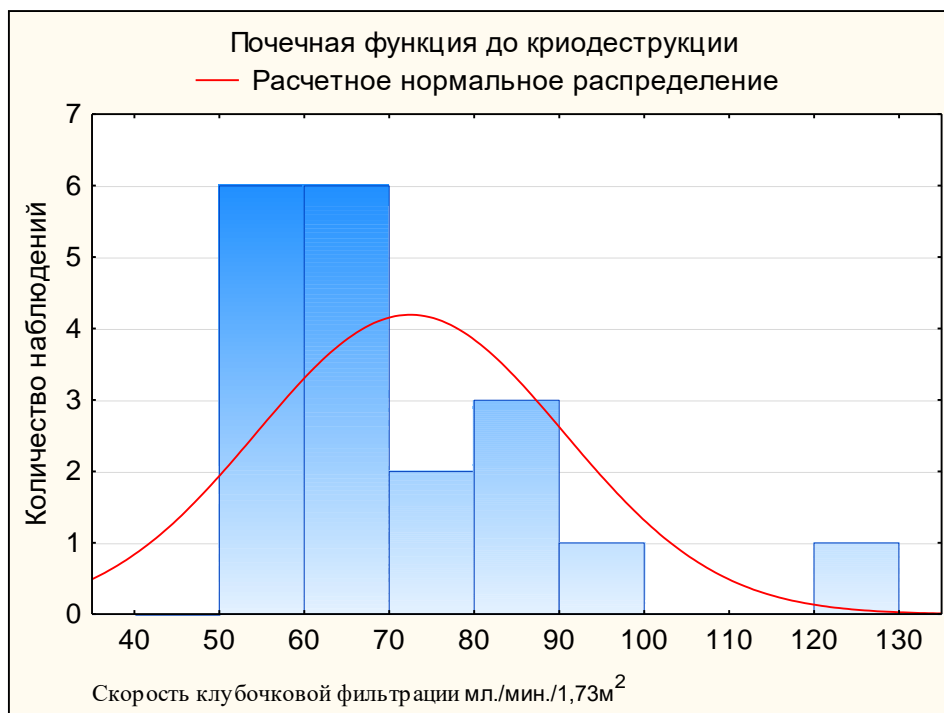


Рисунок 4.33 Распределение больных клинически ЛРП по уровню исходной СКФ.

Средний уровень СКФ на 2 сутки после операции, составил $69,89 \pm 17,9$ мл./мин./1,73м² (40,0 – 112,0 мл./мин./1,73м²) (рис. 4.34), (таб. 4.9). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, распределение значений СКФ в представленной выборке соответствовало нормальному. Снижение СКФ в средних значениях составило 2,61 мл./мин./1,73м². Различия в СКФ у больных раком почки до и после криоабляции были статистически не значимы $p=0,51$. Ни у одного больного СКФ в следствие криоабляции не снижалась ниже 30 мл./мин./1,73м².

Таблица 4.9 СКФ у больных клинически ЛРП до и после криоабляции.

№ пациента	СКФ до криоабляции (мл./мин./1,73м ²)	СКФ на 2 сутки после криоабляции (мл./мин./1,73м ²)	СКФ через месяц после криоабляции (мл./мин./1,73м ²)
1	79	76	77
2	62	64	65
3	84	81	82
4	80	61	81
5	91	95	95
6	66	60	70
7	84	86	80
8	57	40	54
9	60	54	59
10	62	57	60
11	86	112	98
12	68	79	68
13	60	46	58
14	57	74	68
15	130	79	100
16	70	64	69
17	70	86	88
18	52	62	64
19	59	52	62
Среднее	72,5	69,89	73,57

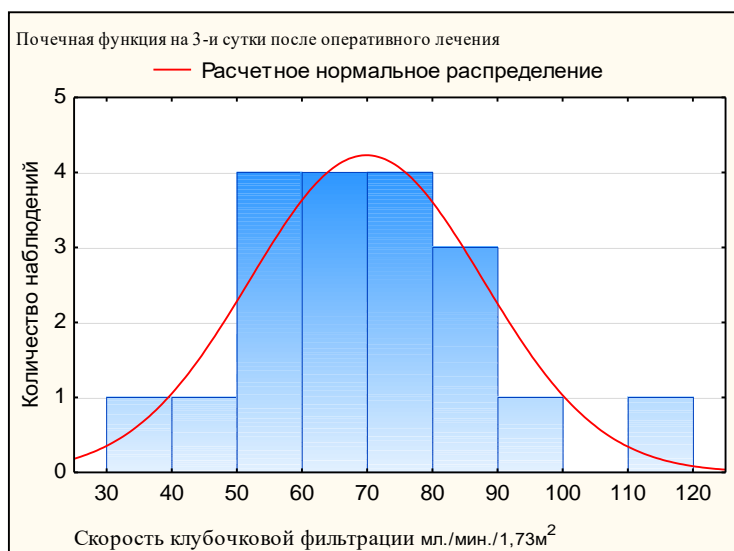


Рисунок 4.34 Распределение больных клинически ЛРП по уровню СКФ через день после криоабляции.

Среднее значение СКФ через месяц после РЧА составило $73,57 \pm 14,06$ мл./мин./1,73м² (54,0 – 100,0 мл./мин./1,73м²) (рис. 4.35), (таб. 4.9). По критериям Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, распределение значений СКФ в представленной выборке также соответствовало нормальному. Различия в СКФ до и через месяц после криоабляции достоверно не различались $p=0,63$ (рис. 4.36), дельта средних значений составила – 1,1 мл./мин./1,73м². По прошествии 30 дней после операции СКФ вернулась к исходным значениям.

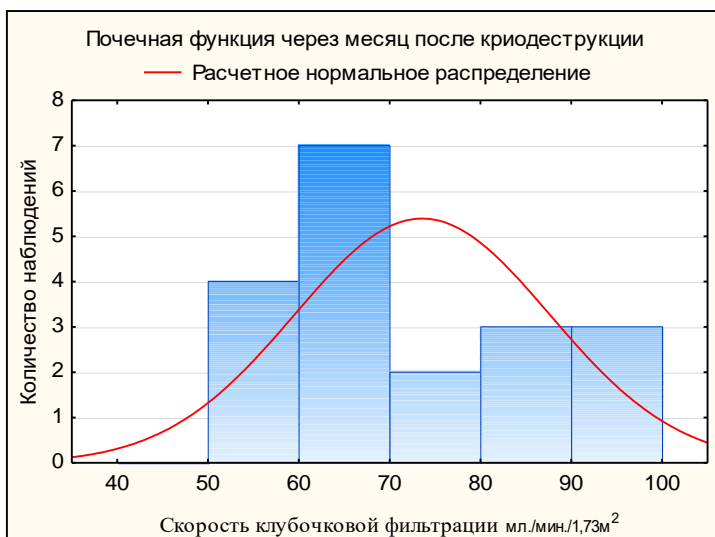


Рисунок 4.35 Распределение больных клинически ЛРП по уровню СКФ через месяц после криоабляции.

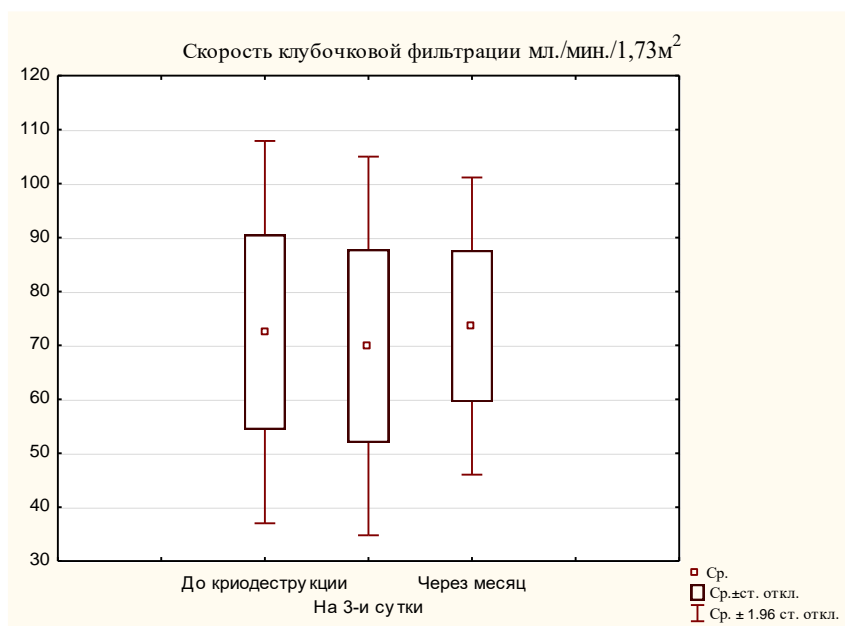


Рисунок 4.36 СКФ у больных клинически ЛРП до и после криоабляции.

4.4.5. Оценка уровня перфузии паренхимы почки по данным КТ.

При сравнительной оценке объема функционирующей паренхимы почки до и после операции, по данным КТ с в/в контрастированием, объем выпадения контрастирования паренхимы соответствовал объему опухоли. Однако, при оценке КТ перфузии на 2-е сутки после проведения криоабляции опухоли, отмечалось появление выраженной зоны нарушения перфузии паренхимы прилегающей к опухоли, которая распространялась в глубь ткани почки без четкой границы и значительно превосходила опухоль по объему (рис. 4.37 а,б). В этой зоне чередовались точки с полным нарушением перфузии (Т2-2,22мл/мин.) и частичной ее потерей (Т4-12,37мл/мин.) (таб. 4.10). При КТ перфузии через месяц в зоне послеоперационных изменений отмечалось значительное уменьшение зоны нарушенной перфузии, формирование более четких границ послеоперационных изменений. Таким образом перфузионные карты подтверждают наличие зоны выраженных функциональных нарушений за линией изотермы минус 40°С.

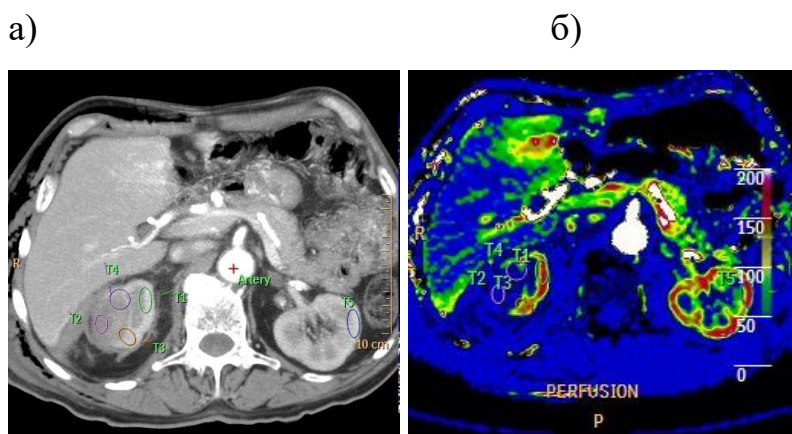


Рисунок 4.37 а) КТ брюшной полости с в/в контрастированием у больного РП с/pT1aN0M0 в первые сутки после криоабляции, зона выпадения контрастирования соответствует опухоли. б) КТ перфузия той же зоны в первые сутки после криоабляции с точками измерения.

Таблица 4.10 Значения уровней перфузии в точках измерения паренхимы после криоабляции РП.

Локация	Перфузия (мл/мин)	Перфузия (мл/100 г.)
T1	68,31	56,43
T2	2,22	0,69
T3	60,74	61,7
T4	12,37	31,43
T5	87,35	72,77

4.4.6. Осложнения криоабляции у больных клинически ЛРП.

При анализе послеоперационных осложнений у 15(71,4%) больных были выявлены гематомы в области абляции с максимальным объемом 90 мл., не потребовавшие повторных вмешательств. У 2(9,5%) пациентов зафиксированы термические повреждения кожных покровов I степени в зоне постановки криозондов, проявления купированы консервативно, без отсроченной некрэктомии. Описанные осложнения соответствовали по Клавьен-Диндо I степени тяжести. У одного больного в послеоперационном периоде выявлен спонтанный пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости, что соответствовало по Клавьена-Диндо II степени. При высокой частоте не тяжелых осложнений средний послеоперационный койко день не превысил 3 дней.

Возможность проведения операции под местной инфильтрационной анестезией в сочетании с нетяжелыми осложнениями делает криоабляцию рака почки методом выбора у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

4.4.7. Оценка иммунного статуса больных клинически ЛРП после криоабляции.

При различной локализации интерстициального крионекроза опухоли доказано формирование иммунного ответа [133]. Оценка иммунного статуса проводилась также, как и у пациентов после РЧА. 19 пациентам проведен 4х кратный забор крови: до операции, в 1-е сутки, на 7-е сутки и через 1 месяц после операции. Подсчет иммунокомпетентных клеток проводился методом многоцветной проточной цитофлюорометрии на приборе FACS Calibur (США).

После выполнения процедуры криодеструкции иммунный ответ был аналогичен ответу при РЧА. На 7-е сутки и через месяц после операции большинство показателей приобретало положительную динамику, отмечалось увеличение количества Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов. Однако по сравнению с ответом на РЧА рост Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов был более симметричен, что не привело к повышению ИРИ ($CD4^+/CD8^+$). Уровень НК-клеток ($CD3^-CD16^+56^+$) также демонстрировал тенденцию к росту, но без достоверных различий $p=0,087$.

Исследование показателей иммунного статуса, произведенное до криоабляции, не выявило значимых отклонений от референсных значений ($p=0,18$). В послеоперационном периоде значение ряда показателей за весь период наблюдения достоверно ($p>0,05$) не изменилось ($CD3^-CD19^+$ (В-лимфоциты), $CD3^-CD16^+56^+$ (НК-клетки), $CD4^+CD25^{bright}CD127^{low}$ (Т-регуляторные лимфоциты)). В то же самое время наблюдалось статистически значимое ($p=0,028$) увеличение количества $CD3^+CD19^-$ (Т-лимфоцитов), содержание которых в периферической крови к 30 суткам наблюдения возросло от $0,18\pm 0,1\times 10^9/л$ до $0,29\pm 0,03\times 10^9/л$, с симметричным повышением $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперов), $CD3^+CD4^+HLA-DR^+$ (активированных Т-хелперов), и $CD3^+CD8^+$ (цитотоксических Т-лимфоцитов), $CD3^+CD8^+HLA-DR^+$ (активированных цитотоксических Т-лимфоцитов), что в конечном итоге

не привело к достоверному ($p=0,24$) увеличению иммунорегуляторного индекса на всем протяжении наблюдения до 30 суток после РЧА ($2,4\pm 0,81 \times 10^9/\text{л}$ - $2,1\pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$) (таб. 4.11) (рис. 4.38 и 4.39). При этом уже на первые сутки зафиксировано снижение ИРИ (с $2,4\pm 0,81 \times 10^9/\text{л}$ до $2,1\pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$), что свидетельствует о более выраженной активации цитотоксических лимфоцитов по сравнению с ответом на РЧА, что может косвенно свидетельствовать о более высоком иммуностимулирующем потенциале криоабляции.

Таблица 4.11 Изменения субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток у пациентов, которым выполнялась криоабляция (* $p < 0,05$).

Иммунокомпетентные клетки	До криоабляции	1 сутки	7 суток	1 месяц	N (*10 ⁹ /L)
CD3 ⁺ CD19 ⁻ (Т-лимфоциты)	1,09±0,5	1,07±0,03	1,47±0,15	1,95±0,28 *	1-1,6
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (В-лимфоциты)	0,18±0,1	0,22±0,02	0,18±0,01	0,29±0,03	0,04-0,4
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Т-хелперы)	0,94±0,32	0,76±0,31	0,98±0,23	1,6±0,12*	0,6-1,2
CD3 ⁺ CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (активированные Т-хелперы)	0,34±0,14	0,42±0,2	0,61±0,07	0,74±0,03 *	-
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (цитотоксические Т-лимф.)	0,39±0,03	0,36±0,06	0,45±0,16	0,76±0,13	0,3-1,0
CD3 ⁺ CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (активир. цитотоксические Т-лимфоциты)	0,07±0,01	0,06±0,03	0,09±0,02	0,15±0,12 *	-
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺ (NK-клетки)	0,38±0,11	0,24±0,06	0,3±0,09	0,41±0,1	0,03-0,5
CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{low} (Т-регуляторные лимф.)	0,05±0,03	0,05±0,01	0,07±0,01	0,076±0,0 3	0,009-0,078
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (иммунорегуляторный индекс)	2,4±0,81	2,1±0,09	2,2±0,6	2,1±0,06	1,5-2,0

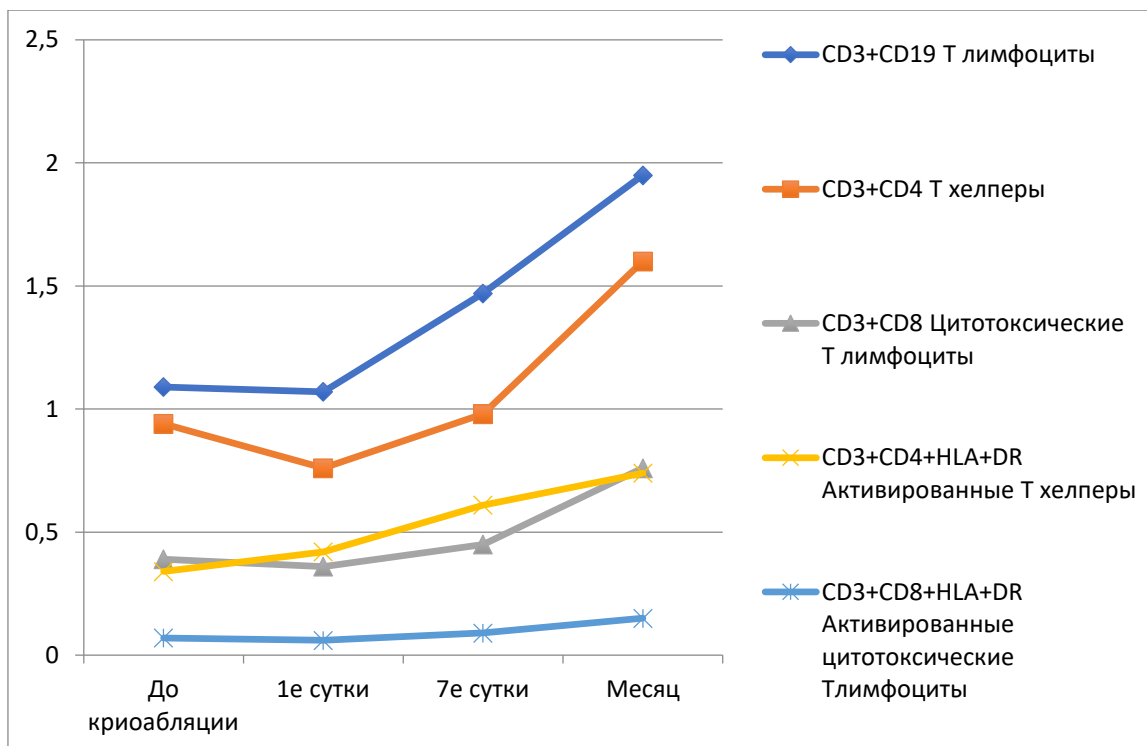


Рисунок 4.38 Изменения Т-клеточного звена иммунитета больных клинически ЛРП после криоабляции. Различия во всех точка статистически достоверны $p < 0,05$.



Рисунок 4.39 Динамика среднего значения иммунорегуляторного индекса у больных клинически ЛРП после криоабляции. Различия во всех точка статистически не достоверны $p = 0,24$ (до криоабляции и месяц после).

4.4.8. Обсуждение результатов криоабляции клинически ЛРП.

В 1995 году выполнена первая криоабляция опухоли почки у человека [46], с тех пор прошло не многим более 20 лет, за этот короткий период времени методика вошла в урологические стандарты Европы и США, доказав онкологическую эффективность и безопасность. Короткое время наблюдения и малая выборка больных в нашей серии не позволяет объективно оценить выживаемость, однако из всех больных, которым выполнена криоабляция у нас в клинике, ни у одного не выявлено признаков рецидива и прогрессирования опухолевого процесса. Это соответствует литературным данным, уровень безрецидивной выживаемости больных раком почки стадии c/pT1aN0M0 после криоабляции составляет 85-97%, а скорректированная 90-100% [123],[155],[368]. При размерах опухоли до 2 см. различия выживаемости между криоабляцией и резекцией почки были не значимы [212]. Метод сохраняет эффективность и при стадии c/pT1bN0M0 5-ти летняя безрецидивная выживаемость была 86%, при общей выживаемости 82% [160]. При этом большинство исследователей свидетельствуют, что совершенствование методики криоабляции и использование КТ навигации улучшают результаты лечения [185], улучшая визуализацию опухоли, позиционирование криозондов и контроль за осложнениями [165]. Важным достоинством методики является низкое число не тяжёлых осложнений, не превышающее 7% и минимальное влияние на выделительную функцию почек [103],[123],[155]. Наши данные также свидетельствуют о высокой безопасности криоабляции и возможности проводить ее под местной инфильтрационной анестезией, что делает ее методом выбора у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. В группе представленных больных большинство имело ХПН, только 2 пациента демонстрировали нормальный уровень СКФ, не смотря на это, ни у одного из них после криоабляции функция не снизилась ниже 30 мл./мин./1,73м².

Также как при РЧА, при криовоздействии нами продемонстрирован иммунный ответ на интерстициальное разрушение опухоли. Зафиксирован статистически достоверный рост числа лимфоцитов периферической крови как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако, при криоабляции рост последних был более выраженным чем при РЧА, что отразилось в отсутствие роста иммунорегуляторного индекса. Более выраженный рост цитотоксических Т-лимфоцитов при криоабляции может быть причиной более высокой иммунологической эффективности этого физического фактора. При сравнении результатов РЧА у 775 больных раком почки с результатами 600 криоабляций D.A. Kunkle и R.G. Uzzo продемонстрировали, что местные рецидивы и метастазирование встречались чаще при РЧА (12,9% и 5,2% $p=0,0001$; 2,5% и 1,0% $p=0,06$ соответственно).

Таким образом, радиочастотная и криоабляция являются безопасными малоинвазивными методами лечения рака почки стадии c/pT1aN0M0, не нарушающие выделительную функцию почек, в том числе и у пациентов с изначально сниженной СКФ. Представленное аблятивное лечение продемонстрировало возможность выступать в качестве триггера иммунного ответа.

Глава 5 Хирургическое органсохраняющее лечение клинически локализованного рака почки

Органсохраняющее лечение рака почки имеет более чем 100 летнюю историю, однако, только последние 20 лет оно стало стандартным методом хирургического вмешательства при этой патологии. На сегодня нам доступна

резекция почки по поводу опухоли стадии cT1-2N0M0 как в случае абсолютных показаний, так и элективных. Онкологические результаты будут зависеть прежде всего от биологии опухолевого процесса, характеризующегося на предоперационном этапе только размером опухолевого узла и наличием регионарного или отдаленного метастазирования, и во вторую очередь радикальностью хирургического вмешательства. Наличие или отсутствие позитивного хирургического края влияет как на частоту местного и системного рецидива, так и на выживаемость прооперированных больных, поэтому снижение частоты выявления опухоли по краю резекции остается важной технической задачей. Функциональные результаты будут зависеть прежде всего от технических возможностей сохранения максимального объема функционирующей паренхимы почки, длительности применения тепловой ишемии и во вторую от исходных функциональных резервов почек. Частота интра- и ранних послеоперационных осложнений таких как кровотечение и формирование мочевого свища также обусловлены техникой проведения операции, а также размерами и топометрическими характеристиками опухоли, которые нашли свое отражение в прогностических шкалах (R.E.N.A.L., P.A.D.U.A.). Перечисленные критерии составили «трифекта» оценки результатов органосохраняющего лечения рака почки: онкологические результаты, интра- и послеоперационные осложнения, функциональные результаты по сохранению СКФ. Реализация и совершенствование каждого из перечисленных пунктов, за счет повышения точности диагностики, формирования критериев отбора для различных вариантов лечения клинически ЛРП, развитие технических методов и активное их освоение делает резекцию почки по поводу рака cT1-2N0M0 эффективным и безопасным методом лечения, а при наличии абсолютных показаний дает возможность к сохранению функционирующей части почки и при cT2-3a.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Оценка

соответствия эмпирического закона распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения выполнена с помощью критериев: Шапиро–Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных переменных, эмпирический закон которых не противоречил теоретическому закону нормального распределения, использованы среднее арифметическое значение и стандартное отклонение: $M \pm \sigma$. Оценка значимости различий средних значений количественных показателей в зависимых выборках при нормальном распределении параметров выполнена по t-тесту Стьюдента. Экспериментальный уровень значимости «р» учитывали с точностью до 0,05. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA).

5.1. Анализ всей группы включенных в исследование больных клинически ЛРП.

С целью оценки результатов различных вариантов хирургического лечения рака почки стадии cT1-2N0-1M0 ретроспективно отобрано 933 больных, проходивших курацию в ФГБУ НМИЦ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 1999-2016 годов. Из них женщин 413 (44,3%), мужчин 520 (55,7%). Средний возраст составил $57,1 \pm 11,7$ (14-85) лет. Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 5.1. Среднее значение индекса массы тела составило $27,8 \pm 6,2$ (16,8-46,5) (рис. 5.2).

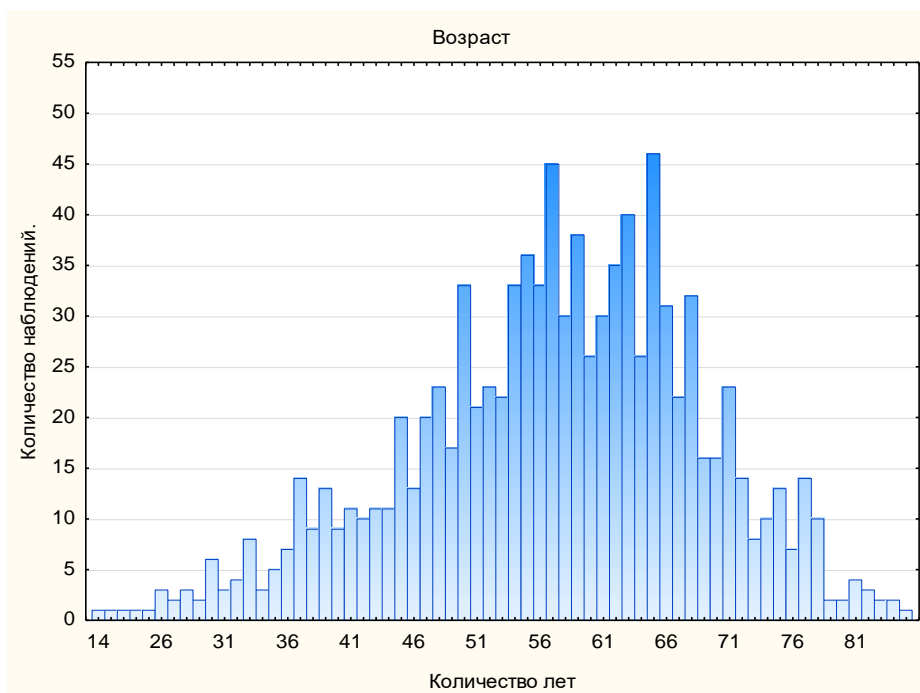


Рисунок 5.1 Распределение всех включённых больных по возрасту.

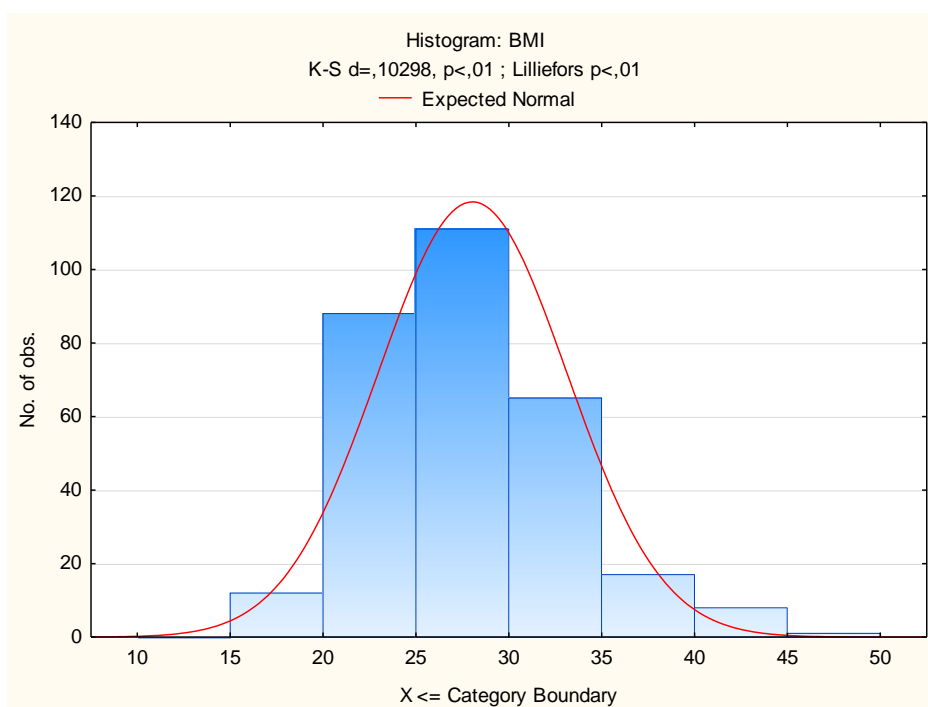


Рисунок 5.2 Распределение по группам питания.

На основании предоперационного стадирования категория сТ1а представлена у 468 (50,2%) пациентов, сТ1в у 353 (37,8%) и сТ2 – 112 (12,0%)

(таб. 5.1.). Клиническая стадия определялась на основании размеров опухоли по данным КТ. При оценке морфологического материала после операции у 176 (18,9%) больных выявлены доброкачественные опухоли, эти образования были характерны для любой клинической стадии заболевания (таб. 5.2). Доброкачественные опухоли чаще определялись в группе пациентов с образованиями категории сT1a на 468 больных у 102 (21,8%) подтверждены доброкачественные опухоли, сT1в на 353 – 52(14,7%) и сT2 на 112 – 19(16,9%) (таб. 5.1 и 5.2).

Однако, не смотря на этот факт, при патоморфологическом стадировании число больных с категорией pT1a соответствовало категории сT1a и составило 468 (50,2%). Сохранение числа ранних форм при патоморфологическом анализе обусловлено снижением стадии за счет уменьшения размеров опухоли в послеоперационном материале по сравнению с измерениями при КТ. Это важный факт, свидетельствующий в пользу выбора органосохраняющего лечения у пациентов со стадией сT1в особенно при размерах опухоли до 6 см. так как они имеют высокую вероятность подвергнуться снижению категории до pT1a. В нашей серии больных категории сT1в такая вероятность составила 28,9%.

Наличие инвазии псевдокапсулы опухоли почки у 28 больных была причиной рестадрирования в pT3a: у 19 больных из категории сT2, у 6 - сT1в и у 3 пациентов сT1a. У всех этих больных выявлена низкая дифференцировка опухоли G3. При этом инвазия опухоли за капсулу в представленной выборке рака почки отсутствовала при размерах опухолевого узла 3 см. и менее. Опухолевая инвазия за капсулу pT3a в 3 случаях категории сT1a соответствовала размерам опухоли более 3,5 см, а при морфологическом измерении 3,2 см.

Увеличенные лимфатические узлы по данным КТ выявлены у 21 (2,3%) больного, однако морфологическое подтверждение опухолевого поражения получено только у 8 (0,9%) пациентов, у остальных картина реактивного воспаления. У больных без увеличения по данным КТ на 223 выполненных

регионарных лимфаденэктомий морфологических признаков метастатического поражения не выявлено.

При оценке степени дифференцировки опухоли по Furman G1 выявлено у 99 (13,1%) больных, G2 – 492 (65%) и G3 – 166 (21,9%).

Наличие позитивного хирургического края выявлено у 16 (2,1%) больных раком почки, у пациентов с доброкачественными образованиями статус хирургического края не оценивался.

Таблица 5.1 Пред и послеоперационное стадирование больных клинически ЛРП.

Категория Т рака почки	n=933(%)
Предоперационная:	
• cT1a	468 (50,2%)
• cT1b	353 (37,8%)
• cT2	112 (12,0%)
Послеоперационная:	
• pT1a	468 (50,2%)
• pT1b	225 (24,1%)
• pT2	36 (3,8%)
• pT3a	28 (3,0%)
• Доброкачественные опухоли	176 (18,9%)
Степень дифференцировки:	n=757
• G1	99(13,1%)
• G2	492(65%)
• G3	166(21,9%)
Категория N:	
• cN	21 (2,3%)
• pN	8 (0,9%)
Категория M:	
• cM	0
• pM	0
Позитивный хирургический край	n=757 16(2,1%)

Таблица 5.2 Распределение общей группы больных по гистологическому типу.

Гистологический тип опухоли:	Число больных n (%)
• онкоцитома	59 (6,3%)
• ангиомиолипома	74 (7,9%)
• аденома	43 (4,6%)
• светлоклеточный рак почки	683 (73,3%)
• папиллярный рак почки I тип	39 (4,2%)
• папиллярный рак почки II тип	17 (1,8%)
• хромофобный рак почки	18 (1,9%)

Таблица 5.3 Десяти летняя выживаемость больных раком почки в общей группе в зависимости от морфологической стадии.

10-ти летняя выживаемость	pT1a/v (n=693)	pT2 (n=36)	pT3a (n=28)
Общая	94%	90%	78%
Скорректированная	99%	96%	80%
Безрецидивная	98%	96%	80%

При мультивариантном регрессионном анализе прогностических факторов, влияющих на выживаемость достоверное значение имела только морфологическая стадия заболевания, отражающая агрессивность опухолевого процесса и выражающаяся в ее распространении за пределы капсулы. Уровень 10-ти летней общей (рис. 5.3), скорректированной (рис. 5.4) и безрецидивной (рис. 5.5) выживаемости в группе больных с категорией pT3a был достоверно хуже, чем при pT1-2 ($p=0,00004$), а статистически значимых различий между категориями pT1a, pT1b и pT2 не выявлено ($p>0,05$) (табл. 5.3). Если учесть, что при клиническом стадировании категория cT3a отсутствовала, и pT3a выставлялась по результатам морфологического

исследования операционного материала клинические факторы прогноза размер опухолевого узла и категория сT в представленной выборке не обладали прогностическим значением в отношении выживаемости после операции.

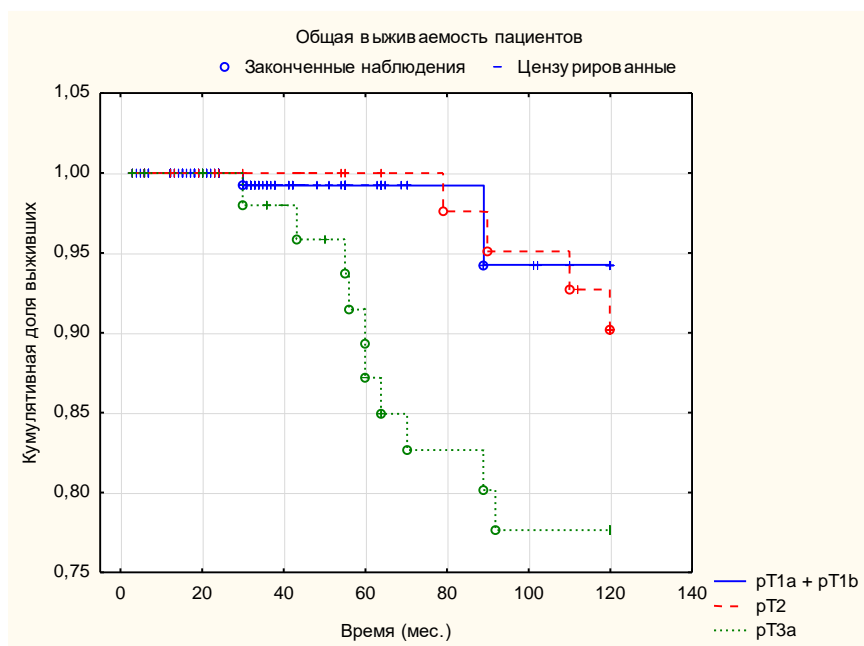


Рисунок 5.3 Общая выживаемость больных клинически ЛРП в общей группе в зависимости от морфологической стадии.

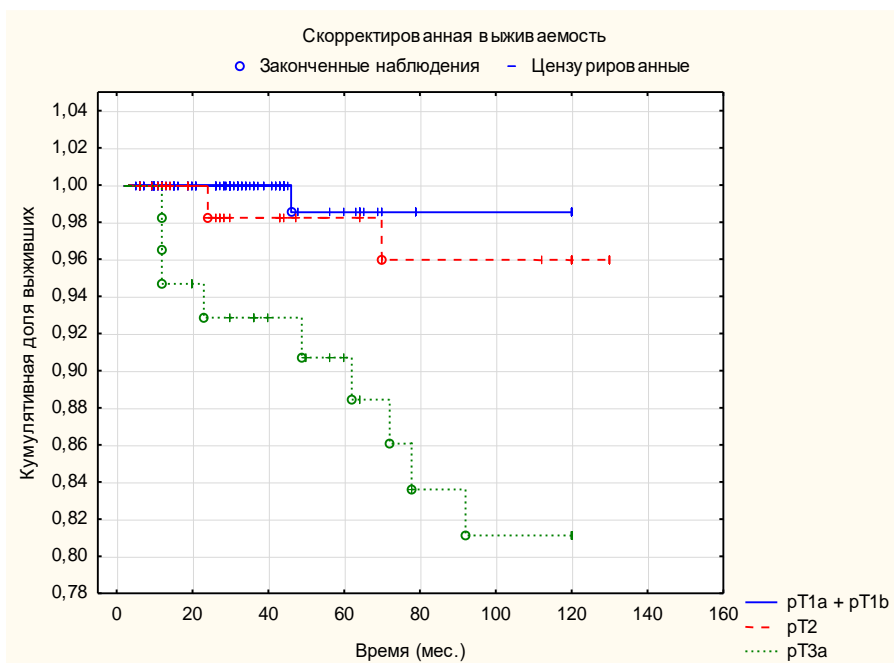


Рисунок 5.4 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП в общей группе в зависимости от морфологической стадии.

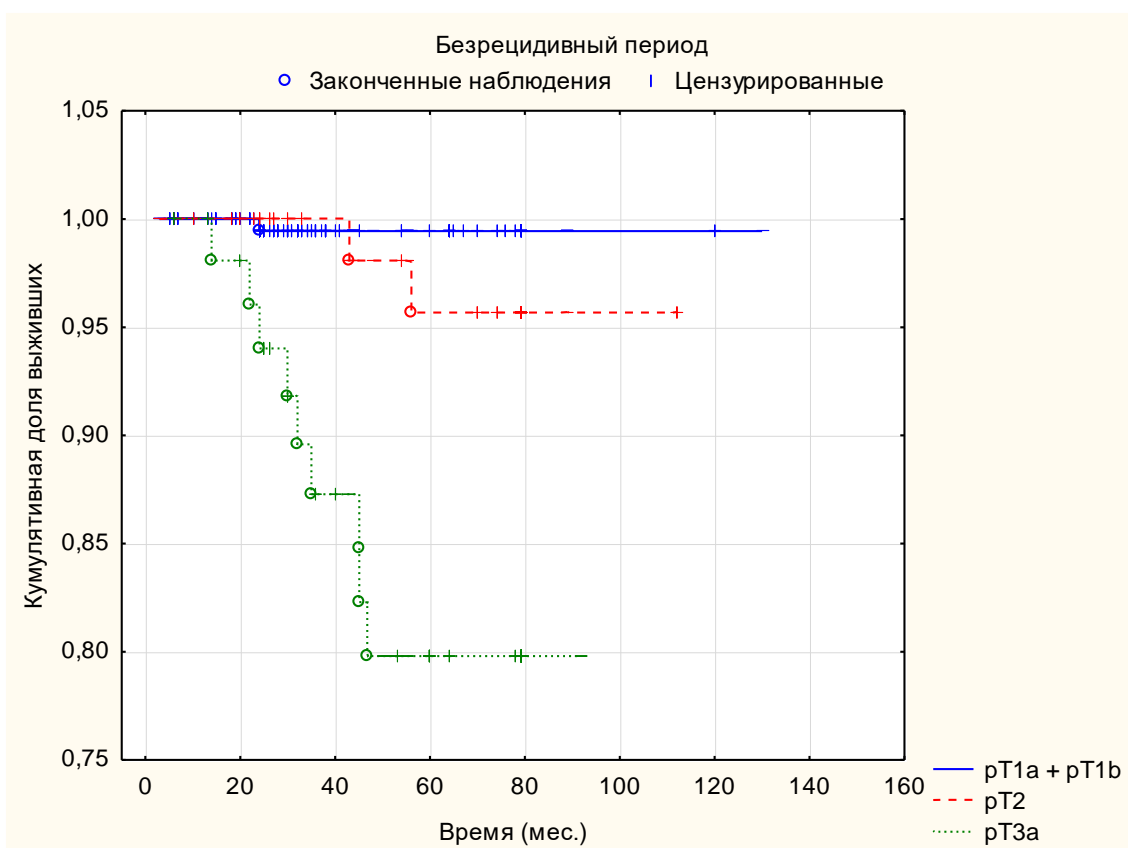


Рисунок 5.5 Безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП во всей группе в зависимости от морфологической стадии.

При оценке прогностической значимости степени дифференцировки по Fuhrman пациенты с низкодифференцированными образованиями грейд 3-4 имели достоверно худший прогноз при оценке 10-летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости $p=0,003$ (Рис 5.6).

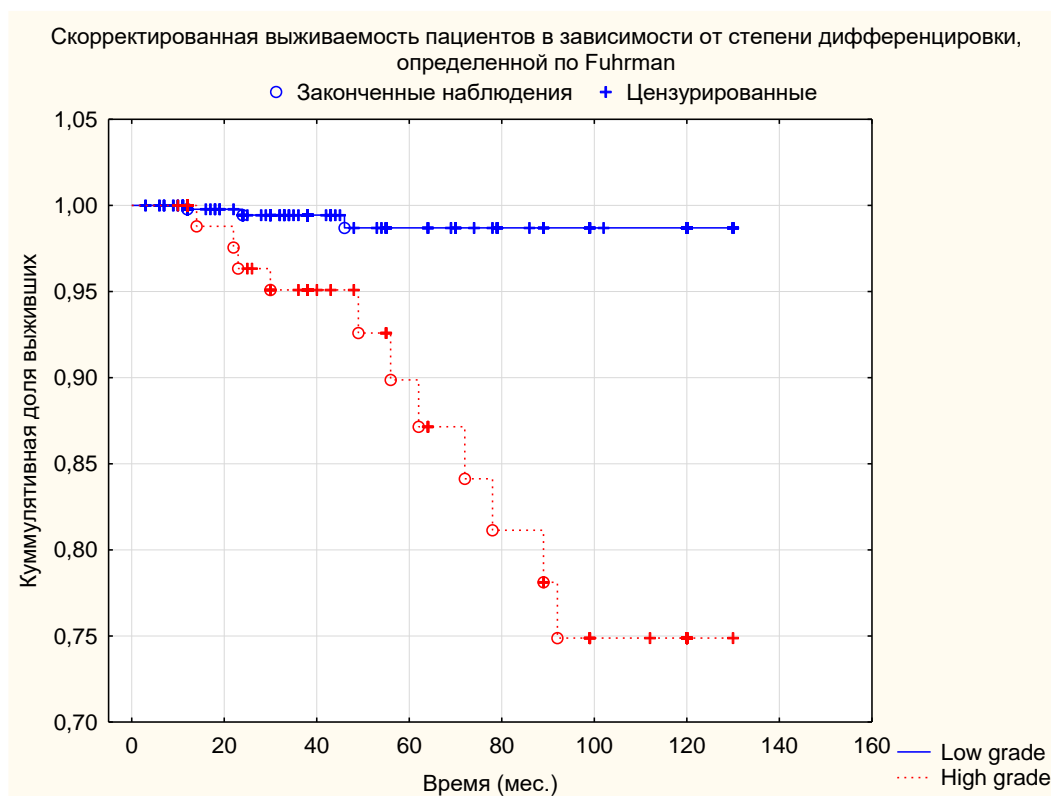


Рисунок 5.6 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП в зависимости от степени дифференцировки опухоли по Fuhrman ($p=0,003$).

Таким образом, на основании результатов проведенного анализа всей группы включенных больных можно сделать вывод, что достоверных предоперационных клинических факторов прогноза выживаемости больных раком почки стадии cT1-2 не выявлено, при оценке послеоперационных критериев достоверным фактором негативного прогноза являлась морфологическая стадия pT3a и степень дифференцировки по Fuhrman 3-4.

5.2. Ретроспективный анализ результатов лапароскопической радикальной нефрэктомии и резекции почки у больных клинически ЛРП.

Вышеперечисленные больные были разделены на две группы пациентов в зависимости от варианта хирургического лечения. В первой группе проведено радикальное хирургическое лечение в объеме лапароскопической РНЭ (279 пациентов). Во второй группе (654 больных) проведено хирургическое органсохраняющее лечение. 95 пациентам выполнена открытая забрюшинная резекция почки в условиях тепловой ишемии и у 559 был выбран лапароскопический доступ. Техника выполнения лапароскопического органсохраняющего лечения различалась в подгруппах: в условиях тепловой ишемии 246 больных и без ишемии 313. Ретроперитонеальный эндовидеоскопический доступ для выполнения резекции почки без ишемии выбран у 38 больных. 26 пациентам в группе резекции почки, при размерах опухоли более 7 см (сT2) рутинно, не зависимо от данных КТ выполнялась регионарная лимфаденэктомия. При некотором различии в хирургической технике выполнения резекции почки, сравнение числа осложнений, онкологических и функциональных результатов проведено в двух группах нефрэктомии и органсохраняющего лечения.

5.2.1. Анализ предоперационных и морфологических характеристик опухолевого процесса.

Предоперационные характеристики больных клинически ЛРП в обеих группах были сравнимы. В первой группе средний возраст составил $58,9 \pm 10,8$ (31-82) лет, 129 (46,2%) из них были мужчины и 150 (53,7%) женщины (таб. 5.4). Во второй группе 308 (47,1%) мужчин и 346 (52,9%) женщин, со средним возрастом $56,2 \pm 12,2$ (21,0-84) года (таб. 5.4). Распределение больных по возрасту носило нормальный характер с наибольшим числом больных от 50 до 70 лет. (рис. 5.7 - 5.10). Среднее

значение индекса массы тела в первой группе составила $28,0 \pm 5,1$ (16,8-46,5), во второй группе - $27,8 \pm 5,0$ (18,4-46,0) (таб. 5.4), обе группы были сравнимы по этому показателю, статистически без достоверных различий ($p=0,076$).

Таблица 5.4 Характеристика больных клинически ЛРП в двух группах хирургического лечения.

Фактор	Нефрэктомия	Резекция почки
Всего больных (n)	279	654
Пол: (n)		
• мужской	129 (46,2%)	308 (47,1%)
• женский	150 (53,7%)	346 (52,9%)
Возраст (лет)	$58,9 \pm 10,8$	$56,2 \pm 12,2$
Индекс массы тела	$28,0 \pm 5,1$	$27,8 \pm 5,0$
Клиническая стадия: (n)		
• сT1a	61 (21,9%)	407 (62,2%)
• сT1b	132 (47,3%)	221 (33,8%)
• сT2	86 (30,8%)	26 (4,0%)
Средний размер опухоли (см.)	$5,2 \pm 1,5$	$4,1 \pm 2,1$
Статус л/у (n)		
• cN0	273 (97,8%)	639 (97,7%)
• cN1	6 (2,2%)	15 (2,3%)
R.E.N.A.L. среднее значение (баллы)	$6 \pm 2,4$	$4 \pm 2,8$
Группа прогноза R.E.N.A.L. (n):		
• низкий риск	124 (44,4%)	376 (57,5%)
• промежуточный	123 (44,1%)	235 (35,9%)
• высокий	32 (11,5%)	43 (6,6%)
СКФ до операции (мл./мин./1,73м ²)	$80,2 \pm 23,8$	$90,0 \pm 26,0$
Степень нарушения функции почек: (n)		
• СКФ ≥ 90 мл./мин./1,73м ²	23 (8,3%)	60 (9,2%)
• СКФ от 89 до 60 мл./мин./1,73м ²	153 (54,8%)	308 (47,1%)
• СКФ ≤ 60 мл./мин./1,73м ²	103 (36,9%)	286 (43,7%)

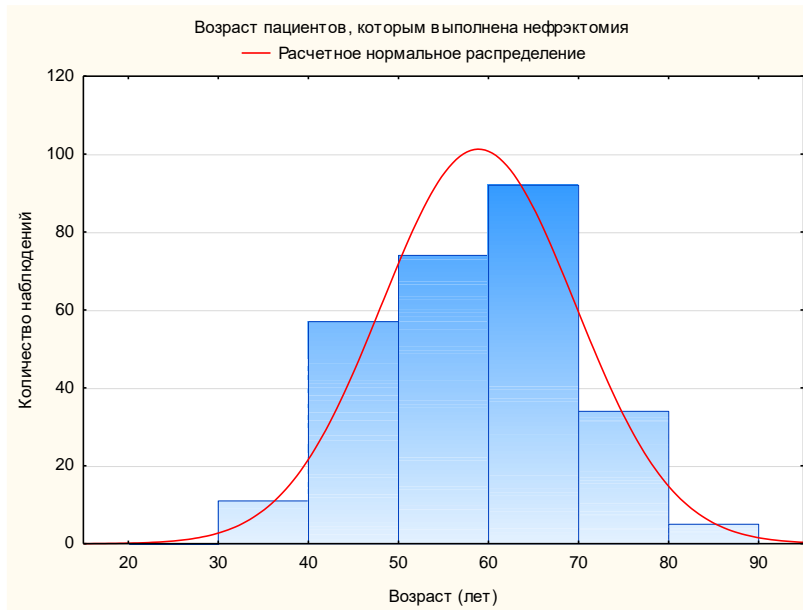


Рисунок 5.7 Распределение больных по возрастным группам у пациентов с РНЭ.

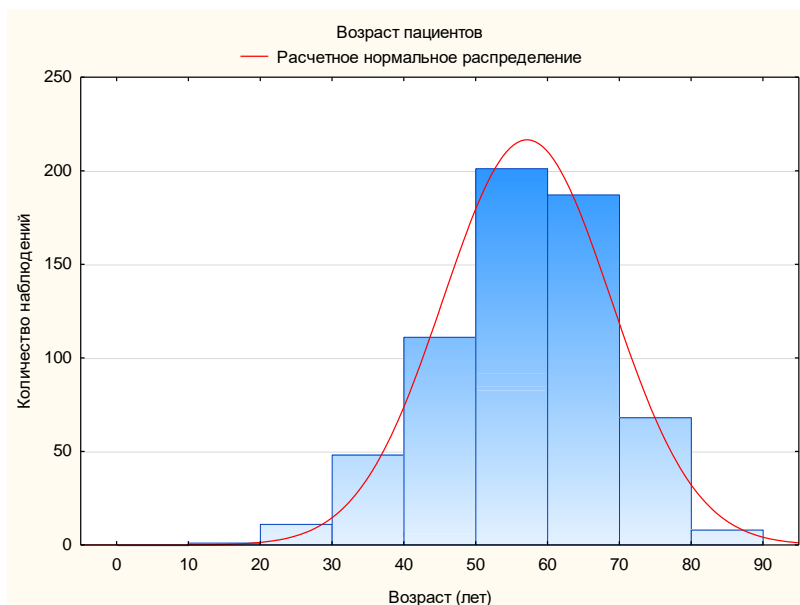


Рисунок 5.8 Распределение больных по возрастным группам у пациентов с органосохраняющим лечением.

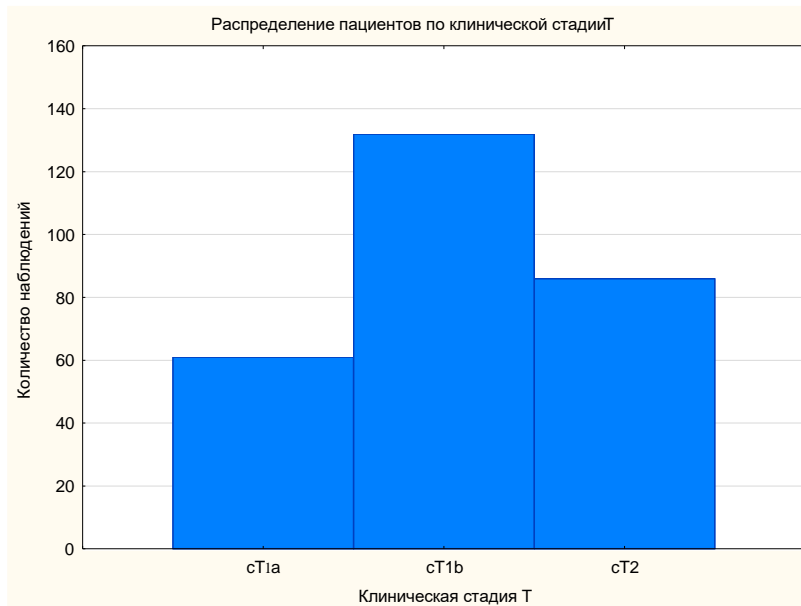


Рисунок 5.9 Распределение больных по категории cT в группе РНЭ.

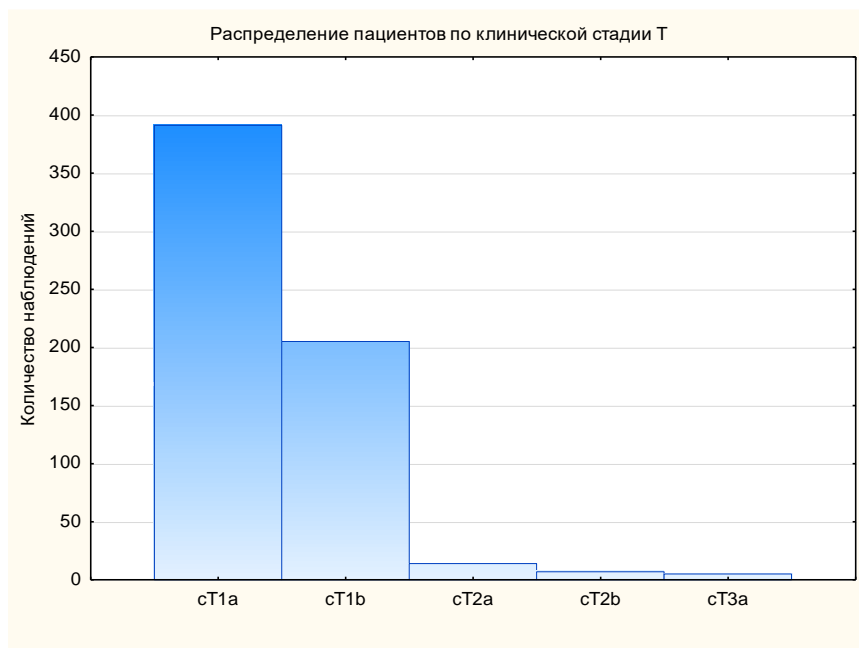


Рисунок 5.10 Распределение больных по категории cT в группе резекции почки.

5.2.2. Распределение больных с образованием почки по морфометрической шкале R.E.N.A.L.

Среднее значение по шкале R.E.N.A.L. в группе РНЭ составило $6 \pm 2,4$ (3-12) баллов, а в группе резекции $4 \pm 2,8$ (3-11) (таб. 5.4), различия в группах были статистически достоверны $p=0,002$, что также является отражением ретроспективного набора больных. В повседневной практике врач подсознательно отбирает более сложных больных для радикального, но технически более простого оперативного вмешательства (нефрэктомии), а «простых» пациентов для органосохраняющего лечения, так как оно технически более сложное и имеет менее прогнозируемые онкологические и хирургические результаты.

Больные обеих групп по морфометрическим критериям так же были разделены на три группы прогноза развития осложнений после резекции. В группе радикального лечения больные с низким риском составили 124 (44,4%) человека, промежуточного риска 123 (44,1%) и высокого риска 32 (11,5%). Пациенты в группе органосохраняющего лечения распределились следующим образом 376 (57,5%), 235 (35,9%), 43 (6,6%) соответственно (таб. 5.4).

В послеоперационном морфологическом материале оценивали гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, поражение лимфатических узлов и наличие позитивного хирургического края. Распределение гистологических типов и степени дифференцировки в группах было сравнимо и не коррелировало со стадией заболевания (таб. 5.5).

Таблица 5.5 Результаты морфологического анализа послеоперационного материала.

Фактор	РНЭ n=279	Резекция почки n=654
<ul style="list-style-type: none"> • онкоцитوما • ангиомиолипома • аденома 	14 (5,0%) 21 (7,4%) 3 (1,1%)	45 (6,9%) 53 (8,1%) 40 (6,1%)
<ul style="list-style-type: none"> • светлоклеточный рак почки • папиллярный рак почки I тип • папиллярный рак почки II тип • хромофобный рак почки • доброкачественные опухоли 	210 (75,3%) 15 (5,4%) 6 (2,2%) 10 (3,6%) 38 (13,6%)	473 (72,3%) 24 (3,7%) 11 (1,7%) 8 (1,2%) 138 (21,1%)
Категория cT	n=241	n=516
<ul style="list-style-type: none"> • cT1a • cT1b • cT2 	56(23,2%) 99(41,1%) 86(35,7%)	301(58,3%) 198(38,4%) 17(3,3%)
Категория pT:	n=241	n=516
<ul style="list-style-type: none"> • pT1a • pT1b • pT2 • pT3a 	128 (53,1%) 84 (34,9%) 21 (8,7%) 8 (3,3%)	340 (65,9%) 141 (27,3%) 15 (2,9%) 20 (3,9%)
Размеры опухолевого узла	4,3±1,9	3,6±2,1
Степень дифференцировки:	16 (6,6%)	83 (16,1%)
<ul style="list-style-type: none"> • G1 • G2 • G3 	164 (68,0%) 61 (25,4%)	328 (63,5%) 105 (20,4%)
Категория pN1	2 (0,8%)	6 (1,2%)
Позитивный хирургический край	2 (0,8%)	17 (3,3%)

5.2.3. Клиническая и морфологическая оценка размеров опухолевого узла.

Размеры образования почки фиксировались по данным из описаний КТ, представленных в истории болезни.

Средний размер опухолевого узла по данным КТ в группе радикального лечения составил $5,2 \pm 1,5$ (2,5-8,0) см., в группе органосохраняющего лечения $4,1 \pm 2,1$ (0,5-8,0) см. (таб. 5.4). При сравнении двух групп различия были статистически достоверны ($p=0,000005$) (рис. 5.11). РНЭ подвергались больные с образованиями достоверно большего размера, чем в группе резекции почки, что также нашло свое подтверждение и при сравнении стадии заболевания по категории сТ.

Средний размер опухолевого узла по данным морфологического измерения в группе радикального лечения составил $4,3 \pm 1,9$ (2,0-8,0) см., в группе органосохраняющего лечения $3,6 \pm 2,1$ (0,5-8,0) см. (таб. 5.4). При сравнении двух групп различия сохранялись статистически достоверными ($p=0,003$).

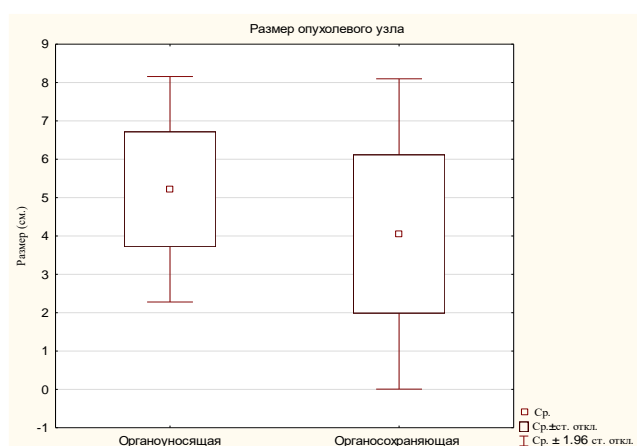


Рисунок 5.11 Размеры опухолевого узла в группе РНЭ и резекции почки по данным клинического измерения. Различия в группах достоверны $p=0,000005$.

Уменьшение размеров опухоли по данным измерений КТ и морфологии зафиксировано при всех клинических категориях сT1-2 и были статистически достоверны в обеих группах, а более выражены у пациентов с РНЭ. Изменения средних значений составили в группе радикальной операции 0,9 см., а в группе органсохраняющего лечения 0,5 см. Эти изменения в измерениях привели к значимому рестадированию при морфологической оценке. Подобное уменьшение размеров вероятно связано не только с качеством протокола и техническими возможностями КТ, но и с гипervasкулярным характером роста рака почки; отсутствие кровенаполнения, а также фиксация в формалине приводит к фактическому уменьшению размеров образования при морфологической оценке.

5.2.4. Анализ клинической и морфологической стадии РП.

Стадирование больных проведено в соответствие с международной классификацией TNM 8 редакции (2018г.). Больные с клинической категорией сT3а описываемой по данным КТ в анализ не включались, что позволило сформировать группу клинически локализованного рака почки сT1-2. Из анализа исключены пациенты с доброкачественным процессом, распределение по категориям производилось только среди больных с гистологически верифицированным РП, в группе радикально лечения их число составило 241, а в группе органсохраняющего – 516.

В группе радикального лечения категория сT1а составила 56 (23,2%), сT1в - 99 (41,1%) и сT2 - 86 (35,7%), таким образом для анализа отобраны пациенты, имеющие клинически локализованный рак почки, при этом в этой группе преобладали категории сT1в и сT2 (таб. 5.4), (рис. 5.9). Во второй группе преобладали больные с категорией сT1а – 301 (58,3%) и сT1в – 198 (38,4%), категория сT2 составила только 17 (3,3%) пациентов (таб. 5.4), (рис. 5.10). Таким образом, в группе РНЭ преобладали пациенты с размером опухоли более 4 см (76,8%) из них 86 (35,7%) имели размер более 7 см., тогда

как среди больных с органосохраняющим лечением большая часть больных была представлена образованиями 4 и менее см. (58,3%). Однако, важно отметить, что при этом все опухоли стадировались по категории сТ, как клинически локализованный процесс без признаков инвазии за капсулу.

Таким образом, согласно распределению размеров опухолевого узла и стадии заболевания больные первой группы имели несколько более худшие клинические характеристики в сравнении со второй группой, что было обусловлено ретроспективным набором и склонностью хирурга отбирать больных с более продвинутыми стадиями заболевания для формально более радикального лечения такого, как РНЭ. Однако, важно отметить, что эти различия были в пределах клинически локализованного опухолевого процесса. Крайне интересно, что при оценке морфологической стадии распределение в представленных группах больных выровнялось, за счет рестадирования в пользу ранних стадий преимущественно у пациентов с радикальным хирургическим лечением.

В группе РНЭ сТ1а составила 23,2%, а pТ1а – 53,1% различия в частоте выявления категории Т1а составило 29,9%; что произошло в основном за счет больных с категорией сТ2 – 35,7%, а pТ2 – 8,7%, при категории сТ1в – 41,1% рестадирование было менее выражено, pТ1в – 34,9%, а pТ3а составили 8 (3,3%) больных.

В группе резекции почки сТ1а - 58,3%, а pТ1а – 65,9%, разница составила 7,6%; сТ1в – 38,4%, а pТ1в – 27,3%; сТ2 – 3,3%, а pТ2 – 2,9%; pТ3а составила 3,9% (20 больных).

Выраженное снижение категории pТ в сравнении с сТ в группе РНЭ можно связать с ретроспективным набором больных и значительно более ранним периодом лечения в этой группе, когда технические возможности и протокол КТ обследования были менее точными в оценке размеров опухоли и значительно расходились с морфологическими измерениями. Подобный вывод подтверждается и сравнением размеров образований почек. В группе резекции почки расхождения были менее выражены, что свидетельствует о

более точном измерении опухолевого узла как при КТ, так и во время морфологического исследования.

Однако, и в этой группе тенденция к снижению морфологической категории pT сохраняется, что свидетельствует о завышении клинически определяемых размеров опухоли и дает возможность более широко выполнять органосохраняющее лечение больным с размерами образования 4 см. и более (сT1в и сT2) определяемым по данным КТ.

В пределах морфологически локализованных форм опухоли различий в выживаемости больных РП в зависимости от категории с/pT1-2 не отмечено. Это подтверждает несостоятельность существующих порогов деления на категории и их прогностического значения. Понятно, что при размерах опухолевого узла 6,9 см. категория будет составлять T1в, а при 7,1 см. T2, но прогностически эти опухоли отличаться не будут. Рестадирование также происходит в этом диапазоне пороговых значений и вряд ли влечет за собой изменение онкологического прогноза. Это подтверждено отсутствием статистически достоверных различий в выживаемости у больных с локализованным раком почки. И только агрессивный рост опухоли, реализующийся в наличии инвазии за капсулу pT3а, оказывал значимое влияние на выживаемость. (рис. 5.3-5.4). Таким образом, при широкой зоне размеров клинически локализованного рака почки от 0,5 см до более 7 см. в предоперационном периоде мы не имеем убедительных онкологических факторов онкологического прогноза и поэтому выбор между органосохраняющим лечением и радикальной операцией прежде всего должен основываться на технической выполнимости радикальной резекции почки, риска развития осложнений, состояния выделительной функции почек и соматического статуса больного.

Частота выявления морфологически подтвержденной инвазии за капсулу при клинически локализованном опухолевом процессе в представленной группе больных была не высокой как при нефрэктомии 8 (3,3%) так и при резекции 20 (3,9%), а также строго коррелировала с

размерами образования более 3 см. и категориями с/pT1в-2. Из этого можно сделать важный практический вывод, что при опухолях менее 3 см. можно полностью освободить ее от паранефральной клетчатки и не стремиться к удалению последней, а также возможно выполнение энуклеации или энуклеорезекции опухолевого узла. В случаях образований более 3 см. целесообразно при технической возможности производить удаление опухоли вместе с покрывающей паранефральной клетчаткой и стремиться избегать энуклеации.

5.2.5. Клиническая и морфологическая оценка статуса лимфатических узлов.

Клинически увеличенные регионарные лимфатические узлы были выявлены по данным КТ только у больных с категорией сT1в-2. В группе нефрэктомии сN1 выявлено у 6 (2,2%) больных, в группе резекции почки у 15 (2,3%) (таб. 5.4). Таким образом, не смотря на превалирование больных с категорией сT2 при радикальном хирургическом вмешательстве по числу клинически выявляемых увеличенных регионарных лимфатических узлов группы были сравнимы. Это можно объяснить ретроспективным характером набора пациентов. Больные в группу нефрэктомии набирались исторически раньше, в связи с чем качество протокола КТ было хуже, чем в более поздние сроки, а частота описываемых увеличенных лимфатических узлов ниже. Но в тоже время представленные группы больных по морфологическому стадированию были сравнимы, а частота инвазивных опухолей была не высокой в пределах 3,5%, что соответствует частоте метастазирования в лимфатические узлы (таб. 5.4 и 5.5)

Лимфаденэктомия выполнена у 191 (68,4%) пациента с радикальным хирургическим вмешательством и у 32 (4,9%) с органосохраняющим лечением.

Лимфаденэктомия выполнялась как этап нефрэктомии. Больные включались в ретроспективный анализ при наличии ее описания в протоколе операции, ее объем не был стандартизирован, а в части гистологических

заклучений (35,6%) отсутствовало описание удаленных лимфатических узлов, что при анализе учитывалось как отсутствие их метастатического поражения. При морфологической оценке удаленных лимфатических узлов в группе радикального лечения метастатическое поражение выявлено только у 2 больных, что составило 0,7% на все учтенные нефрэктомии, 1,0% среди пациентов с выполненной лимфаденэктомией и 0,8% среди морфологически подтвержденного РП. Оба пациента имели увеличенные лимфатические узлы при КТ. Учитывая низкое число больных с гистологически верифицированным метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов, более важным является то, что у всех 168 пациентов с подтвержденным клинически раком почки при отсутствии увеличения узлов по данным КТ морфологический анализ не выявил признаков метастатического поражения.

5.2.6. Проспективное исследование роли регионарной лимфаденэктомии при резекции почки у больных РП с размерами опухоли более 6 см.

С этой целью в период с января 2012 по декабрь 2015 года осуществлен проспективный набор 41 пациента с образованиями более 6 см в диаметре стадии cT1в-2N0-1M0, которым в зависимости от стороны поражения выполнено 23 (62,5%) парааортальных или 18 (37,5%) параковальных лимфаденэктомий от уровня почечных сосудов до бифуркации аорты или нижней полой вены с удалением лимфатических узлов синуса почки. Мужчины составили 75,6% (31 больной), женщины 48,8% (20 пациентов), средний возраст составил $63,5 \pm 10,5$ (47-85) лет. 12 (29,3%) из этих больных имели категорию cT1в и 29 (70,7%) - cT2. Минимальный срок наблюдения составил 63 месяца.

По результатам морфологического исследования только у 32 больных подтвержден светлоклеточный рак почки, со степенью дифференцировки G2/G3, позитивный микроскопический хирургический край выявлен у 1 (3,1%) больного с клинической и морфологической стадией c/pT1в.

Пациенты с несветлоклеточным раком почки и доброкачественным опухолевым процессом были исключены из дальнейшего анализа. У 5 (12,2%) больных выявлены доброкачественные образования, 1(2,4%) больного хромофобный рак и у 2(4,8%) больных папиллярный рак почки, у одного больного со светлоклеточным раком почки было указание на наличие саркоматоидной дифференцировки (таб. 5.6) у всей этой группы пациентов поражение лимфатических узлов не выявлено.

Таблица 5.6 Гистологические типы резецированных опухолей

Гистологический тип образования	Число больных
Гематома	1(2,4%)
Ангиомиолипома	1(2,4%)
Онкоцитома	3(7,3%)
Хромофобный рак почки	1(2,4%)
Папиллярный рак почки 1 типа	2(4,8%)
Светлоклеточный рак почки с саркоматоидной дифференцировкой	1(2,4%)
Светлоклеточный рак почки	32(78%)

В дальнейший анализ включены 32 больных светлоклеточным раком почки с размерами первичной опухоли более 6 см (сТ1в - 6(18,8%) и сТ2 - 26(81,2%)) перенесшие резекцию почки с парааортальной 20 (62,5%) или параковальной 12 (37,5%) лимфаденэктомией в зависимости от стороны поражения, начиная от уровня почечных сосудов до бифуркации аорты или нижней полой вены с удалением лимфатических узлов синуса почки (таб. 5.7).

Таблица 5.7 Распределение клинических и морфологических стадий резецированных опухолей

	Число больных	cN1	pT3a	pN1	G2/G3
cT1в	6(18,8%)	1(16%)	1(16%)	0	3/3
cT2	26(81,2%)	14(46,2%)	3(11,5%)	6(23,1%)	6/20

При морфологической оценке статуса первичной опухоли у 4(12,5%) больных зафиксировано рестадирирование в сторону повышения до pT3a (таб. 5.7).

У 15 (46,9%) больных при КТ выявлено увеличение (более 1 см. по максимальной оси) лимфатических узлов. Только 1(16%) пациент с категорией cT1в имел клинически увеличенные лимфатические узлы, а при cT2 подобные изменения фиксировались у 14(46,2%). Среднее число клинически увеличенных узлов составило $1\pm 1,1$ (1,0-4,0), а их средний размер $19\pm 4,0$ (13-29) мм. (рис. 5.12).

У каждого пациента при морфологическом исследовании удаленной регионарной клетчатки оценено $7,2\pm 1,5$ (6,0-12,0) лимфатических узлов (рис. 5.13). Среди 32 больных раком почки подвергнутых лимфаденэктомии метастатическое поражение выявлено у 6 (18,8%), у всех больных гистологический вариант соответствовал первичной опухоли как по гистотипу, так и по степени дифференцировки (таб. 5.8). Среднее число метастатически пораженных лимфатических узлов у каждого пациента при морфологической оценке составило $1\pm 0,8$ (1,0-3,0), все случаи без признаков инвазии капсулы. При сопоставлении метастатического поражения л/у с клинической и морфологической категорией все пациенты соответствовали cT2 и pT2 и pT3a (таб. 5.7 и 5.8).

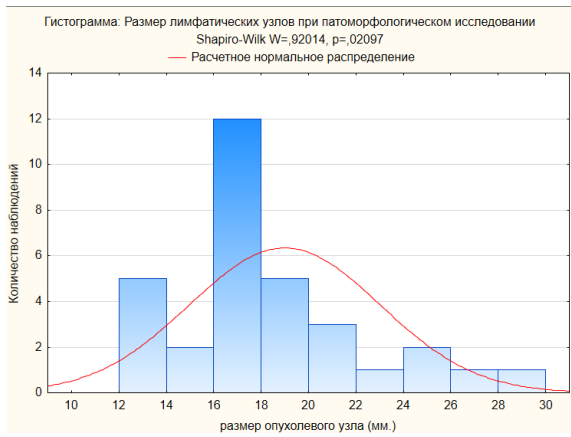


Рисунок 5.12 Распределение размеров опухоли по данным морфологического исследования рТ.

Таблица 5.8 Характеристика регионарных л/у по клиническим и морфологическим критериям.

	Число больных	Средний размер л/у КТ	Число увеличенных л/у КТ	Число позитивных л/у при морфологии	pN1
cN0	17	0	0	0	0
cN1	15	1,8±1,1 (1,0-2,5)	1±1,1 (1,0-4,0)	1±0,8 (1,0-3,0)	6 (18,8%)

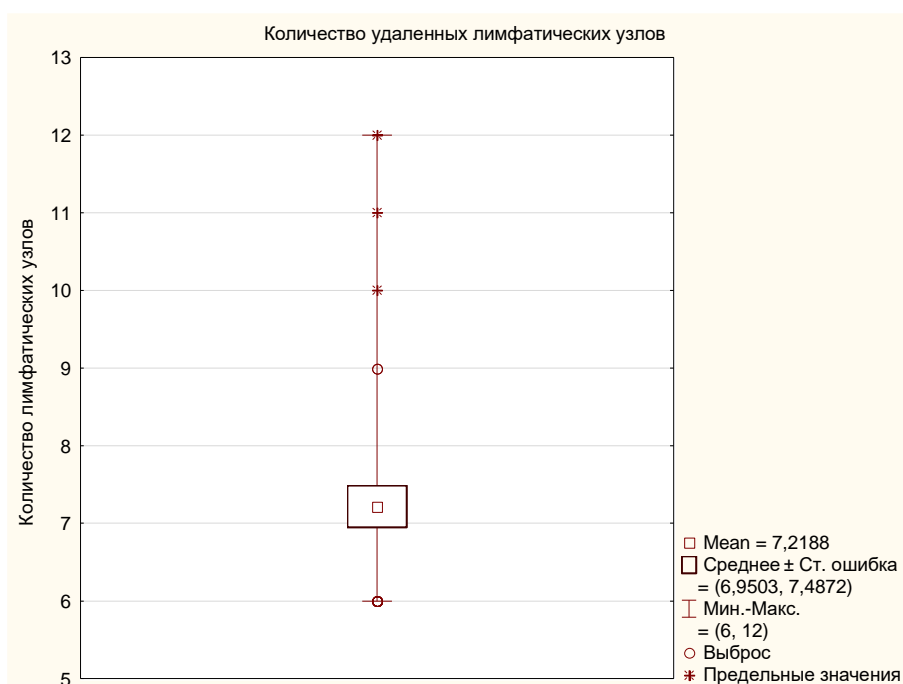


Рисунок 5.13 Среднее число оценённых морфологом л/у у каждого пациента.

6 случаев морфологически подтверждённого метастатического поражения лимфатических узлов полностью соответствовали наличию клинических изменений (40% от 15 пациентов с увеличенными л/у при КТ) Ни у одного больного с клинически не изменёнными лимфатическими узлами, категория cN0, метастатического поражения не выявлено.

Таким образом, в представленной выборке больных клинически локализованного рака почки вероятность синхронного метастатического поражения лимфатических узлов при категории cT1 (размеры опухолевого узла менее 7 см.) равнялась нулю. Морфологически подтвержденное метастатическое поражение лимфатических узлов с 40% вероятностью соответствовало увеличению лимфатических узлов при исходной КТ и категории pT2 и pT3a с низкой степенью дифференцировки G2/G3. Ни у одного больного без клинического увеличения регионарных лимфатических узлов признаков метастатического поражения не выявлено. Таким образом, выполнение профилактической лимфаденэктомии при органосохраняющем

лечении рака почки без признаков увеличения лимфатических узлов по данным КТ не целесообразно.

В представленной прогностически не благоприятной группе больных раком почки медиана общей, скорректированной и без рецидивной выживаемости больных раком почки после резекции с регионарной лимфаденэктомией не достигнута, общая 5-ти летняя выживаемость составила 81%, скорректированная – 90% и безрецидивная – 77,8% (рис. 5.14, 5.15, 5.16).

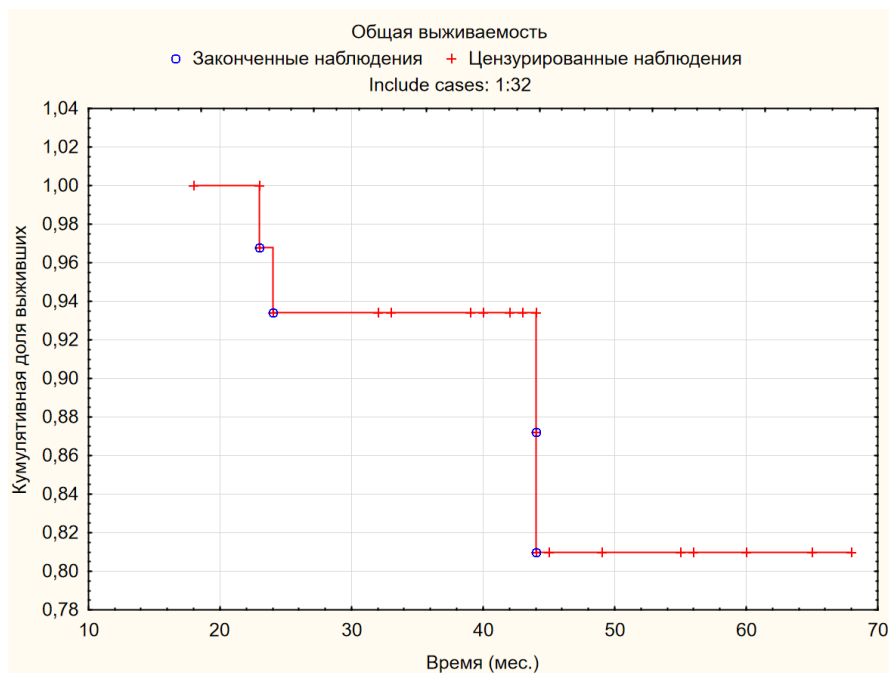


Рисунок 5.14 Общая 5-ти летняя выживаемость больных клинически ЛРП с размером опухоли 6 см. и более подвергнутых резекции и лимфаденэктомии.

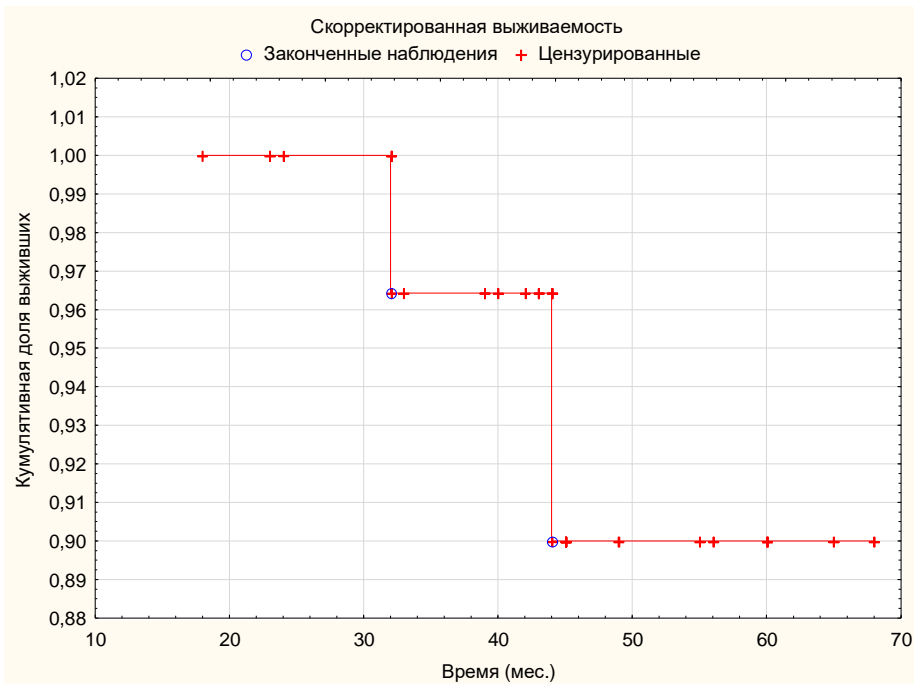


Рисунок 5.15 Скорректированная 5-ти летняя выживаемость больных клинически ЛРП с размером опухоли 6 см. и более подвергнутых резекции и лимфаденэктомии.

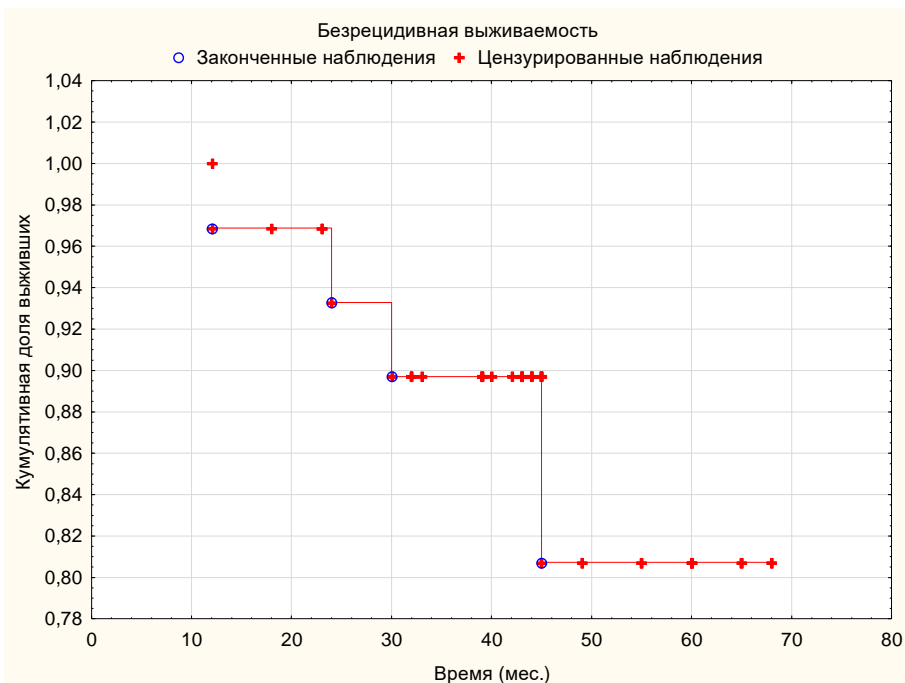


Рисунок 5.16 Безрецидивная 5-ти летняя выживаемость больных клинически ЛРП с размером опухоли 6 см. и более подвергнутых резекции и лимфаденэктомии.

При сравнительном анализе 5-ти летней общей выживаемости больных РП после резекции с лимфаденэктомией с категорией pN0 - 95%, и pN1 - 62% различия статистически достоверны $p=0,007$ (рис 5.17).

Пятилетняя скорректированная выживаемость при pN0 составила 100%, тогда как при pN1 – 70 % различия в группах были статистически достоверны $p=0,005$. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при pN0 составила 89%, а при pN1 – 45 % различия в группах статистически достоверны $p=0,0005$ (5.18 и 5.19).

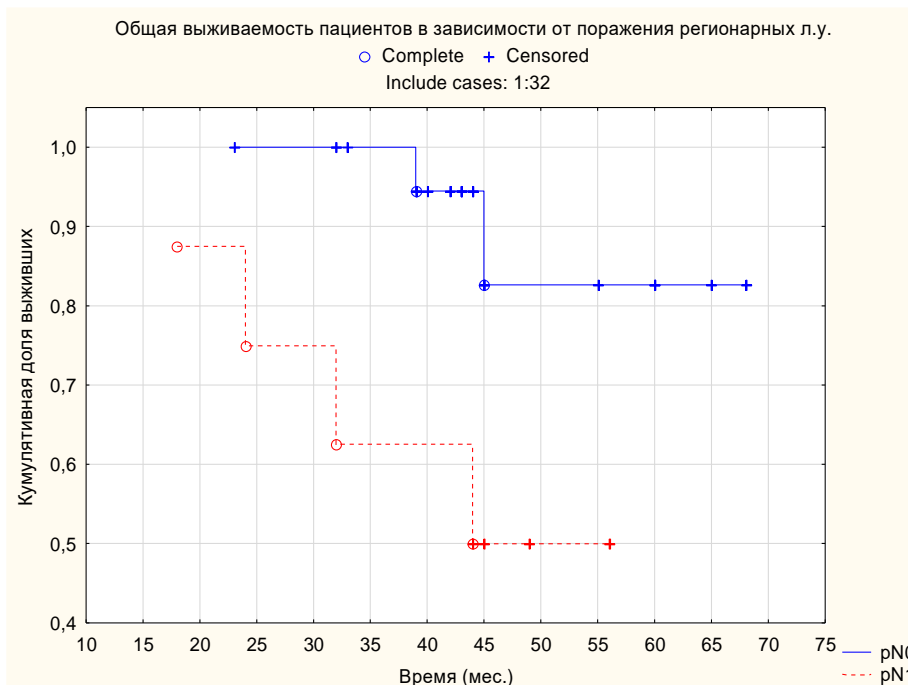


Рисунок 5.17 Общая выживаемость больных клинически ЛРП, подвергнутых резекции и лимфаденэктомии в группах pNo и pN1 ($p=0,007$).

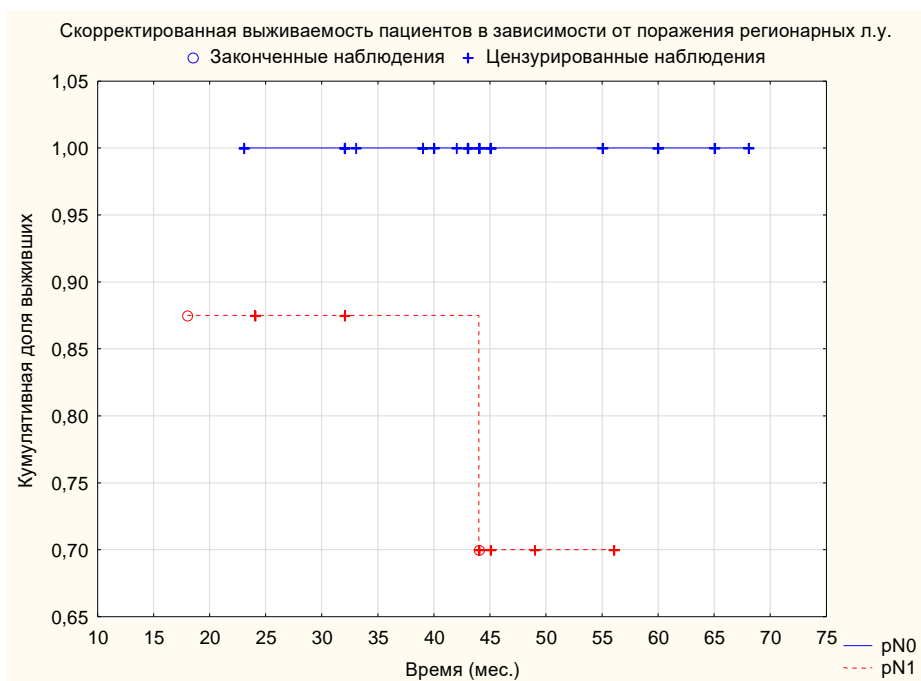


Рисунок 5.19 Безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП, подвергнутых резекции и лимфаденэктомии в группах pN0 и pN1 ($p=0,0005$).

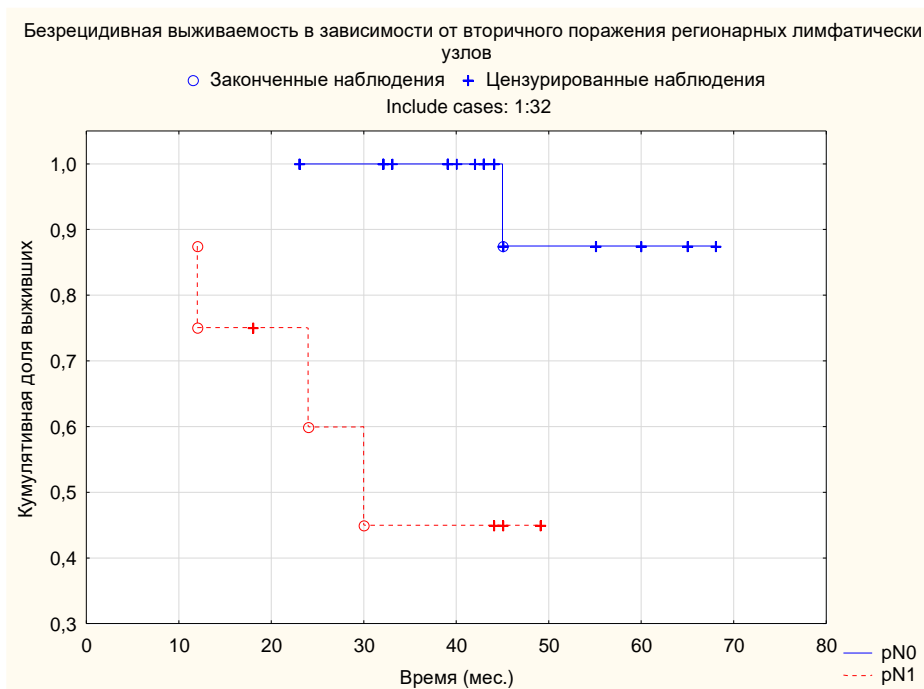


Рисунок 5.18 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП, подвергнутых резекции и лимфаденэктомии в группах pN0 и pN1 ($p=0,005$).

Основным негативным фактором прогноза онкологической выживаемости в этой группе больных явилась комбинация pT3a и pN1 (клинически они характеризовались как cT2cN1) (таб. 5.7 и 5.8) из 4 подобных пациентов в течение 5-ти лет прогрессирование отмечено у 4 больных и от рака почки умерло 2 пациента. Медиана общей выживаемости в группе pT3aN1 составила 44 месяца. Пятилетняя общая и скорректированная выживаемость этих больных не отличалась и составили только 40%, тогда как для остальной части выборки общая выживаемость составила 90%, а скорректированная 100% (рис. 5.21).

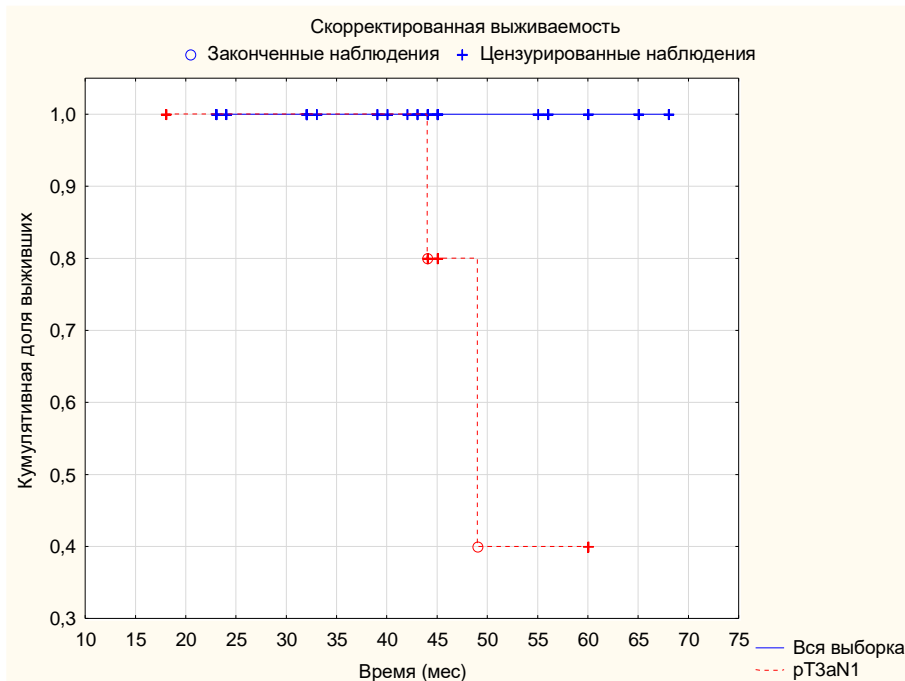


Рисунок 5.21 Общая и скорректированная выживаемость пациентов стадии pT3aN1M0 и остальной выборки у пациентов с резекцией почки и лимфаденэктомией.

При оценке клинических признаков поражения ЛУ их прогностической роли в отношении выживаемости больных раком почки с размерами первичной опухоли более 6 см. не выявлено. Различия 3-х летней общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости групп больных раком

почки cN0 и cN1 были статистически не достоверны $p > 0,05$ (93% и 94%, 100% и 100%, 94% и 86% соответственно) (рис. 5.22, 5.23, 5.24). При оценке в срок 55 месяцев отмечено снижение уровня выживаемости в сравнении с тремя годами наблюдения в группе cN1, что было связано с прогрессированием и смертью 3-х больных раком почки стадии pT3aN1M0, однако это не привело к статистически достоверным различиям в группах (93% и 79%, 100% и 84,3%, 80% и 41% соответственно) (рис. 5.22, 5.23, 5.24). Отсутствие статистически значимых различий в группах вероятно связано с малой выборкой больных и коротким сроком наблюдения. Тем не менее, клинические признаки оценки поражения регионарных ЛУ были связаны с худшими показателями онкологической выживаемости больных раком почки с первичным очагом более 6 см. после органсохраняющего хирургического лечения.



Рисунок 5.22 Общая выживаемость пациентов cN0 и cN1 перенесших резекцию почки и лимфаденэктомией ($p=0,47$).

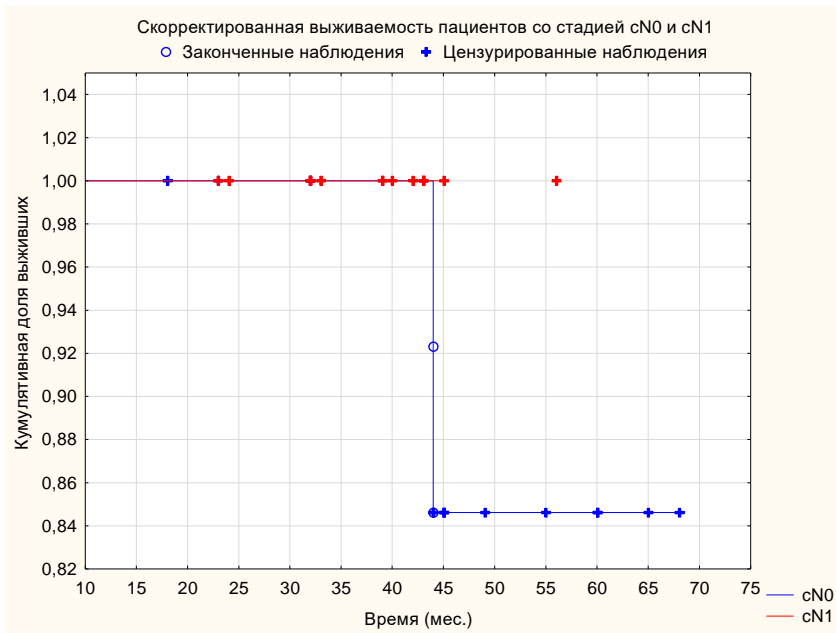


Рисунок 5.23 Скорректированная выживаемость пациентов cN0 и cN1 перенесших резекцию почки и лимфаденэктомией ($p=0,69$).

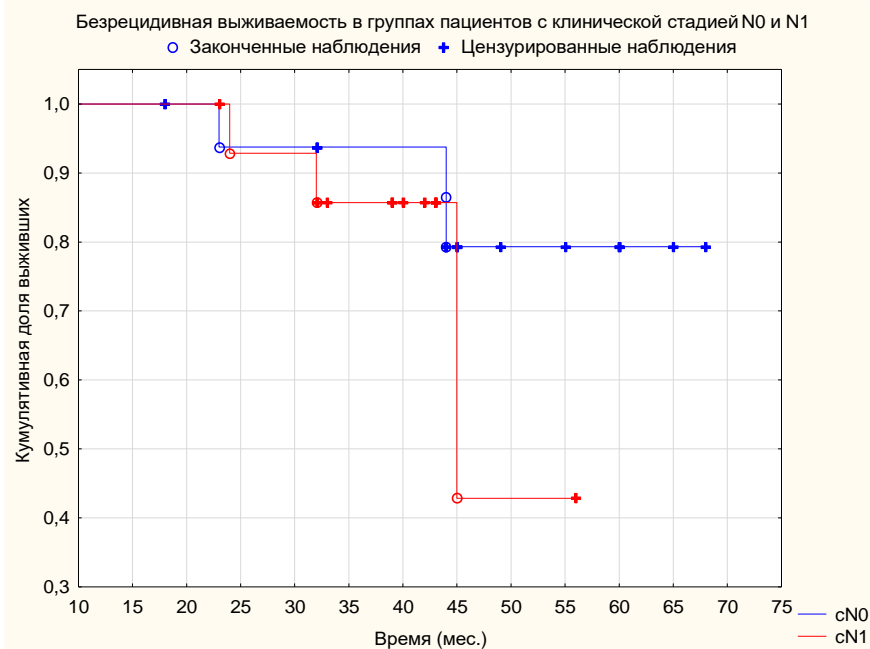


Рисунок 5.24 Безрецидивная выживаемость пациентов cN0 и cN1 перенесших резекцию почки с лимфаденэктомией ($p=0,347$).

Остается не решенным вопрос влияет ли лимфаденэктомия на выживаемость больных раком почки стадии cT1в-2N0-1M0 при РНЭ. Метастатическое поражение ЛУ значимо сокращает медиану выживаемости больных РП после РНЭ. Таким образом наличие метастатического поражения ЛУ остается важным фактором негативного прогноза. Однако, анализ влияния лимфаденэктомии на выживаемость не продемонстрировал значимого прогностического значения. Таким образом, выполнение ЛАЭ у больных раком почки при РНЭ обеспечивает важную информацию для прогноза, но не влияет на выживаемость этих больных.

В анализируемой нами литературе отсутствуют данные о целесообразности выполнения ЛАЭ при резекции и ее влияния на выживаемость. Поэтому, проведение сравнительного анализ общей выживаемости в зависимости от выполненной или нет ЛАЭ при резекции почки имеет важное значение. С этой целью дополнительно к проспективно набранной группе больных раком почки, которым выполнялась ЛАЭ, ретроспективно отобрана группа больных раком почки с первичным образованием более 6 см., которым ЛАЭ не выполнялась. К сожалению, сформировать сравнимые группы не представилось возможным, в связи с тем, что именно в проспективную группу включались наименее благоприятные пациенты, которым в повседневной практике органосохраняющее лечение не выполнялось. В результате представленные группы не сопоставимы по размеру первичного узла и наличию клинических признаков увеличения л/у, чем принципиально ограничена достоверность анализа.

Медиана общей выживаемости в обеих группах не достигнута, как и квартиль. Пятилетняя общая выживаемость составила 81.0% для группы пациентов, которым выполнена лимфодиссекция и 96% кому удаление л/у не выполнялось. Различия статистически незначимы согласно логрангового критерия $p = 0,23$. Пятилетняя скорректированная выживаемость составила 90% для группы пациентов, которым выполнена лимфодиссекция и 100% для группы без ЛАЭ. Различия статистически незначимы согласно логрангового

критерия $p = 0,19$. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81,0% для группы пациентов, которым выполнена лимфодиссекция и 96% без ЛАЭ. Различия статистически незначимы согласно логрангового критерия $p = 0,18$. Таким образом, в повседневной практике выполнение лимфаденэктомии у больных клинически локализованным раком почки не целесообразно.

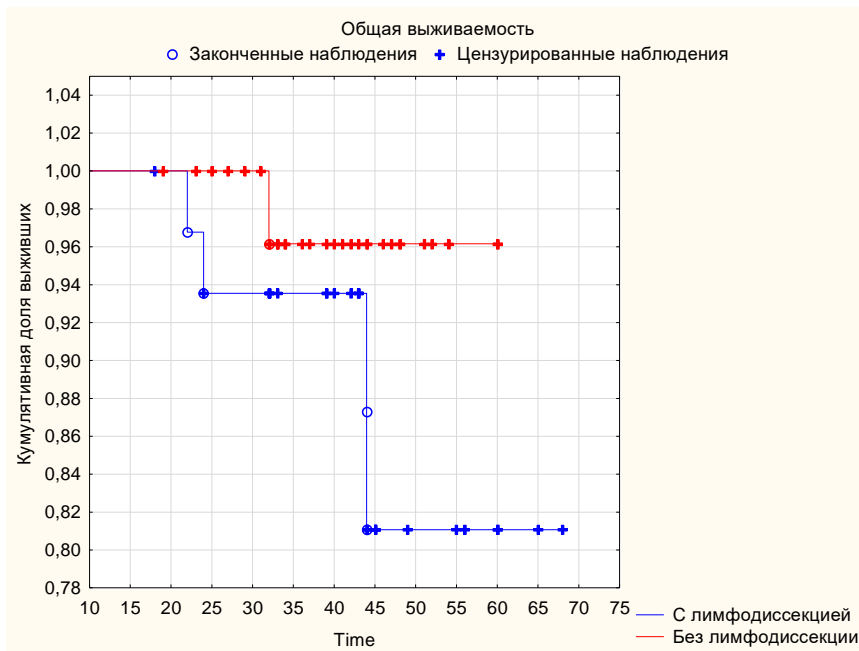


Рисунок 5.25 Общая выживаемость больных клинически ЛРП, перенесших резекцию с лимфаденэктомией и без лимфаденэктомии. ($p = 0,23$).

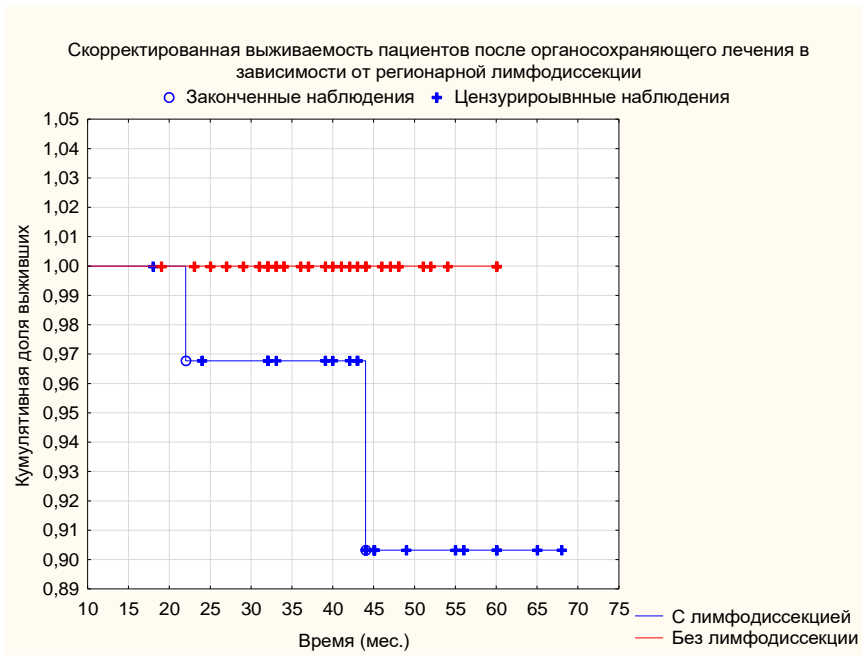


Рисунок 5.27 Безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП, перенесших резекцию с лимфаденэктомией и без лимфаденэктомии. ($p = 0,18$).

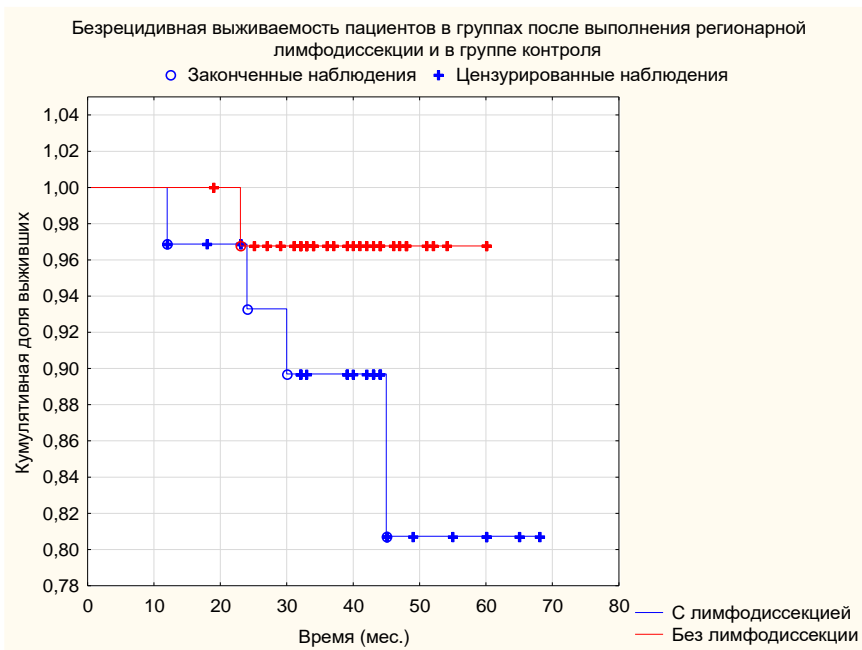


Рисунок 5.26 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП, перенесших резекцию с лимфаденэктомией и без лимфаденэктомии. ($p = 0,19$).

5.3. Оценка хирургического края и его значение в прогнозе течения заболевания.

Оценка хирургического края проводилась на целом препарате с предварительным его окрашиванием. Признаки макроскопического позитивного края при визуальной оценке выявлены у 2 пациентов в группе резекции почки и соответствовали категориям с/pT1в и с/pT2, дефекты были одиночными. При микроскопической оценке их протяженность составила 2,6 мм. и 4,1 мм., степень дифференцировки как опухоли, так и хирургического края соответствовала категории G2-3. Оба случая были визуализированы в ходе хирургической диссекции, в связи с чем произведен дополнительный забор ткани почки и биполярная коагуляция данного участка. В обоих случаях в дополнительно убранном препарате признаков опухоли не выявлено, что может быть обусловлено разрывом псевдокапсулы при энуклеации опухоли в зоне ее прилегания к элементам чашечно-лоханочной системы, а не истинным позитивным краем. При пятилетнем наблюдении (64 и 74 месяца) за обоими пациентами признаков рецидива опухоли не выявлено.

При микроскопической оценке позитивный хирургический край в группе РНЭ подтвержден у 2 (0,7%) пациентов со стадией рака почки pT3aN0M0. Степень дифференцировки опухоли и края резекции соответствовала G3, протяженность составила 4,7 мм. и 5,1 мм., локализация края в обоих случаях соответствовала зоне распространения опухоли за капсулу и зоне нарушения целостности фасции Герота и паранефральной клетчатки. Оба пациента имели низкий индекс массы тела 16,8 и 17,3 (недостаточная масса тела) и как следствие слабо выраженную паранефральную клетчатку. Таким образом, у пациентов с низкой массой тела и слабо выраженной паранефральной клетчаткой нефрэктомия должна выполняться с учетом высокого риска нарушения целостности опухоли при ее распространении за капсулу.

В группе резекции почки позитивный хирургический край выявлен в 3,3% (n=17) больных (таб. 5.5.), данные случаи распределились по категориям

следующим образом: cT1a – 7 (2,3%), а pT1a – 6 (1,8%) больных; cT1b – 6 (3%), pT1b – 7 (5%); cT2 – 4 (23,5%) pT2 -1 (6,6%) и pT3a – 3(15%).

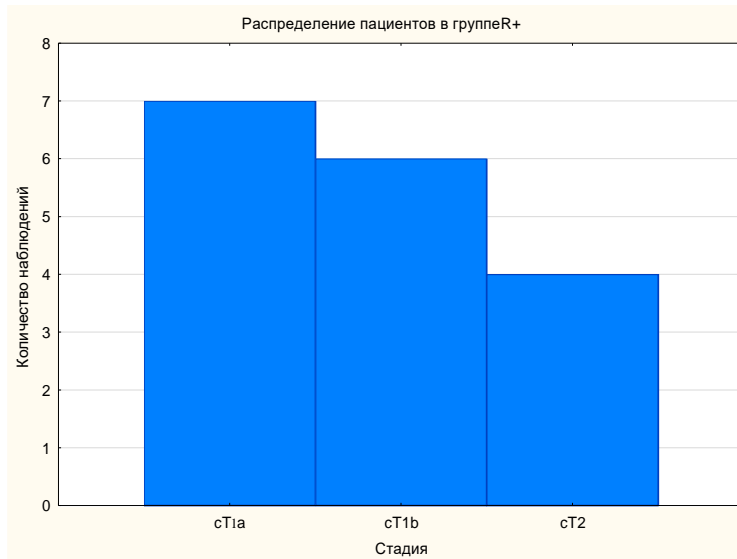


Рисунок 5.28 Распределение больных клинически ЛРП с позитивным хирургическим краем в зависимости от клинической стадии заболевания.

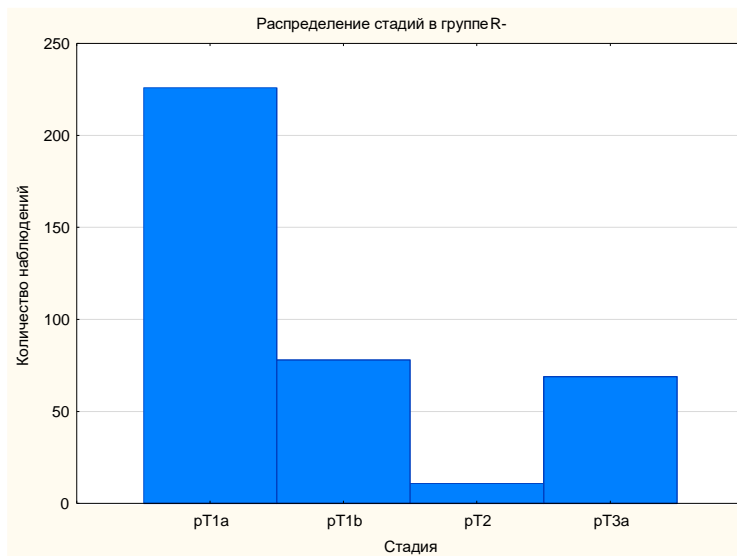


Рисунок 5.29 Распределение больных клинически ЛРП с позитивным хирургическим краем в зависимости от морфологической стадии заболевания

Таким образом, наличие позитивного хирургического края в группе клинически ЛРП зависит от разнообразных условий и событий хирургического вмешательства, складывающихся при взаимодействии

хирурга и пациента и по условиям данной выборки, не имеет клинических факторов прогноза.

Проведен анализ влияния микроскопического ПХК на выживаемость больных клинически ЛРП после органосохраняющего хирургического лечения. Общая 10-ти летняя выживаемость больных раком почки составила 94% в группе больных без ПХК и 79% у больных с ПХК, различия в группах были статистически недостоверны $p=0,14$ (рис. 5.30). Десятилетняя скорректированная выживаемость 95.7%, 90% $p=0,46$ (рис. 5.31). Несмотря на выраженное расхождение кривых выживаемости в пользу пациентов без позитивного хирургического края, при статистическом сравнении Log-Rank Test не подтвердил достоверных различий общей и скорректированной выживаемости, что вероятно обусловлено низким числом рецидивов в анализируемой группе 4%. Однако, в представленном анализе продемонстрировано достоверно большее число рецидивов опухолевого процесса в группе больных с выявленным позитивным хирургическим краем. Десятилетняя безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП в группе больных без определяемой опухоли по линии резекции почки составила 95%, а при наличии опухоли 71% ($p=0,012$) (рис. 5.32).

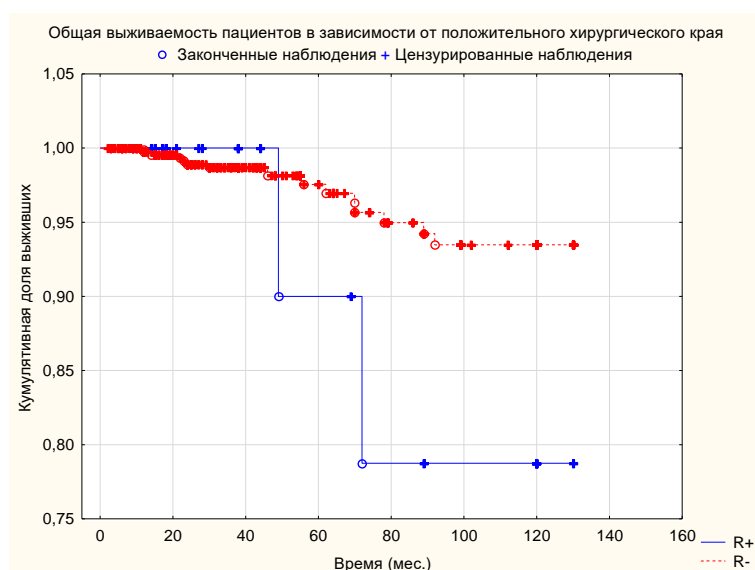


Рисунок 5.30 Общая выживаемость больных клинически ЛРП в зависимости от наличия опухоли в крае резекции ($p=0,14$).

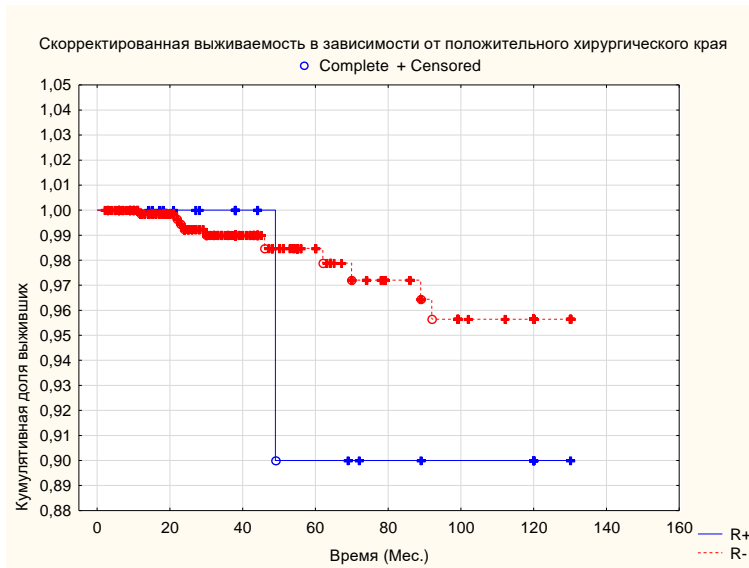


Рисунок 5.31 Скорректированная выживаемость больных клинически ЛРП в зависимости от наличия опухоли в крае резекции ($p=0,46$).

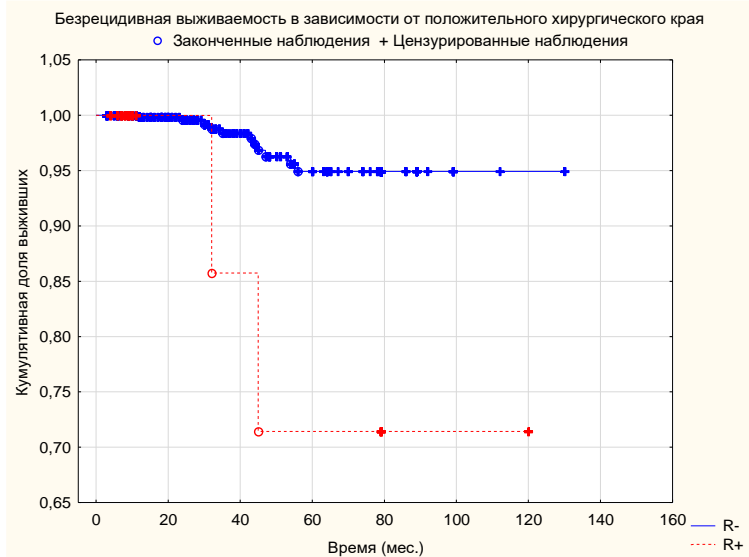


Рисунок 5.32 Безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП в зависимости от наличия опухоли в крае резекции ($p=0,012$).

5.4. Оценка выделительной функции почек.

Выделительная функция почек оценивалась по расчетному уровню СКФ, ее среднее значение до операции в группе нефрэктомии составило $80,2 \pm 23,8$ (41,6-187) мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ (таб. 5.4), распределение значений в группе соответствовало нормальному (K-S $d=,09259$, $p < ,01$; Shapiro-Wilk $W=,96413$, $p=,0000$) (рис. 5.8). В группе резекции почки среднее значение СКФ - $90,0 \pm 26,0$ (26,3-182,3) мл./мин./ $1,73\text{м}^2$ (таб. 5.3), распределение значений в группе также соответствовало нормальному (K-S $d=,07691$, $p < ,01$; Shapiro-Wilk $W=,95923$, $p=,0000$) (рис. 5.33 и 5.34). При сравнении значений СКФ для зависимых выборок при нормальном распределении параметров показатель был достоверно выше у пациентов в группе органсохраняющего лечения $p=0,031$ (рис. 5.35).

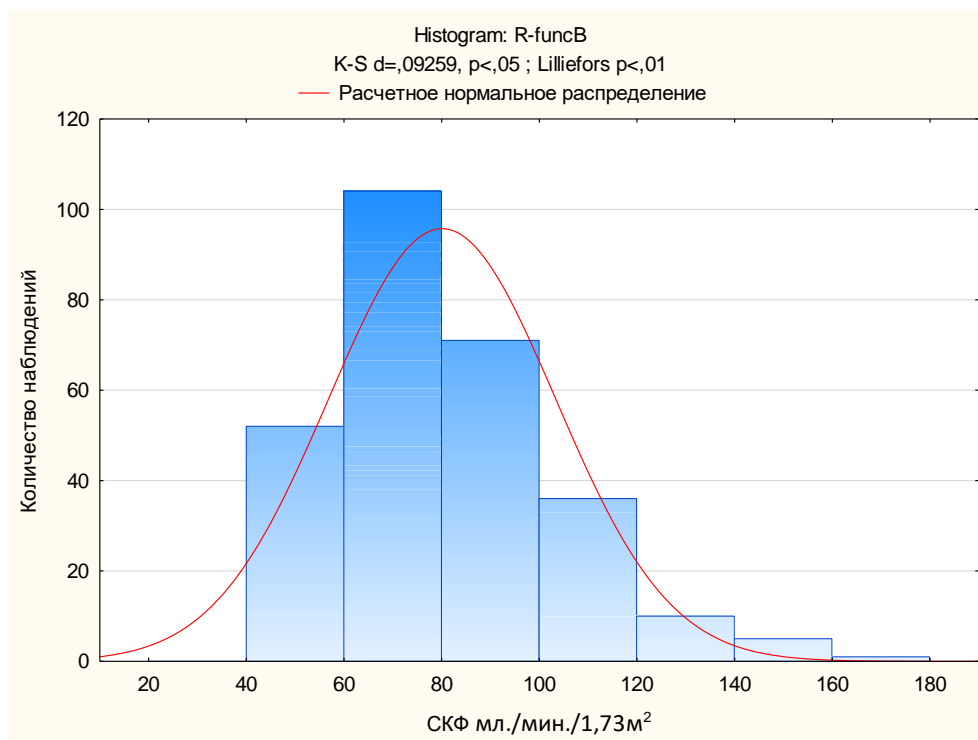


Рисунок 5.33 Распределение значений СКФ в группе нефрэктомии до операции.

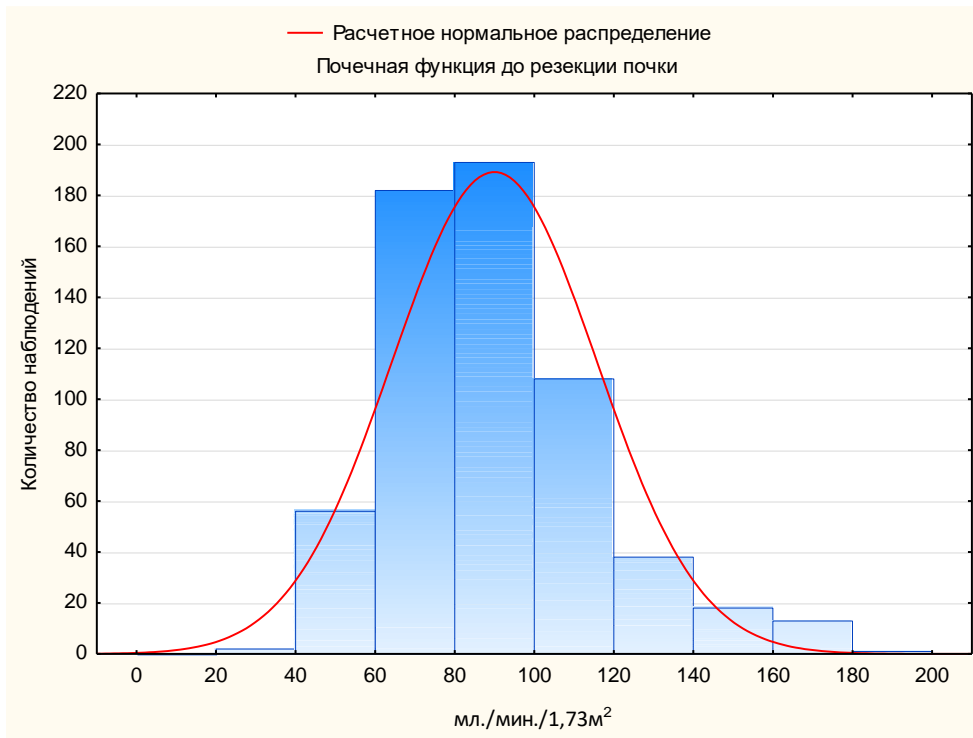


Рисунок 5.34 Распределение значений СКФ в группе резекции почки до операции.

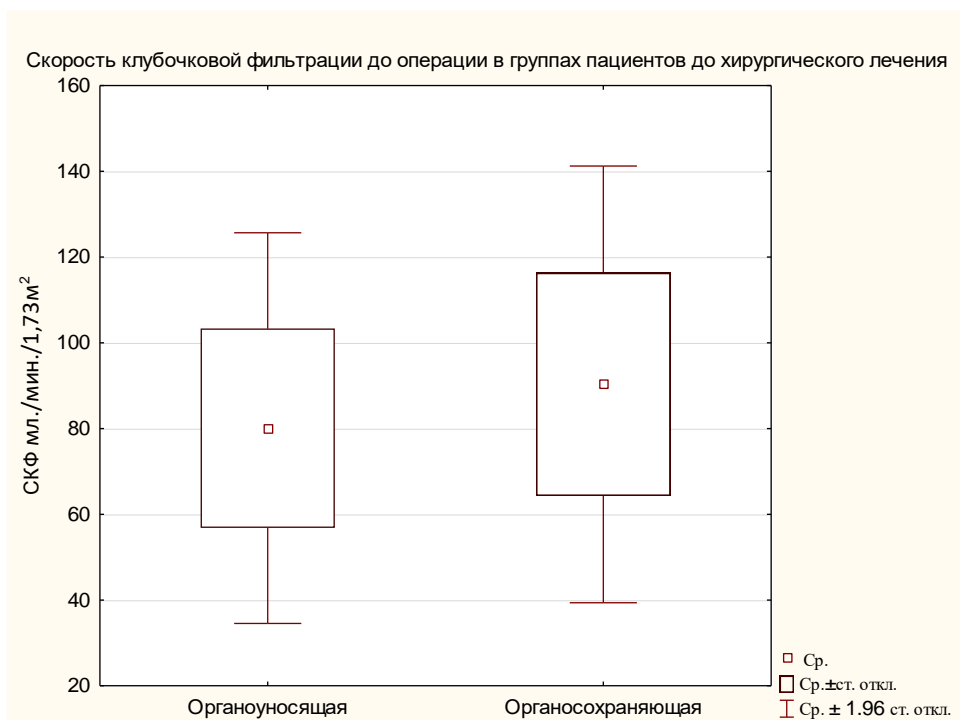


Рисунок 5.35 Различия СКФ до операции в группах нефрэктомии и резекции почки. Различия достоверны ($p=0,031$).

Таким образом исходный уровень СКФ в группе ХОЛ был выше, чем при РНЭ, это можно объяснить большим размером опухоли в группе радикального лечения, что приводит к более выраженному замещению функционирующей паренхимы.

Учитывая достоверные различия и широкий вариационный ряд показателей СКФ в представленных группах, больные были разделены на сравнимые подгруппы в соответствии со степенью нарушения функции почек, что позволило в дальнейшем провести оценку влияния вариантов хирургического лечения рака почки на функциональные возможности органа. Нормальная функция – (СКФ более 90 мл./мин./1,73м²) в группе нефрэктомии представлена у 23 (8,3%) больных, при резекции - 60 (9,2%), начальное снижение СКФ (от 60 до 89 мл./мин./1,73м²) - 123 (44,1%) и 308 (47,1%), почечная недостаточность (СКФ менее 60 мл./мин./1,73м²) - 103 (36,9%) и 286 (43,7%) (таб. 5.4). Таким образом, в обеих группах треть пациентов имела почечную недостаточность разной степени выраженности.

5.5. Анализ выживаемости в группах больных радикального и органосохраняющего лечения.

Десятилетняя общая выживаемость больных клинически ЛРП в группах радикального хирургического лечения составила 80%, а органосохраняющего – 85%, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,79$) (таб. 5.9), (рис. 5.36). Десятилетняя скорректированная выживаемость также достоверно не различалась в обеих группах 91% и 93% соответственно ($p=0,36$) (таб. 5.9).

Десятилетняя безрецидивная выживаемость составила 95,9% в группе радикальной операции и 90,5% при резекции почки, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,39$) (таб. 5.9), (рис. 5.37).

Таблица 5.9 Десяти летняя общая, скорректированная и безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП.

10-ти летняя выживаемость	Органосохраняющее лечение %	Радикальное лечение %	P=
Общая	85	80	0,79
Скорректированная	93	91	0,36
Безрецидивная	90,5	95,9	0,39

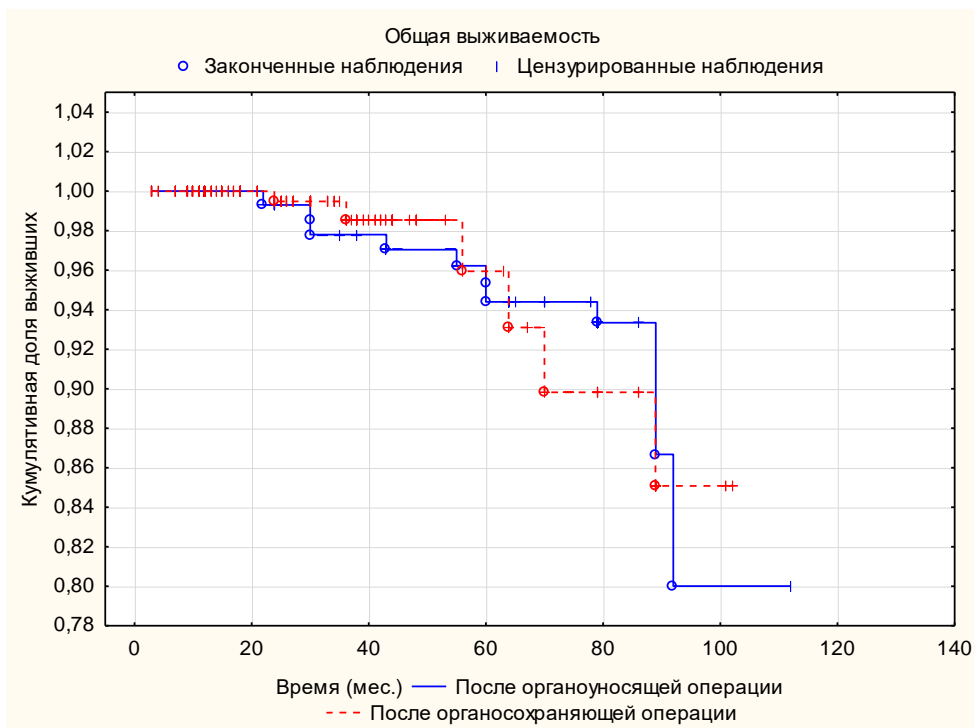


Рисунок 5.36 Общая выживаемость в группах РНЭ и резекции почки ($p=0,79$).

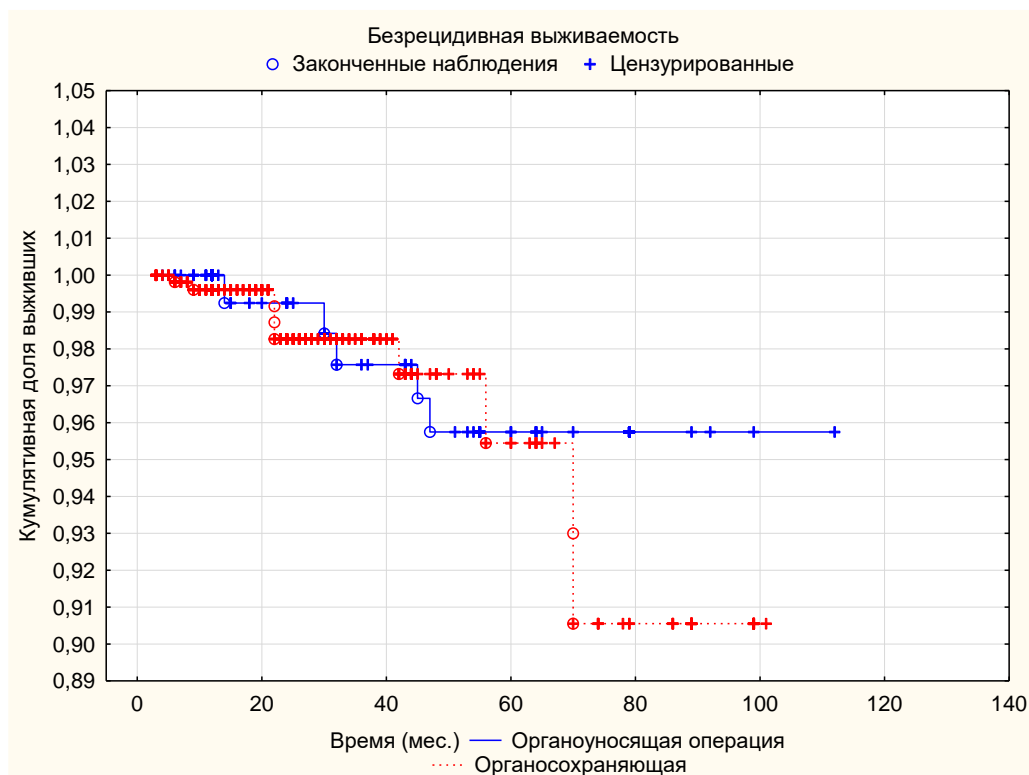


Рисунок 5.37 Безрецидивная выживаемость в группах РНЭ и резекции почки ($p=0,39$).

Приведенные результаты демонстрируют влияние используемых клинических и морфологических прогностических признаков (размеры опухолевого узла, поражение лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, наличие позитивного хирургического края) на онкологическую выживаемость больных клинически ЛРП, а также показатели 10-ти летней онкологической выживаемости после различных вариантов хирургического лечения подтверждают ранее высказанную гипотезу, о том, что результаты лечения онкологического процесса прежде всего зависят от характеристик заболевания и не зависят от варианта хирургического вмешательства. Онкологические результаты органосохраняющей операции, также как и радикального вмешательства (РНЭ) были сходными в группах больных с одинаковыми морфологическими характеристиками опухолевого процесса, это подтверждает ранее высказанный тезис, что сегодня показания к органосохраняющему лечению РП определяются прежде всего степенью

резектабельности, оцениваемой субъективно оперирующим хирургом на основании своего опыта, амбиций и технических возможностей и не зависит от онкологических прогностических факторов. Это также обусловлено тем, что на сегодняшний день, онкологические предоперационные факторы, характеризующие клинически ЛРП ограничены только размером опухолевого узла.

Из выше сказанного становится понятным, что развитие технических возможностей, приемов и навыков расширяет наши возможности в органосохраняющем лечении клинически ЛРП. В связи с этим на основе нашего клинического опыта был разработан, внедрен и проанализирован метод бесшовного гемостаза и герметизации зоны резекции почки по поводу опухоли. На предложенную методику получен патент: Носов А.К., Лушина П.А., Петров С.Б., Воробьев А.В., №2654402 от 17.05.2018г. Способ хирургического гемостаза при лапароскопической резекции почки.

5.6. Способ хирургического гемостаза и герметизации при лапароскопической резекции почки.

Ключевым моментом любой резекции почки после удаления опухоли является достижение окончательного стойкого гемостаза и герметизация ЧЛК. Основным и наиболее эффективным методом достижения этой цели остается хирургический шов паренхимы, который за счет компрессии зоны резекции лигатурами останавливает кровотечение из паренхимы почки и герметизирует возможные повреждения ЧЛК [64],[77]. Однако на практике, селективное прошивание пересеченных сосудов в ране почки при безишемической резекции часто является трудновыполнимой манипуляцией из-за сокращения мышечной стенки артерий и «погружения» сосудов в паренхиму, продолжающегося кровотечения, прорезывания лигатур. При этом в процессе резекции в условиях тотальной ишемии это не возможно из-за отсутствия визуализации кровоточащих сосудов, а при безишемической резекции

трудности визуализации, наоборот, связаны с постоянно набегающей лужицей крови в зоне резекции. В связи с чем, чаще всего, применяются грубые превентивные швы на всю толщину паренхимы в зоне резекции, накладываемые, по сути, вслепую по отношению к сегментарным сосудам почки. Для большей надежности применяют вертикальные циркулярные или горизонтальные П-образные швы, а также наложение двух рядов швов на зону резекции, что позволяет, используя технически не сложные хирургические приемы достичь быстрого и надежного гемостаза, а также обеспечить приемлемую герметизацию зон возможного истечения мочи [280]. Использование аутоканей (паранефральная клетчатка, мышца) для подкладывания под гемостатические швы с целью избежать прорезывания не всегда эффективно особенно при малоинвазивных доступах и сопряжено с расширением объема оперативного вмешательства. Поэтому для обеспечения скорости наложения шва и надежности компрессии используют различные варианты пластиковых клипс с целью фиксации лигатур, что снижает вероятность прорезывания тканей почки нитью. Все перечисленные приемы являются причиной ряда существенных недостатков подобного рода швов: так за счет не контролируемого объема компрессии, а также пережатия сегментарных сосудов (как артериальных, так и венозных) может развиваться зона вторичной ишемии с последующим формированием некроза, что является дополнительной причиной потери функционирующей паренхимы; прорезывание ткани почки или ослабевание швов в послеоперационном периоде может являться причиной отсроченных кровотечений и формирования мочевого затека. Сохраняющаяся зона ишемии в послеоперационном периоде в том числе как следствие венозной гипертензии может являться источником активного выброса биологически активных компонентов, клинический эффект которых проявляется синдромами артериальной гипертензии и гипертермии. Это может быть основной клинической проблемой больных в ранний послеоперационный период, являясь причиной срыва всей программы реабилитации.

В связи с этим хирургами предлагались другие способы малотравматичной резекции и гемостаза. Одним из вариантов окончательного гемостаза после резекции явился отказ от наложения гемостатического шва, в пользу достижения гемостаза физическими методами, в частности при помощи микроволновой или радиочастотной абляции как самого узла, так и тканей вокруг него [2],[3]. Применение подобных физических воздействий приводит к формированию превентивной зоны некроза по всей площади соприкосновения опухоли с паренхимой почки и дальнейшей резекцией по обескровленным тканям. Основными достоинствами метода были простота применения, возможность применения при любом типе хирургического доступа, значимое снижение объема кровопотери и уменьшение времени операции. Однако ряд существенных недостатков не позволил внедрить эти методики в повседневную практику. При анализе данных продемонстрировано, что использование микроволновой или радиочастотной абляции приводит к формированию дополнительной зоны коагуляционного некроза значительного объема, а также к высокой частоте формирования мочевого свища - более 8%. Таким образом, недостатками данного метода гемостаза явилась большая зона коагуляционного некроза, низкая эффективность коагуляции сосудов диаметром более 1 мм. и высокая частота мочевого свища [45],[59],[63].

С целью преодоления вышеперечисленных недостатков нами предложен способ достижения окончательного гемостаза и герметизации зоны лапароскопической безишемической резекции почки, путем сочетания биполярной коагуляции в режиме 90 Вт-эффект 7-8, данный оптимальный режим подобран опытным путем и позволяет достичь быстрый и стойкий гемостаз, без дополнительного повреждения паренхимы почки, в сочетании с применением фибринового клея SURGIFLO и PERCLOT. Клеевые композиции дополняют достигнутый электрогемостаз, а также обеспечивают герметизацию области резецированной ткани почки.

5.6.1. Техника выполнения предложенного метода комбинированного гемостаза и герметизации зоны резекции почки.

Данный метод предложен и отработан при лапароскопическом доступе как завершающий этап безишемической резекции почки.

После осуществления лапароскопического доступа к почке и ее мобилизации, в безишемических условиях выполняется резекция паренхимы с опухолью в пределах не измененных тканей. Визуализируемые повреждения ЧЛК должны герметизироваться локальным хирургическим швом преимущественно до коагуляции, применение электрогемостаза и фибринового клея с целью герметизации рассматривается нами только для случаев микроскопических и не визуализируемых повреждений. Также не допустима коагуляция открытой поверхности ЧЛК в связи с риском формирования зон тотального некроза стенки и как следствие развитие мочевых свищей.

В ходе резекции может осуществляться этапный (рис. 5.38), а затем и окончательный гемостаз с использованием биполярной электрокоагуляции (в режиме 90-120 Вт/эффект 7-8) на оборудовании различных фирм производителей (рис. 5.39). По нашему мнению, наиболее удобным лапароскопическим инструментом для тотальной коагуляции поверхности резекции являются манипуляторы с короткими (длиной до 1 см.) несколько изогнутыми браншами, подобный размер и форма позволяют обеспечить их полноценный контакт с поверхностью в любой точке зоны резекции (рис. 5.40).

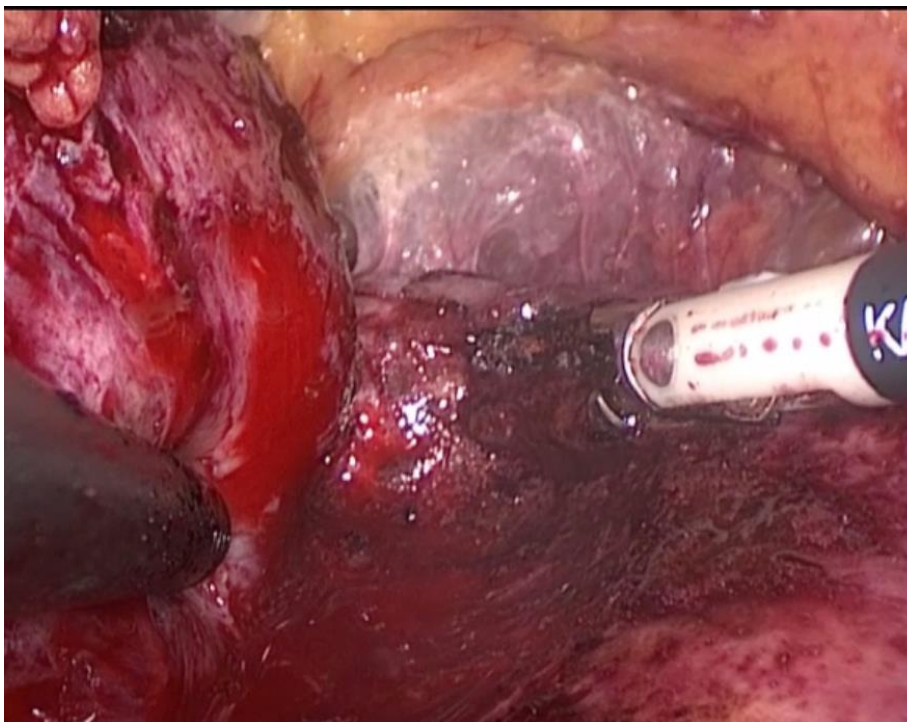


Рисунок 5.38 Безишемическая резекция почки с этапным электрогемостазом.

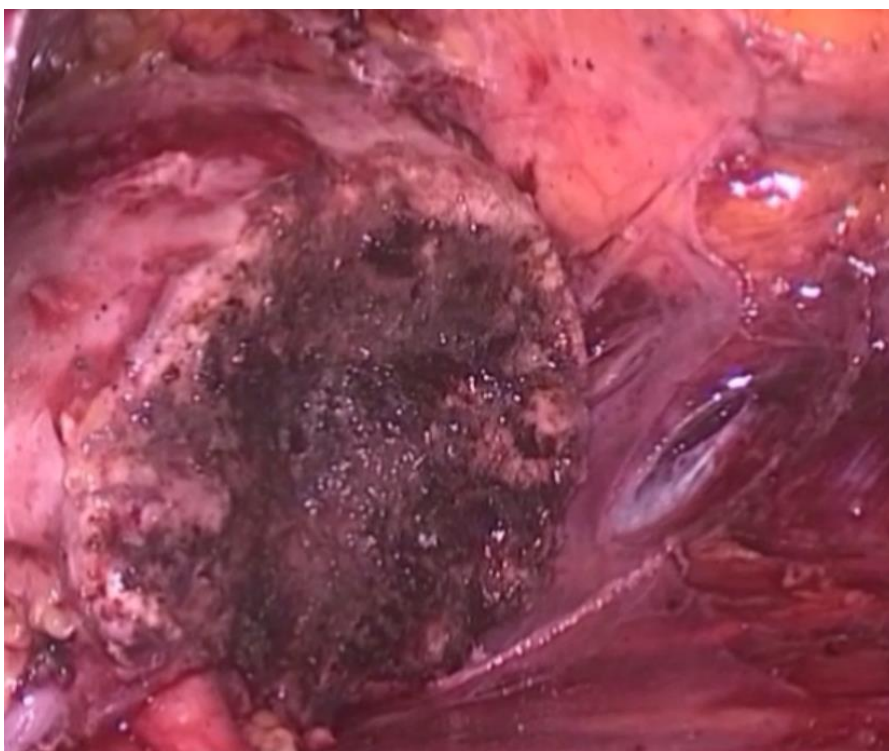


Рисунок 5.39 Окончательный электрогемостаз, вся поверхность зоны резекции почки представлена коагуляционным некрозом.

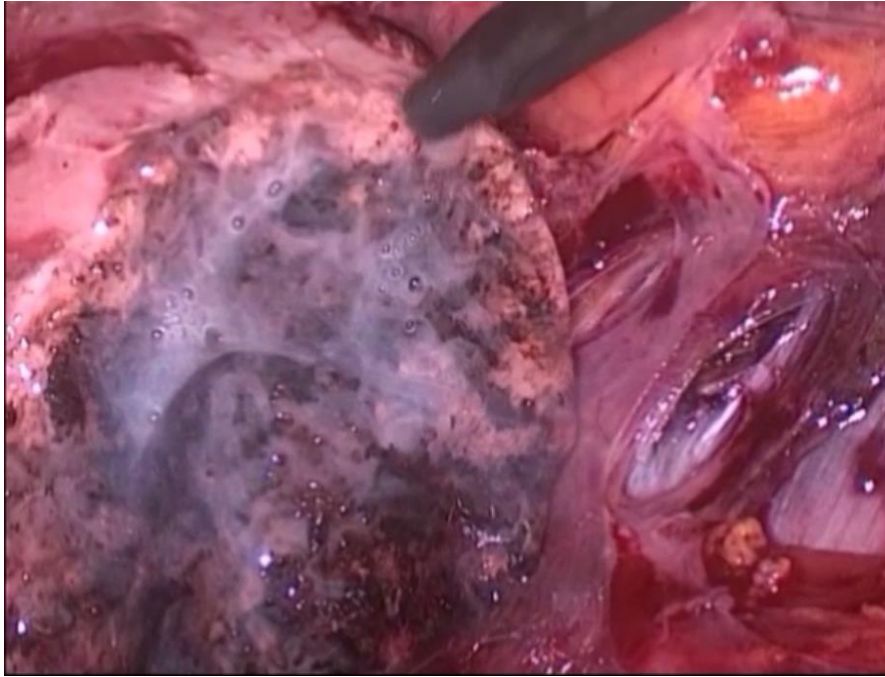


Рисунок 5.40 Нанесение фибринового клея на поверхность зоны резекции почки

Надо отметить, что проведение биполярной коагуляции в ходе безишемической резекции затрудняется продолжающимся кровотечением и скоплением жидкой крови в зоне необходимой коагуляции, при этом используемая энергия рассеивается на ее форменных элементах и белках, не достигая паренхимы и стенок сосудов. Это требует применения всех возможных технических приемов для снижения интенсивности истечения крови и коагуляции в максимально сухом поле. Повышение внутрибрюшного давления, управляемая гипотония могут значительно снизить кровоточивость из зоны резекции. Еще одним важным техническим моментом является усиление электропроводности среды за счет использования промывной жидкости (физиологический раствор), которая смывает элементы крови и создает зону высокой электропроводности. Коагуляция в подобной среде позволяет добиться быстрого и надежного формирования коагуляционного некроза. Описанные приемы не только позволяют быстро сформировать надежный гемостаз, но в том числе дают возможность использовать биполярную коагуляцию с энергетическими характеристиками до 90-100

Вт/эффект 7-8, что снижает объем (толщину) коагуляционного некроза и зоны функциональных нарушений. Попытки повысить энергетические характеристика тока при коагуляции в луже крови остаются не эффективными и повышают риск увеличения глубины формирования коагуляционного некроза.

После завершения электрогемостаза на сухую поверхность зоны коагуляционного некроза наносится фибриновый клей с постепенным послойным формированием пленки на резецированной поверхности, что дополняет хирургический гемостаз и герметичность (рис. 5.40).

Основной задачей данного комбинированного метода гемостаза и герметизации зоны резекции почки является минимизация повреждения функционирующей паренхимы, достижение надежного гемостаза при приемлемой частоте формирования мочевого свища. Для подтверждения данной гипотезы было проведено несколько клинических исследований.

5.6.2. Результаты ретроспективного анализа эффективности и безопасности биполярной коагуляции с фибриновым клеем в сравнении с наложением хирургического шва на зону безишемической резекции почки.

Для оценки эффективности и безопасности двух вариантов обработки зоны безишемической резекции почки проспективно набраны две группы пациентов. В первую группу вошли 72 больных с электрогемостазом, во вторую 49 пациентов с хирургическим швом на зону резекции. Средний возраст включенных пациентов составил $56 \pm 10,7$ (ДИ 50-62) и $57,1 \pm 11,3$ (ДИ 51-65) соответственно. Группы были сравнимы по размеру опухоли, средние значения максимального поперечного измерения составили в первой группе $3,2 \pm 0,3$ (от 2 до 4) см., а во второй $2,9 \pm 0,8$ (от 2 до 4) см., $p=0,09$. Как при клиническом так и морфологическом стадировании все больные соответствовали стадии c/pT1aN0M0. Также группы отобранных больных клинически ЛРП не отличались и по морфометрическим показателям

расположения опухолевого узла в объеме, который имел преимущественно экстраренальную локализацию в области полюсов почки или ее наружного контура (более 40% объема опухоли располагалось экстраренально), по шкале RENAL среднее значение у пациентов с электрогемостазом равнялось $4,2 \pm 0,7(2-6)$ баллам и $3,8 \pm 0,6(2-5)$ у больных, которым гемостаз осуществлялся наложением хирургического шва на зону резекции ($p=0,07$). Подобное расположение образования обеспечивает отсутствие вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов и ЧЛК, что создает схожие условия выполнения безишемической резекции почки, формируя сравнимые зоны резекции органа, что позволяет оценить объем повреждающее воздействие на паренхиму как биполярной коагуляции так и хирургического гемостатического шва, а также степень нарушения суммарной функции почек и частоту развития специфических осложнений резекции почки: кровотечений и мочевого затека.

5.7. Оценка частоты развития гипертермии и артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде у всех больных проводился мониторинг температуры тела и артериального давления, как косвенных факторов, вызванных ишемией паренхимы почки. При анализе с целью исключения влияния инфекционных причин гипертермии были исключены пациенты с мочевым затеком, а также проводилась оценка клинического анализа крови. Температуры тела выше $37,5$ C в группе электрогемостаза отмечена у 4 (6,1%) пациентов, в группе хирургического шва у 6 (14,6%), различия были статистически достоверны $p=0,04$. Длительность гипертермии составляла в первой группе 4,3 (от 2 до 5) суток, а во второй 5,2 (от 3 до 6) суток. У всех представленных больных не отмечено повышения уровня лейкоцитов крови на фоне гипертермии, антибактериальная терапия не проводилась. Также была исключена пневмония. Купирование симптома достигалось приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Таким образом можно

предположить, что более частое и более длительное проявление гипертермии у больных РП после резекции с наложением гемостатического шва было обусловлено фактом более выраженной ишемии в зоне резецированной паренхимы по сравнению с зоной электрогемостаза. Анализ АГ оказался невозможен из-за преобладания больных с гипертонической болезнью и не возможностью проследить связь артериальной гипертензии с ишемией.

5.8. Анализ выделительной функции почек в послеоперационном периоде при различных вариантах обработки зоны резекции.

Среди отобранных больных отсутствовали пациенты с единственной почкой и выраженным нарушением ее выделительной функции. Представленные группы больных не различались по предоперационным значениям креатинина сыворотки крови и расчетной СКФ, средний уровень которых составил в первой группе $78,9 \pm 21,3$ ммоль/л и $97,4 \pm 14,1$ мл/мин., а во второй группе $76,3 \pm 12,1$ ммоль/л и $93,2 \pm 15,7$ мл/мин., что соответствовало нормальной выделительной функции почек. Статистические различия были недостоверны $p=0,23$ и $p=0,08$. Уровень креатинина сыворотки крови и расчетный показатель СКФ оценивался в раннем послеоперационном периоде на 3 и 10 сутки с целью оценки влияния двух рассматриваемых вариантов гемостаза зоны безишемической резекции почки на ее выделительную функцию. Уровень креатинина и СКФ на 3 сутки после операции в группе электрогемостаза составил $95,7 \pm 27,7$ ммоль/л и $77,6 \pm 23,3$ мл/мин., а в группе с выполнением хирургического шва 91 ± 15 ммоль/л и $81,2 \pm 25,8$ мл/мин., различия между группами были статистически не достоверны $p=0,06$ и $p=0,12$. В обеих группах отмечено достоверное снижение выделительной функции почек по уровню сывороточного креатинина и СКФ на 3-е сутки после операции ($p=0,008$ в группе электрогемостаза и $p=0,0002$ в группе ушивания паренхимы). Однако, СКФ не снижалась менее 60 мл/мин ни у одного больного, что не потребовало дополнительной коррекции и при

контроле через 10 дней после операции средние значения этих показателей вернулись к исходным. Средние значения креатинина сыворотки крови и СКФ через 10 дней после операции составили в первой группе $80,3 \pm 10,2$ ммоль/л и $90,1 \pm 15,3$ мл/мин., а во второй группе $79,8 \pm 14,2$ ммоль/л. и $90,2 \pm 16,8$ мл/мин. Различия между группами по представленным критериям были не достоверны ($p=0,14$ и $p=0,09$). Представленные результаты не продемонстрировали достоверных различий с показателями до операции ($p=0,06$ и $p=0,09$). (таб. 5.10)

Это говорит о том, что при нормальной предоперационной функции обеих почек ее снижение в раннем послеоперационном периоде обусловлено прежде всего функциональными нарушениями, вызванными фактом травмы и управляемой гипотонией, а не потерей части функционирующей паренхимы как за счет ее хирургического удаления, так и в следствие ишемизации при гемостазе. В обеих исследованных группах больных объем резекции не вызывал выраженной потери функционирующей паренхимы, что подтверждает восстановление функции уже на 10 сутки после операции. Также ниже будет продемонстрировано, что объем сохраненной паренхимы не отличался в обеих группах. Таким образом, предложенный вариант гемостаза в отношении влияния на выделительную функции почек не уступает стандартному методу наложения гемостатического шва.

Таблица 5.10 Выделительная функция почек до и на 3-е и 10-е сутки после лапароскопической безишемической резекции с различными вариантами гемостаза.

Характеристика	ЛРП с электрогемостазом n=72	ЛРП с ушиванием n=49	P=
Уровень креатинина (мкмоль/л) до операции ммоль/л	78,9±21,3	76,3±12,1	0,23
Уровень креатинина (мкмоль/л) на 3-е сутки после операции ммоль/л	95.7 ± 27.7	91 ± 15	0,06
Уровень креатинина (мкмоль/л) на 10-е сутки после операции ммоль/л	80,3±10,2	79,8±14,2	0,14
СКФ до операции мл/мин.	97,4±14,1	93,2±15,7	0,08
СКФ на 3-е сутки после операции мл/мин.	77.6 ± 23.3	81.2 ± 25.8	0,12
СКФ на 10-е сутки после операции мл/мин.	90,1±15,3	90,2±16,8	0,09

5.9. Диагностика мочевого затека в послеоперационном периоде у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.

Характер оперативного вмешательства достоверно не отразился на длительности общего койко-дня (7,4 (3-26) сут. в I группе и 5,3 (3-14) сут. во II группе (p=0.054)). Однако пациенты с развившимся мочевым затеком в

группе электрокоагуляции имели более продолжительный средний период госпитализации, который составил 16,3 (от 14 до 26) суток, это время потребовалось для полного купирования данного осложнения в первой группе и 14 суток во второй группе, различия были статистически не значимы ($p=0,12$) (таб. 5.11). Учитывая отсутствие дренажей, с целью диагностики формирующегося мочевого затека, всем больным на 3-4 сутки выполнялось КТ исследование с в/в контрастированием и отсроченным сканированием. Наличие распространения контраста за пределы ЧЛК расценивалось как мочевого затек. Данная зона дренировалась перкутанно под УЗИ, с последующим длительным дренированием, его длительность соответствовала срокам госпитализации этих больных приведенная выше. Ни у одного больного из этой группы не выполнялось стентирование мочеточника и не потребовалось дополнительных хирургических вмешательств.

Клинический пример. Больной 75 лет. При случайном УЗИ выявлено образование правой почки до 4 см. в диаметре, располагающееся по задней поверхности в области синуса с признаками инвазии в элементы ЧЛК (рис. 5.43). Пациенту выполнена лапароскопическая безишемическая резекция правой почки. Большой площади дефект паренхимы в области задней губы синуса без макроскопических признаков повреждения ЧЛК, ушивание данной зоны затруднено ригидностью краев резекции и созданием при этом выраженной компрессией центральных структур почки, что может привести к объемной зоне ишемии, а также к деформации ЧЛК с нарушением оттока мочи. В связи с этим пациенту выполнен электрогемостаз зоны резекции и закрытие дефекта фибриновой клеевой композицией. Клинически послеоперационное течение гладкое. На третьи сутки выполнена КТ с в/в контрастированием, диагностирован затек контрастного вещества за пределы ЧЛК с распространением вдоль поясничной мышцы (рис. 5.44). Под УЗИ контролем выполнено дренирование зоны затека по максимально короткой оси от поверхности кожи. Дренирование в течение 12 суток с выделением мочи в объеме 200-300 мл. с последующим постепенным удалением

дренажной трубки, которая извлечена на 14 сутки. При контрольном КТ исследовании признаков распространения мочи в забрюшинном пространстве не выявлено, в экскреторную фазу сохраняется равномерное контрастирование всей паренхимы почки. В данной ситуации закрытие свища происходит за счет отграничения затека окружающими тканями и исключения возможности распространения мочи. Таким образом, продемонстрированная тактика позволила максимально сохранить функцию почки и своевременно консервативно герметизировать сформировавшийся затек. Продемонстрированный подход особенно важен для пациентов с единственной почкой и нарушенной выделительной функцией.

а)



б)



Рисунок 5.44 Мочевой затек в зоне резекции правой почки 2-е сутки после операции: а.- поперечный срез, б.- сагиттальная реконструкция.

а)



б)

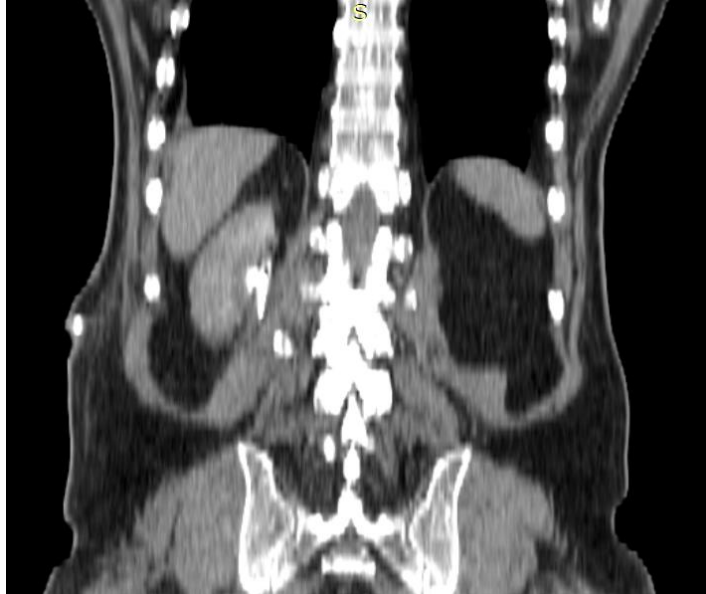


Рисунок 5.43 Опухоль правой почки: а.- поперечный срез, б.- сагиттальная реконструкция.

5.10. Анализ кровопотери у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.

Среднее время операции в I группе составило $105,6 \pm 40,1$ (от 56 до 160) мин., а во II- $112,2 \pm 34$ (от 70 до 140) мин. Продолжительность операции в группах достоверно не различалась $p=0,054$. При оценке времени управляемой гипотонии (минимальное снижение до 80/60 мм.рт.ст.) ассоциированной с этапом безишемической резекции почки достоверных различий не продемонстрировано $p=0,062$. В группе электрогемостаза среднее время гипотонии составило $31,7 \pm 5,1$ мин., а в группе хирургического шва $35,6 \pm 4,3$ мин. Средний объем кровопотери у больных I группы составил $273 \pm 32,1$ мл. (50-1200), гемотрансфузия (1 доза эритроцитарной взвеси) потребовалась одному пациенту в связи с объемом кровопотери 1200 мл. Во второй группе данный показатель составил $122,2 \pm 74$ (100-800) мл., гемотрансфузия не проводилась. По объему средней кровопотери и числу гемотрансфузий группы достоверно не различались $p=0,067$ (таб. 5.11).

В ранний послеоперационный период (30-дней) ни у одного пациента не зафиксировано отсроченного кровотечения. Что свидетельствует о надежности электрогемостаза с применением клеевой композиции, и несколько превосходит по данному показателю хирургический шов.

Таблица 5.11 Время операции, управляемой гипотонии и интра- и послеоперационные осложнения у больных РП при безишемической резекции в группах с различным гемостазом.

Характеристика	ЛРП электрогемос- тазом n=72	ЛРП с ушиванием n=49	P=
Время операции, мин.	± 40.1	112.2 ± 34	0.054
Кровопотеря, мл.	± 32.1	122.2 ± 74	0.067
Продолжительность гипотонии, мин.	± 5.1	± 4.3	0.062
Число ранних отсроченных кровотечений (30 дней).			-
Мочевой затек (30 дней)			0,0001
Длительность дренирования при мочевом затеке, сут.	16,3 (от 14 до 26)		0,12

В группе электрогемостаза с применением клеевой композиции выявлено 6-ть (8,3%) пациентов с мочевым затеком в раннем

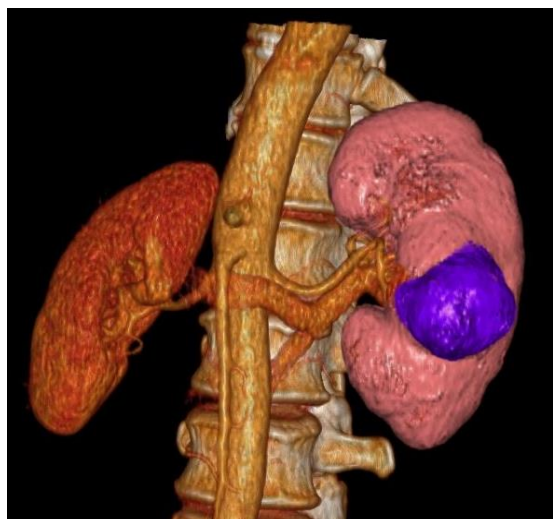
послеоперационном периоде, в группе гемостатического хирургического шва подобное осложнение зафиксировано у 1-го (2%) больного. Различия статистически значимы $p=0,0001$ (таб. 5.10).

5.11. Оценка объема повреждения функционирующей паренхимы у больных клинически ЛРП в зависимости от варианта хирургической обработки зоны резекции.

5.11.1. Методика КТ для измерения объёма паренхимы почки до и после операции.

Проводилось измерение объема функционирующей паренхимы до операции, и после выполнения резекции почки, а также оценка объема опухолевого узла, с целью анализа объемных потерь паренхимы в ходе резекции. Сканирование выполнялось при помощи 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа (Philips Brilliance 64). Через периферический катетер №22, установленный в локтевую вену, осуществлялось введение контрастного вещества (омнипак) из расчёта 1,5 мл. на 1 кг., но не более 120 мл. концентрацией 350 мгJ/мл. и скоростью 3 мл/с. За болюсом контрастного вещества следовал болюс физиологического раствора объёмом 50 мл., вводимого с теми же характеристиками. Сканирование выполнялось в положении лёжа на спине через 60 с. после введения контрастного вещества (рис. 5.41).

При оценке потери функционирующей паренхимы в ходе резекции методом определения объемов среднее расхождение этих значений до и после операции в первой группе составило 14 ± 3 см³, а во второй группе 11 ± 4 см³. Различия в группах не достоверны $p=0,23$. Таким образом, критерий изменения объемов при проведении различных способов гемостаза показал сравнимую сохранность паренхимы при использовании методики электрокоагуляции в сочетании с клеевой композицией и гемостатического хирургического шва.



Объем опухоли – 41 см³
 Объем функционирующей
 паренхимы до операции- 159 см³



Объем функционирующей паренхимы
 после операции – 145 см³

Рисунок 5.41 Измерение объема почки до и после резекции с оценкой объема опухолевого узла

5.11.2. Методика КТ-перфузии (СТР) почек.

С целью оценки степени кровоснабжения тканей нами использована не инвазивная методика СТР, позволяющая косвенно оценить жизнеспособность и функцию почечной ткани в зоне ее резекции. СТР развивается как метод, который может применяться для различных клинических ситуаций в области онкологии, в том числе оценки ответа на лечение, стратификации и определения прогноза лечения. Методика была применена на различных локализациях систем органов, тканей и опухолей, в том числе печени и почки [174],[178],[284].

СТР основана на получении графика зависимости плотности от времени прохождения контрастного вещества в области интереса, путём многократного сканирования интересующей зоны с небольшими промежутками времени в процессе введения болюса контрастного средства.

Перфузия зависит от скорости и объёма кровотока, проходящего через сосуды большой емкости, а также через капиллярное русло. [66].

Полученные в результате сканирования данные могут быть использованы для получения ряда параметров в зависимости от конкретной физиологической модели, которая используется для описания тканевой перфузии. По определяемым параметрам перфузии автоматически генерируются перфузионные карты с числовым отображением: Perfusion, Blood Volume, Time To Peak, Peak Enhanced.

Подход основан на использовании метода деконволюции (восстановление истинной формы сигнала после его искажения при регистрации), который позволяет оценивать следующие параметры [92],[346]:

- 1) blood flow (BF) – кровоток. Скорость прохождения определённого объёма крови через заданный объём ткани за единицу времени. Единица измерения: мл/100г*мин;
- 2) blood volume (BV) – объём крови. Общий объём крови в выбранном участке ткани. Единица измерения: мл/100г;
- 3) mean transit time (MTT) – среднее время транзита. Время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу выбранного участка ткани. Единица измерения: сек.
- 4) Perfusion (PS) – расчетный показатель описывающий среднюю скорость кровотока: Мл./мин.

Подобные возможности оценки кровотока в тканях были использованы нами для оценки степени кровоснабжения в зоне резекции почки как при электрогемостазе так и при использовании хирургического шва, с целью определения границ зоны и степени вторичной ишемии.

Для решения поставленной задачи были выбраны и проанализированы два основных параметра:

- 1) Объем кровотока (BV) Единица измерения: мл/100г в единицу времени,
- 2) Перфузия ткани (PS) Единица измерения: мл/мин/мл;

Данные параметры позволяют объективно оценить функцию почки в области резекции, выявить участки паренхимы, которые утратили кровоток и потенциально потеряют свою функциональность.

Сканирование выполнялось при помощи 64-срезового мультиспирального компьютерного томографа (Philips Brilliance 64). СТР сканирование выполнялось с использованием параметров: length - 40мм., thickness - 5 мм., increment 0 мм, 120 kV, 100 mAs, cycle time 1,1 sec, cycles – 50. Через периферический катетер №22, установленный в локтевую вену, пациенту, лежащему в положении на спине, осуществлялось введение контрастного вещества (омнипак) в объёме 50 мл. с концентрацией 350 мгJ/мл. и скоростью 5 мл/с. За болюсом контрастного вещества следовал болюс физиологического раствора, вводимого с теми же характеристиками. Последующий анализ данных осуществлялся с использованием рабочей станции Extended Brilliance™ Workstation. Для построения артериальной кривой область интереса выставлялась на брюшной аорту. Перфузионные карты были сгенерированы для всех параметров перфузии: Perfusion, Blood Volume, Time To Peak, Peak Enhanced (рис. 5.42 и 5.47).

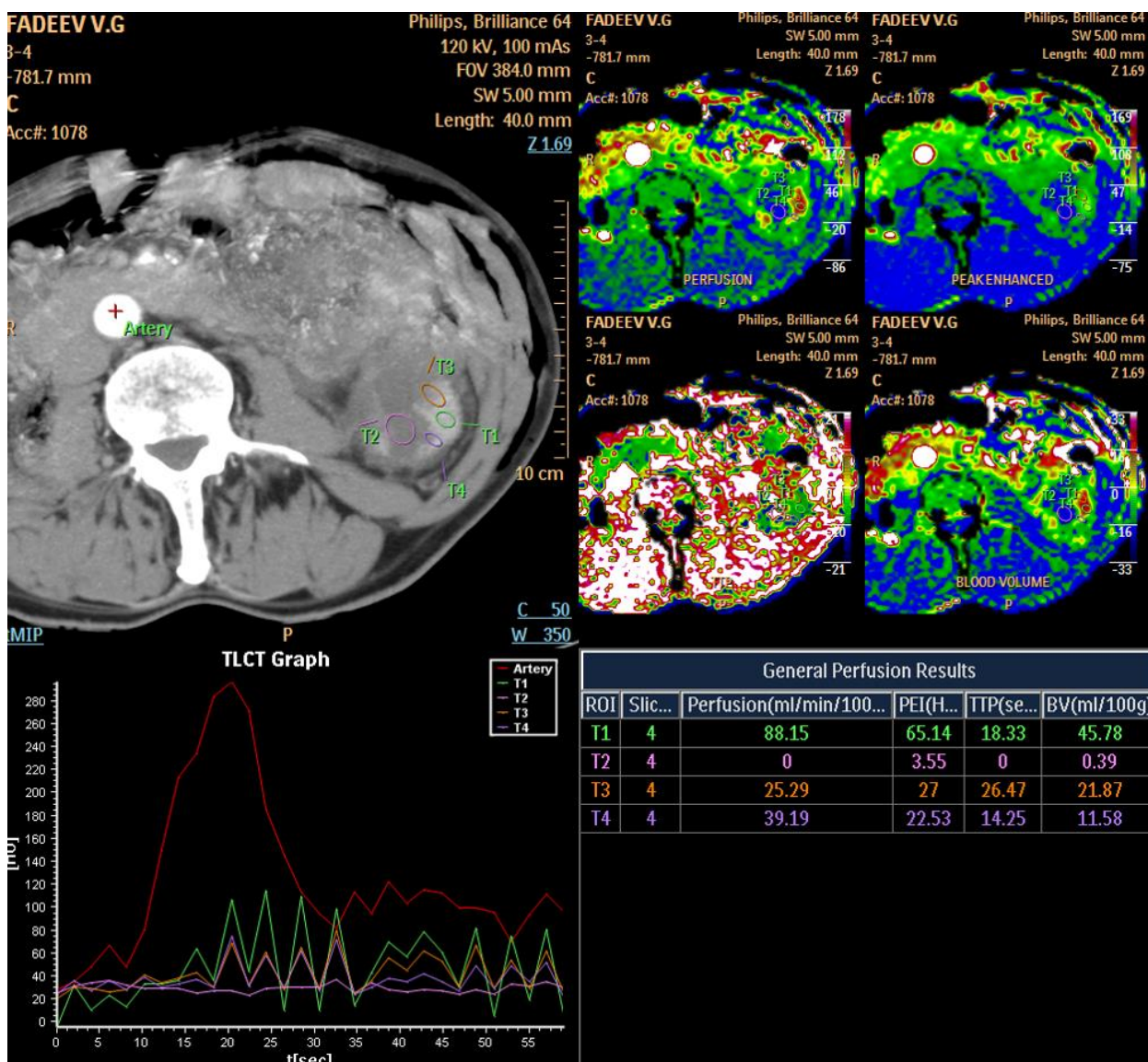


Рисунок 5.42 Перфузионная карта больного ЛРП после безишемической резекции с последующим наложением гемостатического шва.

У каждого больного проводилось измерение выбранных показателей в 4 точках. Одна из них использовалась для построения артериальной кривой, как точка калибровки и сравнения (RD контроль), она выставлялась на уровень дуги брюшной аорты (рис 5.45 и 5.46). Далее значения PS и BF определялись у одного больного в 3-х разных точках, расположенных в зоне резекции (рис. 5.47 и 5.48). На основании полученных данных рассчитывалось среднее

значение для PS и BF каждой зоны резекции почки. Данные измерения производились через 3, 6, 12 месяцев после операции.

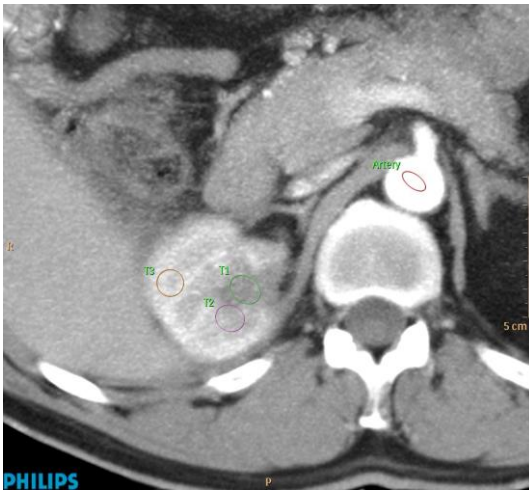


Рисунок 5.45 T1,T2,T3 точки измерений в зоне резецированной паренхимы почки. Точка контроля (T4 - RD контроль) выставлена на уровень дуги брюшной аорты.

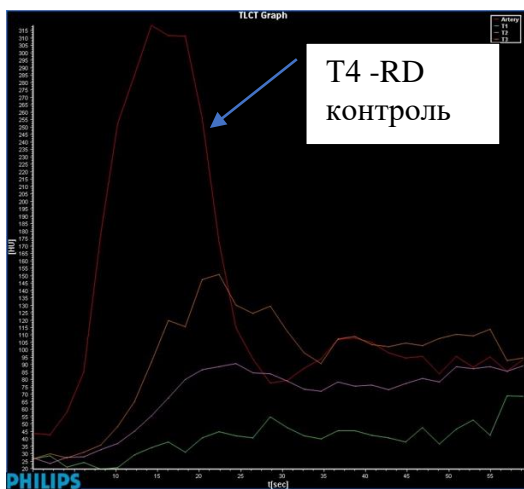
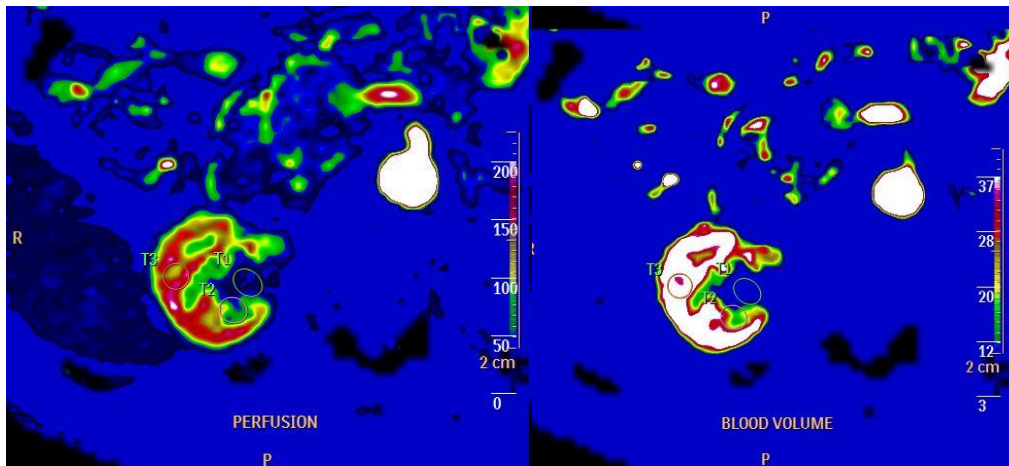


Рисунок 5.46 Построение кривых перфузии в зоне резекции и артериальной кривой пациента. Точка контроля (T4 - RD контроль) выставлялась на уровень дуги брюшной аорты.



a)

b)

Рисунок 5.47 Сгенерированные цветные перфузионные карты для параметров КТ-перфузии: PS (А), BV (В).

General Perfusion Results					
ROI	Slice#	Perfusion(ml/min/100ml)	PEI(HU)	TTP(sec)	BV(ml/100g)
T1	1	15.66	40.53	57.01	13.82
T2	1	23.98	62.06	57.01	42.3
T3	1	122.24	112.99	20.36	68.04

Рисунок 5.48 Цифровое отражение показателей КТ-перфузии в зоне резекции почки в точках T1, T2, T3.

Полученные результаты сравнивались в группах хирургического и коагуляционного гемостаза, как критерии оценки зоны ишемии обусловленной снижением перфузии крови в следствие различного хирургического воздействия. Исследуемые показатели представлены в таблице 5.12 и 5.13 и рисунке 5.48.

Таблица 5.12 Значения показателей параметров PS и BV в группе с электрогемостазом через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Значение показателей параметров КТ-перфузии	PS (Т 3мес) (мл/100г/мин)	BV (3мес) (мл/100г)	PS (Т6 мес) (мл/100г/мин)	BV (6мес) (мл/100г)	PS (Т 12мес) (мл/100г/мин)	BV (12 мес) (мл/100г)
Минимальное значение	1,08	0,24	17,6	8,3	37,5	14,7
Максимальное значение	8,4	3,36	76,4	57,1	172,2	127,0
Среднее значение	4,71	1,71	51,2	37,2	135,9	78,0

Таблица 5.13 Значения показателей параметров PS и BV в группе с классическим гемостазом через 3, 6 и 12 месяцев после операции

Значение показателей параметров КТ-перфузии	PS (Т 3мес) (мл/100г/мин)	BV (3мес) (мл/100г)	PS (Т6 мес) (мл/100г/мин)	BV (6мес) (мл/100г)	PS (Т 12мес) (мл/100г/мин)	BV (12 мес) (мл/100г)
Минимальное значение	0,94	0,18	3,47	4,9	22,5	8,8
Максимальное значение	5,04	2,02	45,8	34,2	103,3	77,3
Среднее значение	2,9	1,19	10,8	17,0	67,06	29,8

Как видно из приведенных данных, значения показателей параметров КТ-перфузии для разных групп и разных промежутков времени варьировали в широком диапазоне. Так среднее значение параметра PS через 3 мес, после операции в первой группе составило 4,71мл/100г/мин, параметра BV – 1,71мл/100г, во второй группе PS -2,9 мл/мин/100г, BV 1,19мл/100г. А через

12 мес. PS в первой группе составило 135.9мл/100г/мин, параметра BV – 78,0мл/100г, во второй группе PS -67,06 мл/мин/100г, BV 29,8мл/100г. (таб. 5.13).

При сравнительном анализе показателей КТ-перфузии в группах электрогемостаза и хирургического шва четко прослеживаются достоверные различия PS и BV во все сроки контроля (рис. 5.49, 5.50, 5.51). Уровень кровотока в зоне резекции при электрогемостазе выше в сравнении с хирургическим гемостатическим швом.

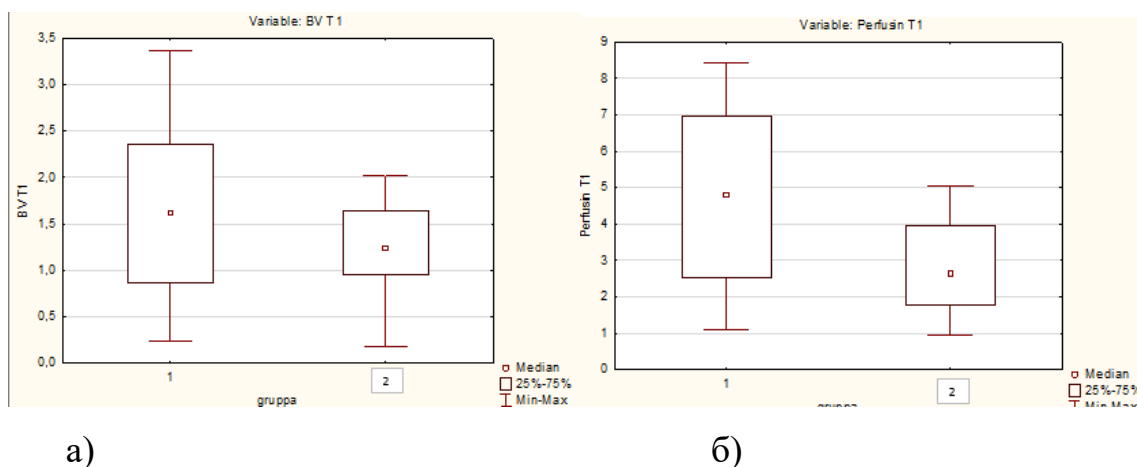


Рисунок 5.49 Средние показатели BV и PS паренхимы в зоне резекции почки через 3 месяца после операции в группе с электрогемостазом (на диаграммах – а) и хирургическим швом (на диаграммах – б)

Показатели КТ-перфузии паренхимы в зоне резекции почки через 3 месяца после операции у пациентов с электрогемостазом в два раза выше, чем в группе с лигатурным гемостазом, что свидетельствует о лучшем кровоснабжении и меньшем объеме повреждения паренхимы почки области резекции в ранние сроки после операции в первом случае ($p=0,0001$) (рис. 5.49).

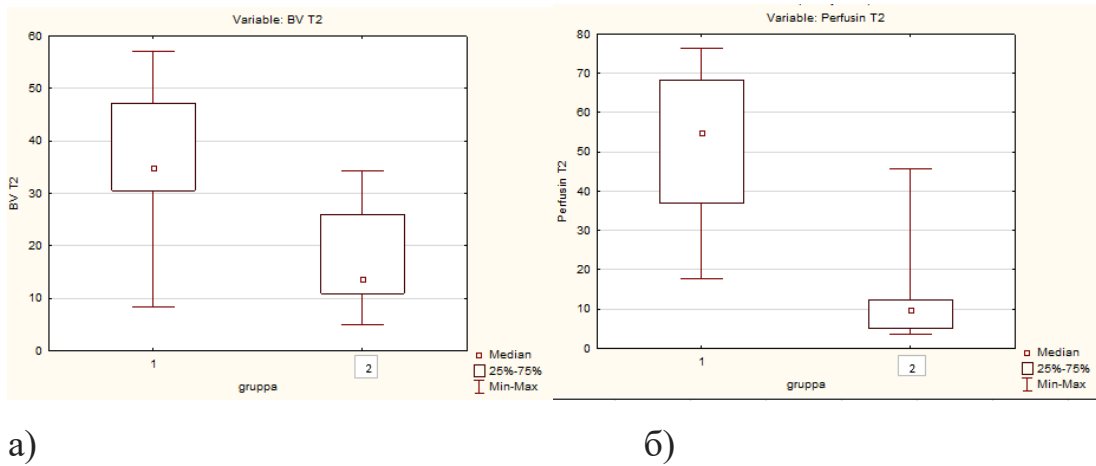


Рисунок 5.50 Средние показатели BV и PS паренхимы в зоне резекции почки через 6 месяцев после операции в группе с электрогемостазом (на диаграммах – а) и хирургическим швом (на диаграммах – б)

Показатели КТ-перфузии паренхимы в зоне резекции почки через 6 месяцев после операции у пациентов с электрогемостазом в сравнении с лигатурным гемостазом более чем в два раза выше, что свидетельствует о более медленном восстановлении функции почки в зоне резекции и большем объеме повреждении почечной паренхимы за счет ишемии у пациентов во второй группе ($p=0,00001$) (рис. 5.50).

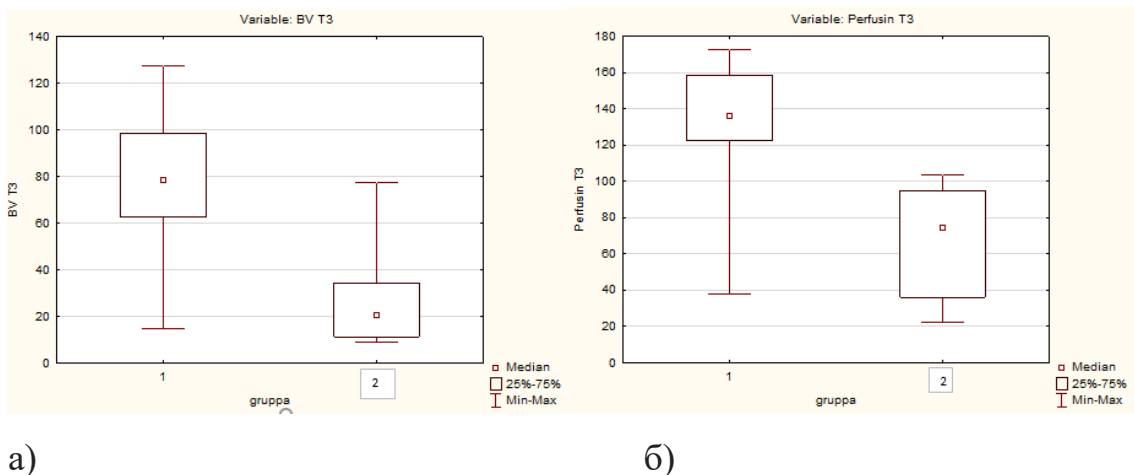


Рисунок 5.51 Средние показатели BV и PS паренхимы в зоне резекции почки через 12 месяцев после операции в группе с электрогемостазом (на диаграммах – а) и хирургическим швом (на диаграммах – б)

Показатели КТ-перфузии паренхимы почки в зоне резекции через 12 месяцев после операции демонстрируют дальнейший рост ее уровня по сравнению с 3-х и 6-ти месячным сроком. Также сохранялись достоверные различия BV и PS у пациентов с электрогемостазом в сравнении с лигатурным гемостазом, что свидетельствует о большем объеме повреждения почечной паренхимы за счет ишемии, а также демонстрирует меньшие возможности восстановления функции паренхимы в зоне резекции у пациентов во второй группе при поздних сроках контроля ($p=0,00001$) (рис. 5.51). Эти данные соответствуют результатам анализа уровня СКФ, приведенного выше. Таким образом, применение электрогемостаза зоны резекции почки демонстрирует менее выраженное повреждение паренхимы за счет менее выраженной ишемии чем при наложении гемостатического хирургического шва. Данная гипотеза подтверждается анализом динамики значений BV и PS в 3-х временных точках в обеих группах (рис. 5.52). Непараметрический дисперсионный анализ с повторными измерениями по критерию Фридмана (Friedman ANOVA) подтверждает достоверные различия по уровню прироста показателей в обеих группах.

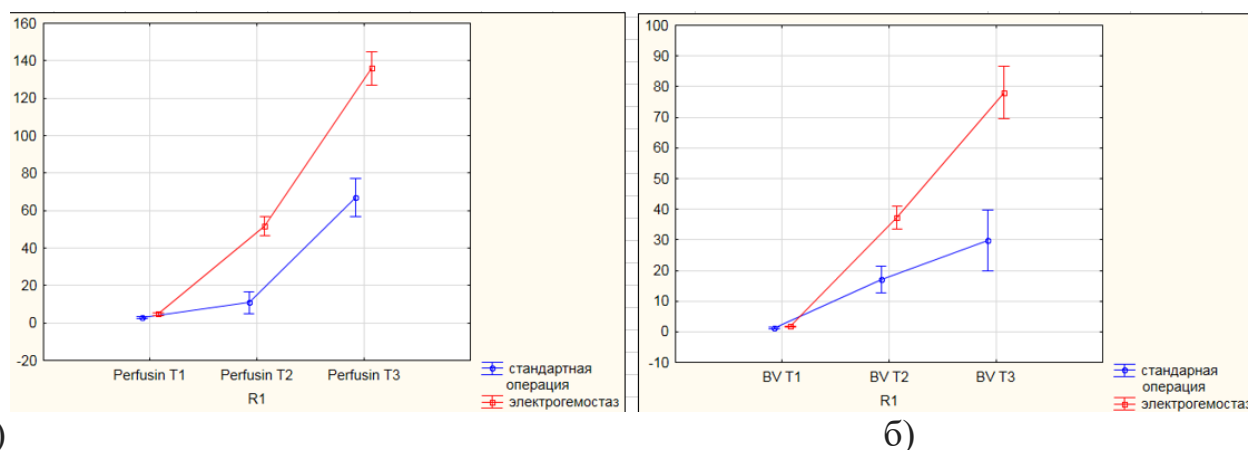


Рисунок 5.52 Динамика средних показателей КТ-перфузии (а – показатели PS, б – BV) паренхимы в зоне резекции почки в двух группах.

Продемонстрированная количественная оценка функциональных характеристик кровоснабжения паренхимы в зоне резекции методом СТР

доказывает, что способ электрокоагуляция является наименее повреждающим приемом окончательного гемостаза при резекции почки с точки зрения сохранения максимального объема функционирующей паренхимы, обеспечивая при этом самый надежный гемостаз. Однако методика уступает хирургическому шву в герметизации зоны резекции, частота мочевых затеков выше в группе пациентов у кого использована только электрокоагуляция.

С целью оценки частоты формирования мочевых затеков после различных вариантов хирургической обработки зоны резекции почки проведен ретроспективный анализ групп больных ЛРП после органсохраняющего лечения.

5.12. Оценка герметичности зоны безишемической резекции почки при электрогемостазе, электрогемостазе и клеевой композиции, наложении гемостатического шва.

В представленном выше проспективном анализе двух групп больных продемонстрировано, что частота развития мочевых затеков на 6,3% выше в группе электрокоагуляции зоны резекции с применением клеевой композиции по сравнению с гемостатическим швом в сравнимых по исходным критериям группах, при небольших размерах образований (до 3 см), располагающихся преимущественно интрапаренхиматозно. Для оценки необходимости применения фибринового клея при электрогемостазе зоны резекции без наложения гемостатического шва, ретроспективно оценены 3 группы больных. В первой группе гемостаз и герметизация достигались путем только биполярной коагуляции, во второй электрокоагуляция комбинировалась с фибриновым клеем, а в третьей на зону резекции накладывался гемостатический шов. В первую группу отобрано 26 больных РП, во вторую 96 и в третью 78. Ограничением данного анализа является разнородность представленных групп по размерам и морфометрическим характеристикам опухоли, а также стадии опухоли, что является важными факторами

обуславливающими сложность резекции почки и вероятность повреждения ЧЛК. В нашей повседневной практике сформировались показания к применению электрогемостаза зоны резекции с клеевой композицией, это те больные, у которых в силу высокой сложности резекции наложение гемостатического шва затруднено и сопряжено с высоким риском прошивания крупных сосудов почки и/или малым объёмом сохраненной паренхимы, что подразумевает более высокую частоту повреждения функциональных структур органа. Малочисленность первой группы обусловлена высокой частотой формирования мочевых затеков в связи с чем применение данного вида гемостаза было прекращено.

В первой группе частота развития мочевого затека составила 9(34,6%), во второй группе 12(12,5%), в третьей 4(5,1%) различия в группах статистически достоверны $p < 0,05$ (рис. 5.53).

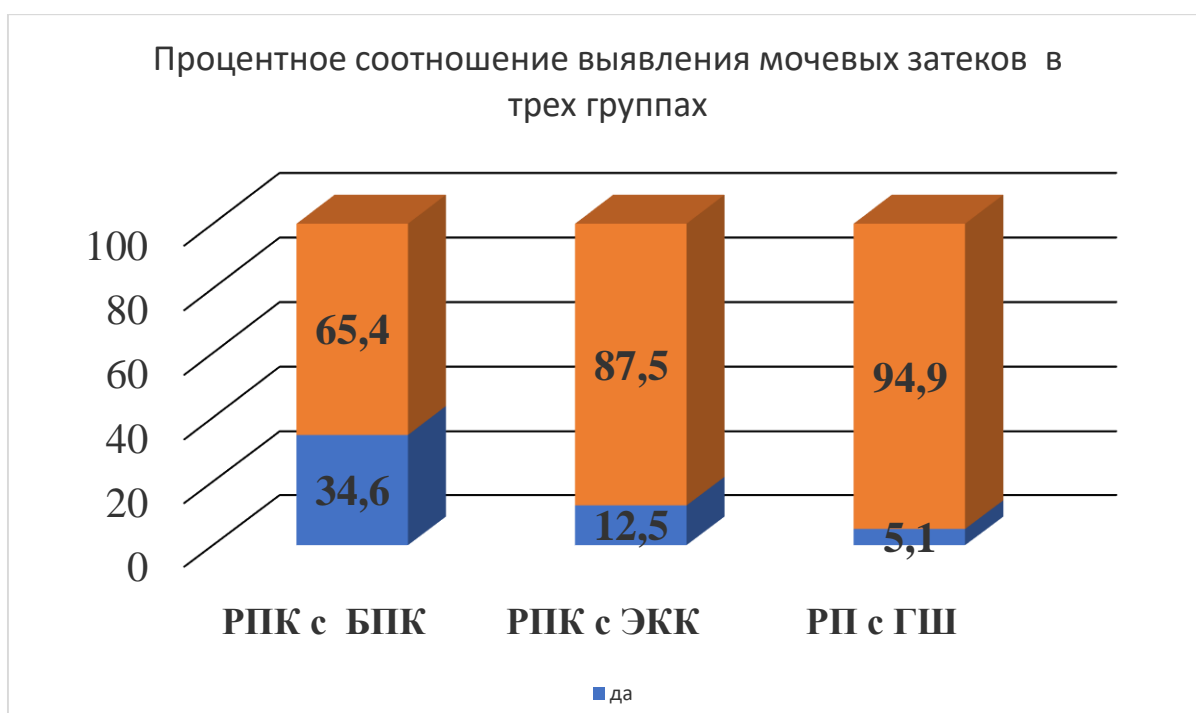


Рисунок 5.53 Частота выявления мочевых затеков у пациентов с органосохраняющим лечением РП в группах с различными вариантами окончательного гемостаза и герметизации зоны резекции. (РПК с БПК - резекция почки с биполярной коагуляцией, РПК с ЭКК - резекция почки с электрогемостазом и клеевой композицией, РП с ГШ - резекция почки с хирургическим швом)

Глава 6 Fast Track при резекции почки

6.1. Fast Track в современной медицинской практике.

Активное внедрение доказательной медицины в 80-х годах прошлого столетия, а также развитие малоинвазивной хирургии, подвергло переоценке принципы периоперационного ведения больного. Исторически они были сформированы императивным опытом хирургов, передавались от учителя к ученику и не имели доказательной базы. Так было принято: не кормить до и после операции, длительно выдерживать в постели, готовить кишечник, профилактически назначать антибактериальные препараты, обязательно дренировать естественные полости, устанавливать назогастральный зонд и т.д. Крупные рандомизированные исследования проведенные в последние три десятилетия продемонстрировали, что большинство из принятых догм не эффективны, а ряд из них нарушает реабилитацию прооперированных пациентов и способствует развитию осложнений.

В 90-х годах прошлого столетия абдоминальный хирург из Дании профессор Н. Kehlet первым проанализировал патофизиологические механизмы развития послеоперационных осложнений и предложил пути их профилактики, обосновав важность комплексного подхода на всех этапах периоперационного периода [182],[183],[184].

Сегодня на основании полученных современных данных сформулированы 18 основных принципов fast track хирургии («быстрый путь в хирургии»), или ERAS (*early rehabilitation after surgery* — ранняя реабилитация после операции). Современный взгляд на антибактериальную и тромبو профилактику, индивидуальный выбор анестезии, мультимодальный контроль боли, минимально инвазивные хирургические доступы, раннее пероральное питание и активизация больного уменьшают травму и периоперационный стресс, приводя к быстрому восстановлению после

операции и снижению числа осложнений [183]. В основе системы лежит минимизация хирургической травмы и периоперационного стресса [182].

Fast Track должен использоваться для оптимизации всех этапов периоперативного процесса, включая подготовку к операции, весь интраоперационный период, послеоперационный этап, а также гарантировать безопасную выписку пациента из стационара.

Предоперационный период:

1. информирование и обучение пациента
2. отказ от подготовки кишечника
3. отказ от голодания
4. использование углеводных смесей
5. профилактика тромбозов

Интраоперационный период

6. антибиотико профилактика
7. регионарная (эпидуральная) анальгезия
8. использование анестетиков короткого действия
9. ограничение периоперационной инфузионной терапии
10. отказ от назогастральной интубации
11. нормотермия
12. отказ от дренажей
13. минимально-инвазивные операции

Послеоперационный период

14. эффективное обезболивание
15. не опиоидные пероральные анальгетики
16. профилактика тошноты и рвоты

17. ранняя мобилизация
18. раннее энтеральное питание [153],[184].

Все вышеперечисленные элементы с успехом применяются в коло-ректальной хирургии и имеют в этой области высокий уровень доказательности на основе крупных рандомизированных исследований. Однако, по мнению ряда специалистов слепой перенос этих принципов в другую специальность не целесообразен и требует предшествующих исследований в этих областях [132]. В онкоурологии элементы Fast Track активно внедряются и оцениваются при радикальной цистэктомии, так как уровень периоперационных осложнений при этом оперативном вмешательстве крайне высок и достигает 80%. Работы в этой области демонстрируют целесообразность применения элементов ERAS при радикальной цистэктомии, это приводит к снижению частоты осложнений и ранней реабилитации пациентов [152]. При обзоре литературы исследований, посвященных применению Fast Track при органосохраняющем лечении рака почки, не представлено, что делает оценку влияния ERAS на периоперационный период актуальной задачей.

6.2. Материалы и методы оценки влияния Fast Track на периоперационное течение при резекции почки.

С целью оценки влияния системы ранней послеоперационной реабилитации - Fast Track на скорость и качество восстановления больных после органосохраняющего лечения ЛРП нами проведен ретроспективный анализ двух групп больных: стандартного послеоперационного ведения после открытой резекции почки в условиях тотальной тепловой ишемии люмботомическим доступом, куда включено 97 (49,2%) больных и 100 (50,8%) пациентов прооперированных лапароскопически без ишемии с применением всех элементов Fast Track (таб. 6.1).

Таблица 6.1 Распределение больных ЛРП по группам послеоперационного ведения.

	Число пациентов n(%)
Стандартное ведение	97 (49,2%)
Fast Track	100 (50,8%)

С целью снижения объема интраоперационной кровопотери при безишемической резекции у 74 (74%) больных клинически ЛРП использована методика управляемой гипотонии, которая по мнению ряда авторов хорошо себя зарекомендовала для решения этой задачи [97],[239]. Основываясь на нижеприведенном анализе метод интраоперационной управляемой гипотонии необходимо рассматривать как специфический элемент системы ранней реабилитации при безишемической резекции у больных РП, так как он позволяет снизить интраоперационный стресс за счет значимого снижения объема кровопотери и числа необходимых гемотрансфузий, тем самым обеспечивая более раннюю реабилитацию прооперированных пациентов.

При стандартном ведении пациенты целенаправленно не информировались о реабилитационных мероприятиях в периоперационном периоде. Им выполнялась очистительная клизма дважды вечером и утром накануне операции, за 12 часов прекращался прием твердой пищи и за 6 часов потребление жидкости. Бритье операционного поля производилось вечером накануне операции с обработкой кожи местными антисептиками. Осуществлялась премидекация раствором промедола 2% - 2 мл., димедролом 1% - 1 мл. и атропином 1% - 0,5 мл. за 30 минут до подачи на операционный стол. Резекция почки выполнялась в условиях тотальной тепловой ишемии открытым люмботомическим доступом, под комбинированной анестезией, с поздним пробуждением и снятием интубации в палате интенсивной терапии, где больные оставались в условиях постельного режима в течение 16-18 часов после операции. В это время больные не получали твердой пищи, пероральный

прием жидкости в объеме 200-300 мл. Инфузионная терапия в первые 2 суток объемом 1000 мл. кристаллоидными растворами. Обезболивание в первые двое суток осуществлялось опиоидным анальгетиком трамадол 0,5% - 2 мл. по требованию до 3-4 раз в сутки. С последующим переходом на инъекционные нестероидные противовоспалительные препараты. Активизация в пределах палаты на вторые сутки после операции с применением послеоперационного бандажа. Рана закрывалась одиночными хирургическими швами и асептической наклейкой.

Во второй группе применялись все основные компоненты Fast Track. До операции с больным проводилась подробная беседа, в ходе которой ему объяснялись принципы и организационные шаги ранней реабилитации и самой операции. Подготовка кишечника не выполнялась, прием твердой пищи ограничивался за 6 часов до оперативного вмешательства, но за 2 часа больной выпивал 200 мл 10% раствора глюкозы. Операционное поле брилось в предоперационной с обработкой кожи антисептиками, проводилась периоперационная антибактериальная профилактика. Премидикация в отделении не осуществлялась, а для анестезии не использовали опиоидные анальгетики. Резекция почки выполнялась лапароскопически, без ишемии паренхимы почки в условиях управляемой гипотонии, с электрогемостазом и без ушивания зоны резекции, с использованием клеевой композиции. Раннее пробуждение и снятие интубации с переводом на самостоятельное дыхание еще на операционном столе. Окончательное пробуждение в палате интенсивной терапии в течение 2-3 часов с последующим переводом в профильное отделение, где сразу начиналась ранняя активизация больного. Больной садился в кровати и вставал в присутствии врача отделения, последующий режим без ограничений. Дыхательная гимнастика в первые часы перевода в палату с тренажером, обеспечивающим нагрузку на вдохе, в режиме 5-6 вдохов каждый час, при этом пациент должен поднимать не менее 2 шариков тренажера. Благодаря малоинвазивности доступа и адекватному обезболиванию послеоперационный бандаж не использовался. В

периоперационном периоде применялся принцип мульти модальной анальгезии с исключением опиоидных анальгетиков. При завершении наркоза пациент получал 100 мг парацетамола внутривенно, эта же инфузия повторялась через час. При поступлении в профильное отделение больному перорально назначались нестероидные противовоспалительные препараты (дексалгин) двухкратный прием в сутки и препараты на основе парацетамола (пенталгин) до 4-х раз в сутки, подобная комбинация парацетамола и ингибиторов ЦОГ-2 обладает более выраженным анальгетическим эффектом, чем каждый препарат в отдельности [256]. Болевой синдром оценивался по визуальной шкале боли каждый час после операции, при оценке выше 4 терапия дополнялась парацетамолом внутривенно или опиоидным анальгетиком.

Качественные данные описаны с помощью частот и процентов. Сравнение групп по качеству проводилось методом таблиц сопряжений с использованием χ^2 -квadrat и точных критериев Фишера в случае малого числа наблюдений. Все показатели были проверены на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка. Сравнения в группах для нормально распределенных данных проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Манна Уитни в случае распределения в отличие от нормального.

6.3. Предоперационная характеристика больных клинически ЛРП.

Отобранные две группы больных РП были сопоставимы по демографическим критериям, средний возраст составил у пациентов с классическим послеоперационным ведением $56,65 \pm 10,38$ лет и в группе Fast Track $56,93 \pm 12,75$ лет ($p=0,094$). ИМТ у больных со стандартным ведением составлял $27,41 \pm 4,5$, а в другой группе $27,86 \pm 5,27$ ($p=0,078$) (таб. 6.2).

Таблица 6.2 Распределение больных клинически ЛРП по группам питания в зависимости от ИМТ.

Группы питания	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
Норма (ИМТ 18-25)	18(18,6%)	21(21%)
Избыточный вес (ИМТ 25-30)	73(75,3%)	69(69%)
Ожирение (ИМТ более 30)	6(6,1%)	10(10%)

Во всех случаях больные имели гистологически подтвержденный ЛРП стадии pT1a,vN0M0 (таб. 6.3).

Таблица 6.3 Распределение больных ЛРП по стадии заболевания.

Стадия рака почки	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
pT1aN0M0	61(62,9%)	67(67%)
pT1vN0M0	36(37,1%)	33(33%)

Произведена оценка всех опухолей по шкале R.E.N.A.L., группы были сравнимы по уровням распределения больных согласно группам риска развития послеоперационных осложнений, в обеих группах опухоли низкого риска преобладали их уровень превышал 50%. Число больных с высоким риском было несколько больше в группе Fast Track 15% и 9,3%, однако различия в группах были не достоверны $p=0,12$ (таб. 6.4).

Таблица 6.4 Распределение больных ЛРП по группам риска развития осложнений после резекции почки (R.E.N.A.L.).

Группы риска (R.E.N.A.L.)	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
Низкий (4-6 баллов)	53(54,6%)	51(51%)
Промежуточный (7-9 баллов)	35(36,1%)	34(34%)
Высокий (9-10 баллов)	9(9,3%)	15(15%)
Крайне высокий (более 10 баллов)	0	0

Клинические проявления заболевания на момент обращения имелись у 64 (32,5%) из 197 пациентов. У 31 (31%) больного в программе ранней реабилитации и при стандартном ведении у 33 (34%). Наиболее часто пациенты жаловались на: периодически возникающие, ноющие, слабо выраженные боли в пояснице на стороне поражения, не нуждающиеся в медикаментозном купировании у 47 (23,7%) больных, выраженные боли отсутствовали. 26 (13,2%) пациентов беспокоила слабость I-II степени выраженности, симптоматическая артериальная гипертензия степень II – 4(3,4%), степень III - 6 (5,0%). После проведенного хирургического лечения по поводу рака почки артериальное давление нормализовалось только у половины больных 5 (50%) с изначальной симптоматической артериальной гипертензией. При этом у 35 (13,2%) больных артериальная гипертензия расценена как гипертоническая болезнь, ни у одного из них артериальное давление не нормализовалось после удаления опухоли.

Все больные перед оперативным вмешательством оценивались согласно физическому статусу по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). Больные с легкими системными заболеваниями ASA II составляли 64,9% группы стандартного лечения и 58% Fast Track, пациенты с тяжелыми системными заболеваниями ASA III составили 21,7% и 26%

соответственно (таб. 6.5), группы по критериям анестезиологических рисков были сопоставимы $p=0,23$.

Таблица 6.5 Распределение больных РП по группам анестезиологического риска ASA.

Классификация ASA	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
ASA I	13(13,4%)	16(16%)
ASA II	63(64,9%)	58(58%)
ASA III	21(21,7%)	26(26%)

6.4. Оценка объема кровопотери.

Основной проблемой безишемической резекции почки является не предсказуемый и плохо контролируемый объем кровопотери. При лапароскопической операции с отказом от пережатия почечной артерии можно перечислить несколько технических возможностей снизить этот показатель: качественное обследование на до госпитального этапа с КТ ангиографией и 3-D моделированием сосудов, повышение внутрибрюшного давления на момент резекции, управляемая гипотония и очень хороший отсос-эвакуатор с возможностью регулирования мощности всасывания. Сложенное сочетание этих элементов в опытных руках позволяет выполнить данное оперативное вмешательство с минимальной кровопотерей, не превышающей 500 мл. и хорошей визуализацией зоны резекции, что позволяет избежать гемотрансфузий и обеспечить отсутствие опухоли в крае резекции.

В представленных группах больных с ишемией и без все больные изначально были без признаков анемии, при максимальном объеме кровопотери до 1000 мл. ни у одного пациента не потребовалось осуществлять гемотрансфузию. Средний объем кровопотери в группе Fast Track (100 больных ЛРП) составил 482 (150-1000) мл., а при резекции почки с ишемией

(97 больных ЛРП) 240 (100-1000) мл. различия статистически достоверны $p=0,042$. Проведен анализ групп по степени кровопотери: I степень до 200 мл., II степень 200-500 мл., III степень 500-1000, IV степень более 1000. У большинства пациентов обеих групп кровотечение ограничивалось I или II степенью, однако резекция почки в условиях тотальной ишемии демонстрировала достоверно более низкий объем кровопотери ($p=0,036$), так кровотечение до 500 мл у этих больных встречалось в 91,7% случаев, а в группе, где оперативное вмешательство выполнялось без ишемии только в 86%. Число тяжелых (III и IV степень) кровопотерь было достоверно выше ($p=0,021$) в группе Fast Track, где вмешательство выполнялось без ишемии, составив 14(14%) больных ЛРП и 8(8,3%) в группе стандартного ведения (таб. 6.6) (рис. 6.1).

Таблица 6.6 Распределение больных ЛРП по степени кровопотери в группах Fast Track и стандартного ведения больных.

Степень кровопотери	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
I (до 200 мл.)	74(76,2%)	52(52%)
II (200-500 мл.)	15(15,5%)	34(34%)
III (500-1000 мл.)	6(6,2%)	9(9%)
IV (более 1000 мл.)	2(2,1%)	5(5%)

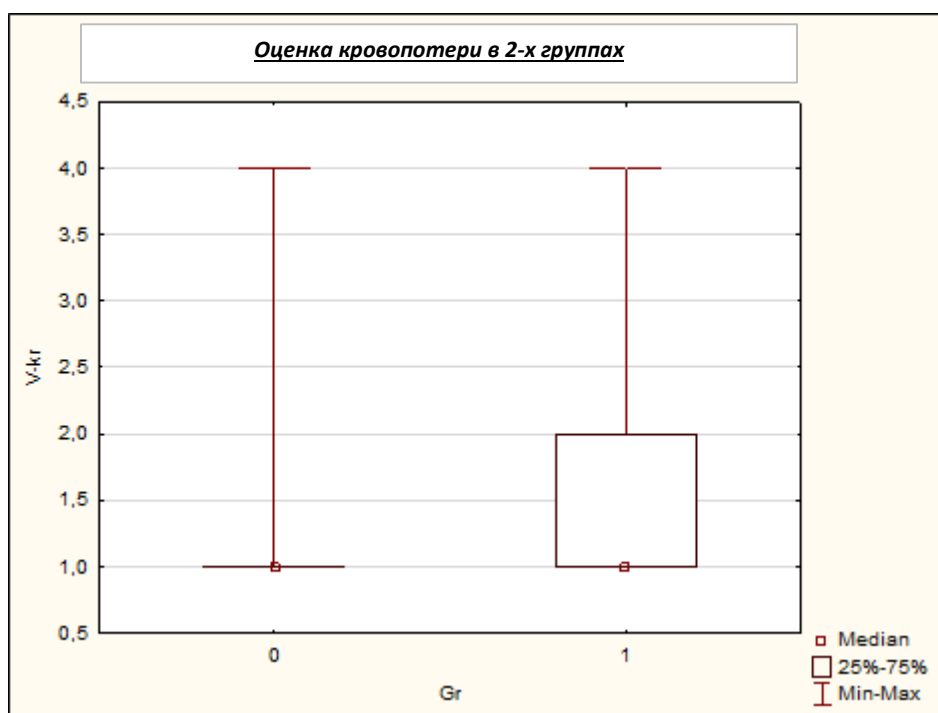


Рисунок 6.1 Медиана групп степени кровопотери среди пациентов стандартного ведения больных -0 и Fast Track - 1.

Объем кровопотери зависел от сложности резекции по шкале R.E.N.A.L., он достоверно увеличивается с возрастанием сложности резекции по морфометрическим показателям в обеих группах, демонстрируя более высокие значения в группе Fast Track (таб. 6.7) (рис. 6.2).

Таблица 6.7 Медиана объема кровопотери в зависимости от степени риска развития осложнений по R.E.N.A.L.

Группа риска по R.E.N.A.L.	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
I	80 мл.	140 мл.
II	110 мл.	280 мл.
III	165 мл.	450 мл.
IV	0	0

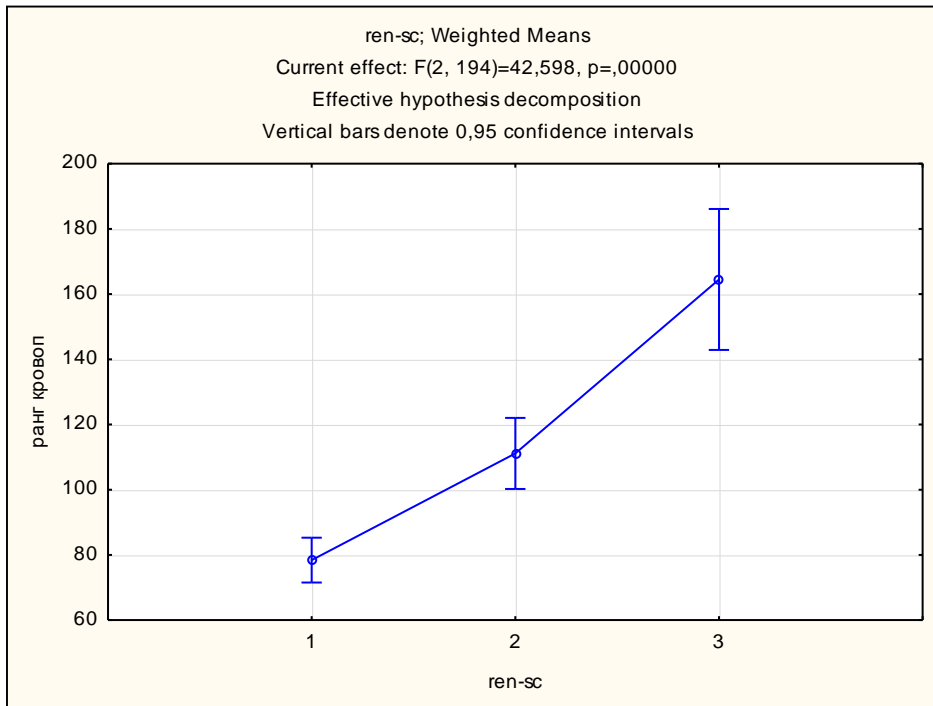


Рисунок 6.2 Медиана объема кровопотери в зависимости от степени риска осложнений по R.E.N.A.L. в группе стандартного ведения больных. (Низкий риск 1, промежуточный – 2, высокий – 3)

Распределение больных внутри групп по степени кровопотери в зависимости от риска развития осложнений по шкале RENAL достоверно различалось только у пациентов высокого риска, где вероятность более массивной кровопотери была достоверно выше в группе Fast Track (резекция почки без ишемии) $p=0,00015$. В когортах низкого и промежуточного риска развития осложнений достоверных различий по степени кровотечения не выявлены $p>0,05$ (рис. 6.3). Объем кровопотери не зависел от возраста, стадии заболевания, ИМТ и анестезиологического риска ASA.

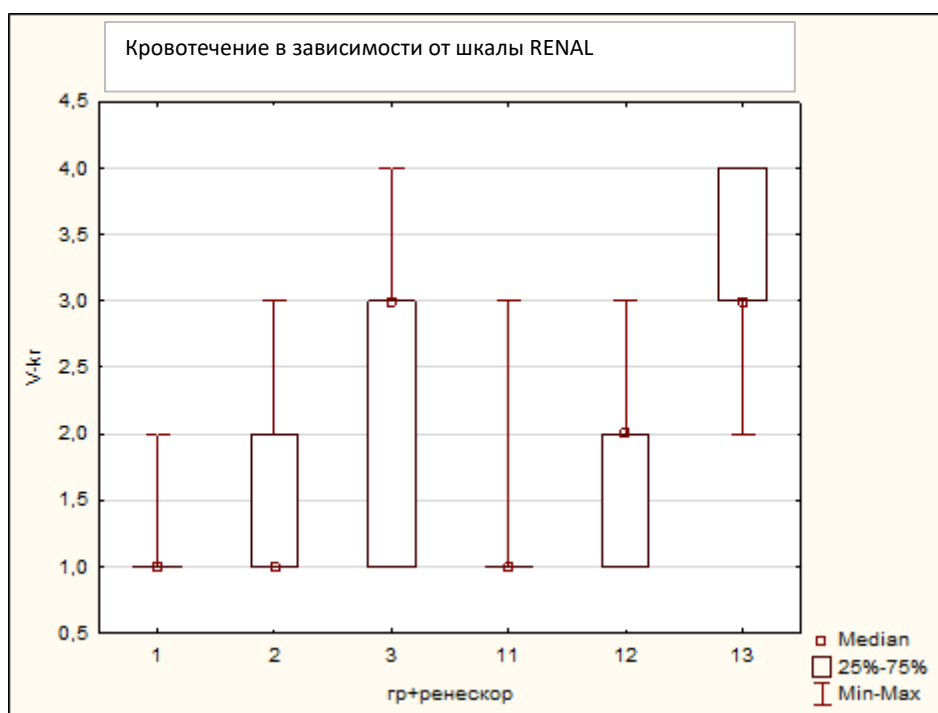


Рисунок 6.3 Зависимость распределения групп степени кровопотери в обеих группах больных РП от шкалы R.E.N.A.L. 1,2,3 – группа стандартного ведения, 11,12,13 - Fast Trak; 1/11 – низкий риск по R.E.N.A.L., 2/12 – промежуточный, 3/13 – высокий.

У 26 больных из группы Fast Track с ASA III проведение контролируемой гипотензии было противопоказано из-за выраженной сопутствующей патологией, в связи с чем безишемическая резекция в этой группе выполнялась при нормальном артериальном давлении. У оставшихся 74 больных из этой группы резекция выполнялась в условиях интраоперационной управляемой гипотонии, которая достигалась увеличением объемного процента ингаляционного анестетика (севофлуран или изофлуран) до 4-6% при газотоке 2 литра с увеличением максимальной альвеолярной концентрации до 2-3, при инвазивном контроле артериального давления датчиком в лучевой артерии. Допускалось снижение АД до 30% от рабочего перфузионного значения (АД систолическое+2 АД диастолическое/3), но не ниже 70 мм.рт.ст. При массивной быстрой

кровопотере проводилась вазопрессорная поддержка, в представленной группе больных она не потребовалась. Средние значения объема кровопотери у больных ЛРП при безишемической резекции в группе без гипотонии были выше по сравнению с теми, у кого резекция почки выполнялась под управляемой медикаментозной гипотензией 590 (от 50 до 1500) мл. и 385 (от 50 до 1000) мл., различия в группе были статистически достоверны $p=0,0021$.

В представленных группах больных ЛРП гемотрансфузия в объеме 1 дозы эритроцитарной взвеси и 2 доз свежезамороженной плазмы была проведена 1 больному из группы резекции почки без ишемии и без управляемой ишемии. 3 пациентам из группы резекции в условиях тотальной ишемии и 1 больному из группы Fast Track потребовалось переливание 2 доз свежезамороженной плазмы. Таким образом при достоверно более выраженной кровопотери при резекции почки без ишемии, частота переливания компонентов крови в обеих группах не отличалась.

Таким образом, объем кровопотери у пациентов с безишемической резекцией почки достоверно выше, чем при тотальной тепловой ишемии, показатель увеличивается при росте сложности оперативного вмешательства по шкале R.E.N.A.L. Внутри представленных ретроспективных групп больных ЛРП достоверное увеличение этого показателя отмечено только при высоком риске развития послеоперационных осложнений по шкале R.E.N.A.L., в группах низкого и промежуточного риска развития интра- и послеоперационных осложнений различия между хирургическими техниками отсутствовали. Безишемическая резекция почки по объему кровотока предпочтительна у больных с низким и высоким риском развития осложнений. При безишемической резекции применение контролируемой медикаментозной гипотонии достоверно снижает объем кровопотери, поэтому, пациентам с противопоказаниями к гипотонии целесообразно выполнение резекции в условиях тотальной или селективной ишемии или необходимо остановить выбор на аблативных методах лечения локализованного рака почки.

При высоком риске по шкале R.E.N.A.L. всегда стоит ожидать более высокий объем кровопотери в сравнении с резекцией в условиях тотальной ишемии, поэтому показания к безишемической резекции почки у этих больных должны определяться индивидуально, а также должна учитываться возможность проведения контролируемой гипотонии.

6.5. Необходимо ли рутинное послеоперационное дренирование.

В группе Fast Track интродоперационное дренирование раны не проводилось, больные находились под динамическим наблюдением: в первые и вторые сутки выполнялось УЗИ для оценки свободной жидкости или формирующегося затека, на третьи сутки выполнялась КТ брюшной полости с в/в контрастированием и отсроченным сканированием через 20-30 минут. При отсутствии признаков формирования мочевого затека больной выписывался домой, при нарушении целостности чашечно-лоханочного комплекса сформированная полость дренировалась перкутанно под УЗИ по наименее короткому пути от поверхности кожи, дренаж держался до 2-3 недель, с последующим постепенным его извлечением, медиана времени дренирования 0,2 дней (0-23), число больных с мочевым затеком кому потребовалось дренирование составило 9(9%), среднее время дренирования среди этих пациентов составило 16,5 дней.

Клинический пример ведения больного без дренирования. Больной 63 лет., по данным КТ до операции объемное образование левой почки 5 см в диаметре, располагающееся по задней поверхности в области синуса, по R.E.N.A.L. 10p – группа высокого риска, вероятность осложнений более 21,9%. Больному выполнена ретроперитонеоскопическая резекция почки без ишемии, электрогемостаз без ушивания паренхимы с использованием фибринового клея. В первые сутки после операции болевой синдром не выше 3 баллов по шкале NRS, при УЗИ без признаков скопления жидкости. На вторые сутки при УЗИ в забрюшинном пространстве выявлено скопление

жидкости до 60 мл., в связи с чем выполнена КТ с в/в контрастированием и отсроченным сканированием. Подтверждено истечение контраста за пределы ЧЛК с формированием мочевого затека. Проведено перкутанное дренирование, одномоментно эвакуировано 250 мл мочи (рис. 6.4). В дальнейшем отделение мочи по дренажу до 500-600 мл в сутки с постепенным снижением. На 14 сутки дренаж удален. Свищ закрылся. Дз.: Рак левой почки pT1vN0M0.

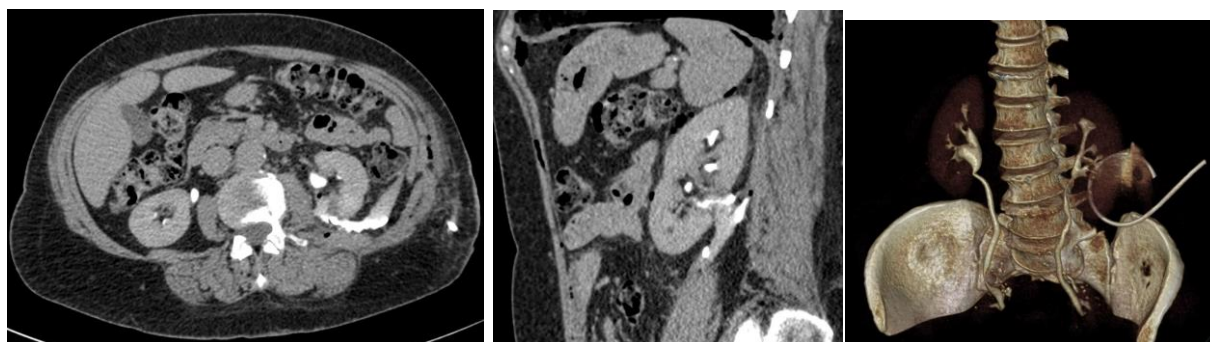


Рисунок 6.4 - Мочевой затек на 2-е сутки после операции по данным КТ с в/в контрастированием и отсроченным сканированием и реконструкция перкутанного дренирования (дренаж в полости затека)

В группе стандартного ведения дренирование осуществлялось рутинно в конце операции через контрапертуру, медиана времени дренирования составила 3,7 дней (2-22), число мочевых затеков в этой группе составило 4 (4,2%) больных, среднее время дренирования среди них 17,8 дня. Частота формирования мочевого затека при технике электрогемостаза без ушивания паренхимы была выше, различия были достоверны 9(9%) и 4(4,2%) $p=0,0067$, но медиана длительности дренирования была выше в группе стандартного ведения и различия в группах также были достоверны $p=0,00001$, время дренирования у пациентов с мочевым затеком достоверно не различалось $p=0,092$ (таб. 6.8). При этом 91% больных в группе Fast Track не нуждались в дренировании, что было важным фактором быстрой реабилитации больных (рис. 6.5).

Таблица 6.8 Медиана времени дренирования в группах.

Медиана времени дрениров ания	В общей группе больных			При формировании мочевого затека		
	Стандарт ное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)	P=	Стандартн ое ведение (4 чел.)	Fast Track (9 чел.)	P=
(Дни)	3,7(3-22)	0,2(0-23)	0,00001	17,8(14-22)	16,5(14-23)	0,092

Закрытие сформировавшегося мочевого свища у всех больных двух групп завершено консервативно, ни одному больному не потребовалась постановка уретерального стента.

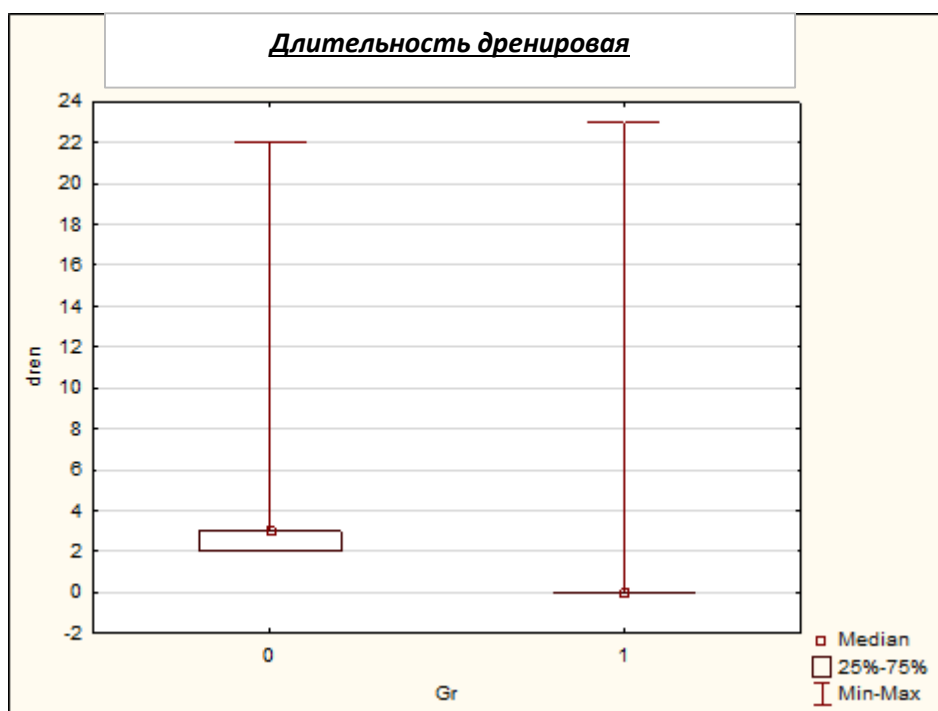


Рисунок 6.5 Длительность дренирования в группе стандартного периоперационного периода – 0 и Fast Track - 1

Частота и продолжительность дренирования в группе Fast Track не зависела от группы риска развития осложнений по R.E.N.A.L. медиана соответствовала 0,2 дней во всех трех группах. В группе стандартного ведения дренировались все больные, а пациенты с мочевым затеком распределились по группам поровну и продолжительность статистически не отличалась $p=0,16$. Продолжительность дренирования во всех прогностических группах по R.E.N.A.L. в группе стандартного ведения была достоверно выше, чем у пациентов с Fast Track (рис. 6.6).

В представленной выборке больных клинически ЛРП, подвергнутых ХОЛ, частота развития мочевых затеков была выше у пациентов кому не производилось ушивание паренхимы (группа Fast Track), но она не зависела от планируемой сложности резекции почки по шкале R.E.N.A.L. при любой технике резекции. Факт послеоперационного отсроченного дренирования не увеличивал его продолжительность в сравнении с рутинным интраоперационным дренированием. Таким образом, предложенный алгоритм активного послеоперационного мониторинга за формированием затека позволяет абсолютному большинству пациентов подвергнутых резекции почки в независимости от степени ее технической сложности воздержаться от рутинного дренирования.

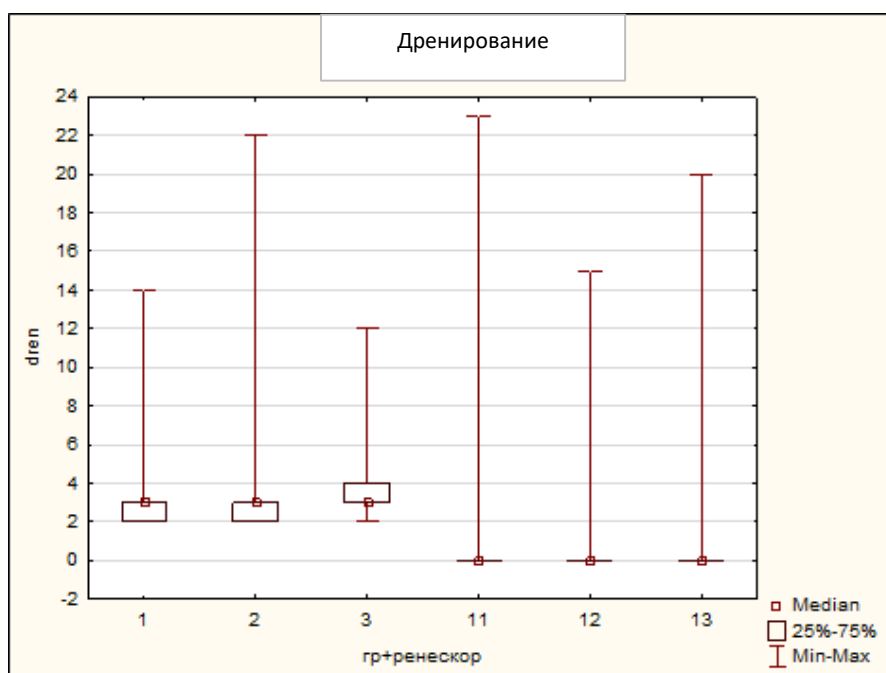


Рисунок 6.6 Зависимость продолжительности дренирования в обеих группах больных ЛРП от шкалы R.E.N.A.L. 1,2,3 – группа стандартного ведения, 11,12,13 - Fast Trak; 1 и 11 низкий риск, 2 и 12 промежуточный, 2 и 13 высокий.

6.6. Интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде.

Болевой синдром оценивался по визуальной аналоговой шкале с числовой интерпретацией от 0 до 10. 0 – боль отсутствует, 5 – умеренная боль, 10 – сильнейшая боль, какую можно только представить (числовая рейтинговая шкала оценки боли – NRS (визуально аналоговая шкала)). Также применялась шкала оценки присутствия нейропатической боли S-LANSS [94].

На 1-ые сутки после оперативного вмешательства в группе больных со стандартным ведением болевой синдром носил более выраженный характер и требовал значительного обезболивания, в том числе опиоидными анальгетиками (трамадол) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (метамизол натрия, кеторолак, диклофенак натрия). Только 3 (3%) пациента из этой группы не получали наркотические анальгетики в первые сутки после операции. В группе Fast Trak интенсивность боли была ниже с достаточной анальгезией пероральными

анальгетиками (пенталгин (парацетамол) 4 раза в день по 1 таблетке и дексалгин 2 раза в день по 1 таблетке). Среди этих пациентов только 14(14%) потребовалось дополнительное обезболивание наркотическими анальгетиками в первые сутки, без продолжения в последующем. При оценке болевого синдрома по шкале NRS медиана уровня боли в группе стандартного ведения была достоверно выше, чем в группе Fast Trak $4\pm 1,4$ и $3\pm 1,5$ $p=0,029$ (рис. 6.7), что говорит о более выраженном и менее контролируемом болевом синдроме в первой группе больных. С 1 по 7 сутки средний балл по опроснику S-LANSS во всех исследуемых группах был не выше 12, это подтверждает, что нейропатический компонент формирования болевого синдрома отсутствовал в обеих группах весь острый период после операции.

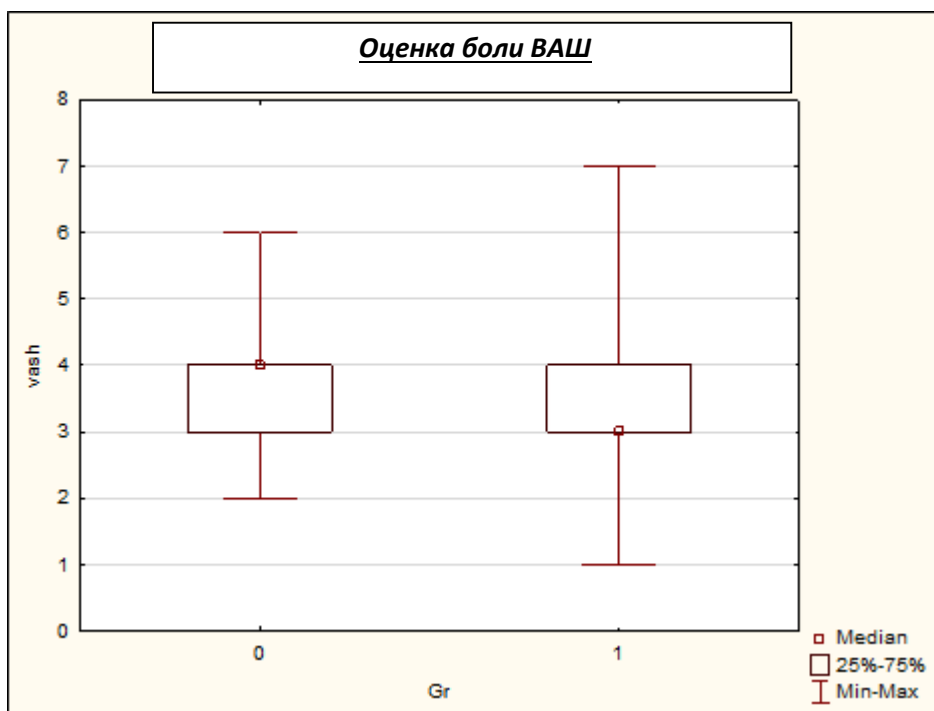


Рисунок 6.7 Выраженности болевого синдрома по шкале NRS в группе стандартного ведения – 0 и в группе Fast Track – 1 в первые сутки после операции

На 3-и сутки после операции, несмотря на значимое снижение интенсивности боли, выраженность этого синдрома при люмботомии

оставалась достоверно выше ($p=0,04$). К 7 суткам интенсивность боли снизилась и сравнилась в обеих группах 1,3 и 0,8; $p=0,25$. Боль продолжала носить ноцицептивный характер (S-LANSS менее 12 баллов во всех группах) (таб. 6.9).

Таблица 6.9 Оценка болевого синдрома на ранних сроках послеоперационного периода.

Шкалы боли	Стандартное ведение (97 чел.)		Fast Track (100 чел.)		P
	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	
1-е сутки					
NRS	4	1,4	3	1,5	p = 0,029
LANSS	4,4	2,4	3,3	2,0	p = 0,87
3-и сутки					
NRS	3,2	2,1	2,1	1,7	p = 0,04
LANSS	4,1	1,9	3,0	1,6	p = 0,78
7-е сутки					
NRS	1,3	1,3	0,8	0,9	p = 0,25
LANSS	4,1	1,7	3,1	1,4	p = 0,82
1 мес.					
NRS	3,2	0,8	0,6	0,3	p = 0,02
LANSS	16,3	2,2	4,3	2,1	p = 0,01
3 мес.					
NRS	2,9	0,9	0,2	0,1	p = 0,04
LANSS	18,3	3,3	4,1	1,1	p = 0,01

Таким образом, формирование болевого синдрома в ранний послеоперационный период в обеих группах носило ноцептивный характер и в первую очередь было обусловлено объемом хирургической травмы. В группе стандартного ведения выраженный болевой синдром коррелировал с более травматичным открытым хирургическим доступом, а также формированием зоны ишемии паренхимы в следствие наложения грубых гемостатических швов на область резекции почки как основного патогенетического механизма формирования боли в раннем послеоперационном периоде. У пациентов группы Fast Trak хирургическая травма передней брюшной стенки была минимальна благодаря лапароскопическому доступу, гемостаз у них осуществлялся за счет биполярной электрокоагуляции, а не наложением ишемизирующих швов как в группе стандартного лечения пациентов. Именно ишемия паренхимы, а не объем ее резекции ответственны за формирование болевого синдрома, о чем может свидетельствовать тот факт, что выраженность боли достоверно отличалась только в группе низкого риска развития осложнений по R.E.N.A.L. У этих пациентов резекция почки наиболее технически проста и наложение гемостатических швов приводит к зоне выраженной ишемии паренхимы, тогда как при электрогемостазе этого не происходит (рис. 6.8).

Дополнительными факторами, влияющими на интенсивности болевого синдрома, были: ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков, информирование до операции, ранняя активизации больного и отказ от наркотических анальгетиков в пользу мультимодальной анальгезии.

У больных с неосложненным течением послеоперационного периода в ранние сроки после резекции почки основными причинами развития боли являются ишемия почечной паренхимы и повреждение мягких тканей передней брюшной стенки, учитывая ноцептивный характер развивающегося болевого синдрома, комбинация парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов является патогенетически

обоснованной и чаще всего достаточной. При этом ранний профилактический системный характер приема пероральных анальгетиков, более эффективен, чем применение опиоидных или других парентеральных анальгетиков по требованию.

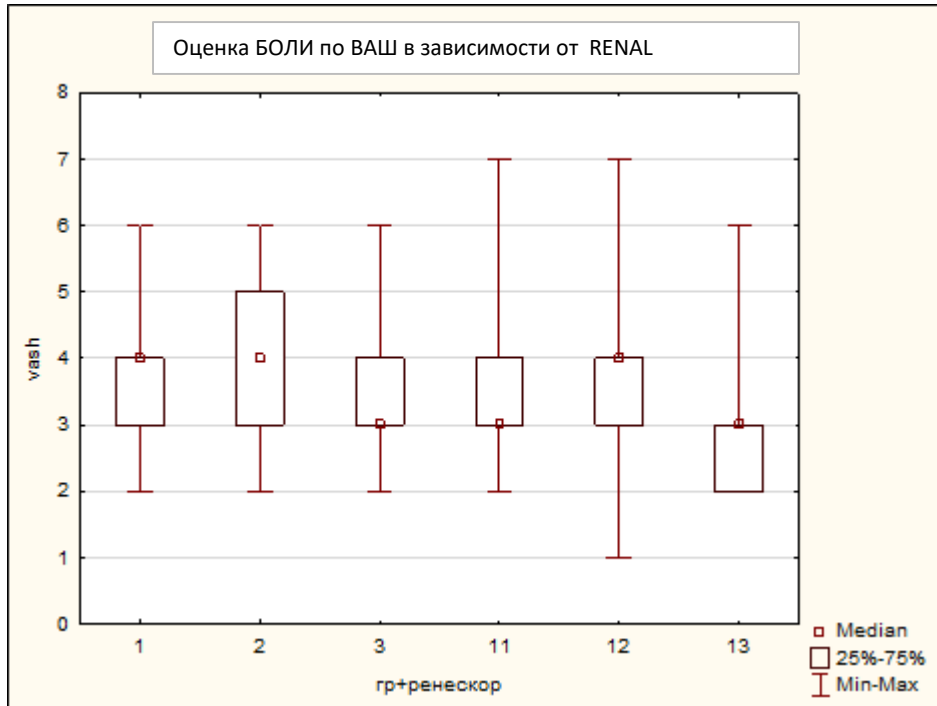


Рисунок 6.8 Зависимость интенсивности боли по шкале NRS в обеих группах больных от шкалы R.E.N.A.L. 1,2,3 – группа стандартного ведения, 11,12,13 - Fast Trak; 1 и 11 низкий риск, 2 и 12 промежуточный, 2 и 13 высокий.

6.7. Формирование хронического болевого синдрома.

Через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства у большинства больных обеих групп болевой синдром купировался полностью. Однако у 21(21,6%) больного в группе стандартного ведения и у 12(12%) больных после Fast Trak сохранялись или возобновились боли в области послеоперационного вмешательства. В сроки 1 и 3 месяц после люмботомии, средний балл по шкале NRS на всю группу составил: $1,4 \pm 0,9$; и $1,3 \pm 0,7$

соответственно, в группе больных с болевым синдромом (21 пациент) медиана по NRS была значительно выше $2,9 \pm 0,8$ и $3,2 \pm 0,9$. В группе Fast Track только у 12 (12%) больных сформировался хронический послеоперационный болевой синдром среди них медиана по шкале NRS в сроки 1 и 3 месяца составила $1,9 \pm 0,3$ и $1,3 \pm 0,2$, а во всей группе $0,6 \pm 0,4$ в оба срока контроля (таб. 6.10, 6.11, 6.12). Таким образом хронический болевой синдром чаще развивался у больных со стандартным ведением больных после люмботомического доступа и степень выраженности боли была в этой группе выше, различия в этих группах носили достоверный характер $p < 0,05$. Это обусловлено плохо контролируемым выраженным болевым синдромом в раннем послеоперационном периоде.

Большинство больных обеих групп с хроническим послеоперационным болевым синдромом демонстрировали уровень баллов по шкале S-LANSS более 12, что соответствует нейропатическому характеру болевого синдрома, с развитием парестезий, спонтанной стимулонезависимой боли по типу “прострелов тока” и амлодипин (болевые ощущения при не болевом раздражении, например, при легком прикосновении к коже). У всех больных это было связано грубыми послеоперационными рубцами и/или с формированием миофасциальных дефектов передней брюшной стенки.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с нейропатической болью не эффективно. Патогенетическое купирование этого типа болевого синдрома может проводиться с применением антидепрессантов (амитриптилин, дулоксетин) и антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) под наблюдением невролога или специалиста альголога, а также различными вариантами рефлексотерапии.

Таблица 6.10 Оценка болевого синдрома на поздних сроках послеоперационного периода по шкале NRS во всей группе больных.

Шкалы боли	Стандартное ведение (21 чел.)		Fast Track (12 чел.)		P
	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	
1 мес.					
NRS	1,4	0,9	0,6	0,4	p = 0,02
3 мес.					
NRS	1,3	0,7	0,6	0,4	p = 0,04

Таблица 6.11 Оценка болевого синдрома на поздних сроках послеоперационного периода по шкале NRS у больных с хроническим болевым синдромом.

Шкалы боли	Стандартное ведение (21 чел.)		Fast Track (12 чел.)		P
	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	
1 мес.					
NRS	2,9	0,8	1,9	0,3	p = 0,02
3 мес.					
NRS	3,2	0,9	1,3	0,2	p = 0,04

Таблица 6.12 Оценка болевого синдрома на поздних сроках послеоперационного периода по шкале LANSS у больных с сохранившимся болевым синдромом.

Шкалы боли	Стандартное ведение (21 чел.)		Fast Track (12 чел.)		P
	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	Баллы (медиана)	$\pm\delta$	
1 мес.					
LANSS	16,3	2,2	13,3	2,1	p= 0,09
3 мес.					
LANSS	18,3	3,3	13,1	1,1	p = 0,12

6.8. Послеоперационные осложнения.

Основные надежды Fast Track всегда связывают со снижением частоты послеоперационных осложнений, оправдались они и в анализируемой нами серии пациентов. Максимальные различия отмечены в восстановлении функции кишечника, только у одного больного (1%) из группы ранней реабилитации отмечены явления пареза кишечника, купировавшиеся самостоятельно на 3 сутки после операции. В группе стандартного ведения у 6(6,2%) пациентов выявлены функциональные расстройства кишечника, потребовавшие полного спектра стимуляции (прозерин, раствор магнезии 25%, очистительные клизмы) и разрешившиеся на 4-5 сутки. Несмотря на то, что в обеих группах проводилась медикаментозная профилактика тромбоэмболий (фраксипарин 0,3 один раз в день) у пациентов со стандартным ведением клинические формы тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, подтвержденные данными КТ, развились у 5(5,2%) больных, а в группе Fast Track у 2 (2%) пациентов (таб. 6.13) (рис. 6.9). Менее

выраженно отличалась частота развития пневмоний и инфекционные осложнения.

Таблица 6.13 Частота послеоперационных осложнений у больных раком почки после резекции.

Осложнения	Стандартное ведение (97 чел.)	Fast Track (100 чел.)
Парез кишечника	6(6,2%)	1(1%)
ТЭЛА	5(5,2%)	2(2%)
Пневмония	3(3,1%)	1(1%)
Инфекционные осложнения со стороны п/о раны	1(1,0%)	0

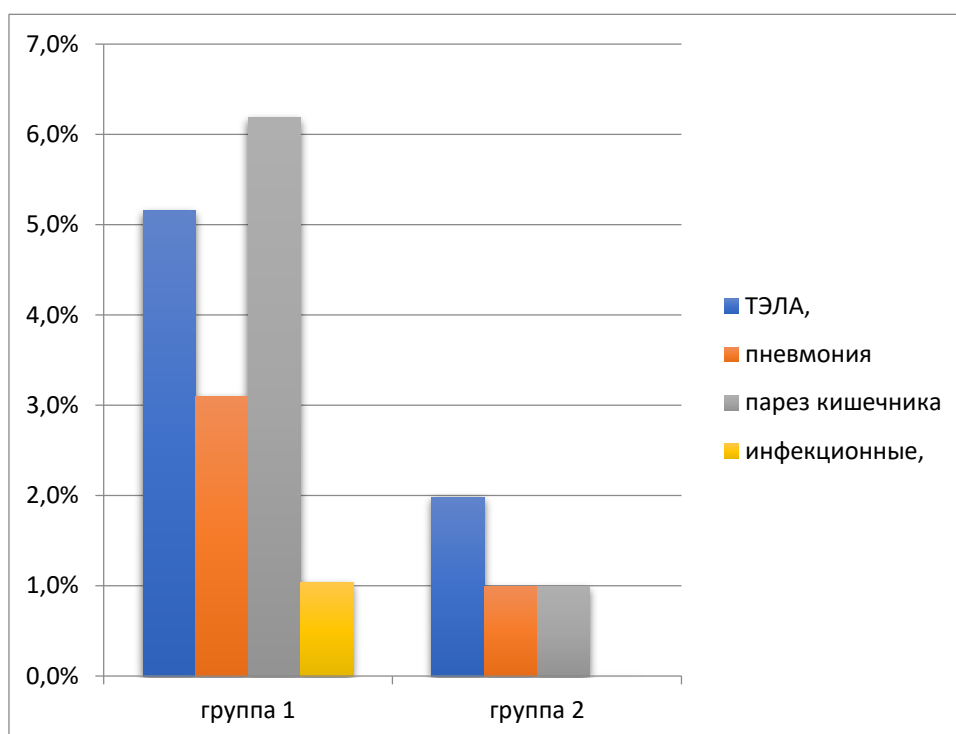


Рисунок 6.9 Частота послеоперационных осложнений у больных раком почки после резекции.

Таким образом, в группе ускоренной реабилитации послеоперационные осложнения встречались реже. Преимущественно это касалось частоты развития пареза кишечника, ТЭЛА и пневмоний.

6.8. Оценка длительности послеоперационного койко-дня.

Традиционно, основным преимуществом Fast Track отмечается уменьшение продолжительности койко-дня, но принципиально понимать, что основной задачей системы является ранняя реабилитация за счет снижения периоперационного стресса. Организацией лечебного процесса мы должны обеспечить раннюю и безопасную выписку прооперированного пациента. Для этого необходимо не только вводить элементы ERAS, но и выстраивать активный лечебно-диагностический процесс в послеоперационном периоде. Наши действия должны быть направлены на как можно более раннюю диагностику возможных осложнений и их купирование наиболее эффективными и как правило наименее популярными для пациентов. Пациент должен быть выписан не в назначенный день, а при полной реабилитации. Нельзя допустить, что бы койко-день стал мерой оценки эффективности лечения и тем не менее длительность стационарного лечения остается одним из критериев эффективности Fast Track. В оцененной группе больных длительность койко-дня была достоверно ниже в группе Fast Track 4,9(3-5) дней, в группе стандартного ведения 7.08(5-26) дней, различия были достоверны $p=0,001$ (рис. 6.10). Ни одному пациенту представленных групп не потребовалась повторная госпитализация в 30 дневный срок наблюдения.

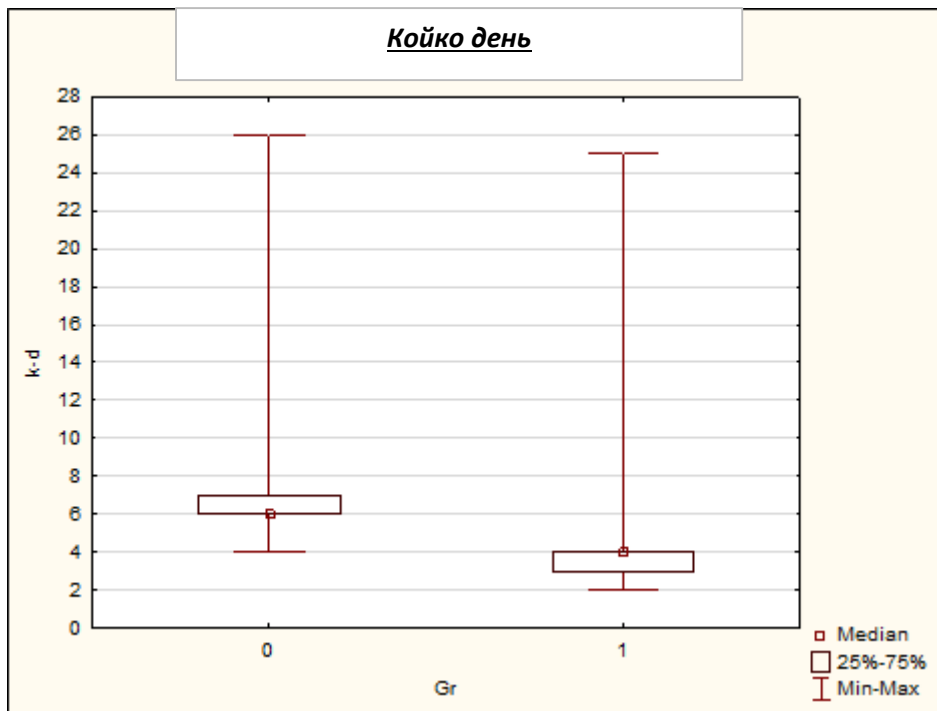


Рисунок 6.10 Длительность нахождения больного в стационаре в группе стандартного периоперационного периода – 0 и Fast Track - 1

Длительность пребывания больных в стационаре не зависела от степени риска развития осложнений, от группы анестезиологического риска ASA, стадии опухоли и индекса массы тела, это еще раз подчеркивает важность применения всех элементов Fast Track для всех категорий пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота обнаружения клинически локализованного почечно-клеточного рака значительно увеличилась благодаря тому, что рутинная визуализация стала обычной практикой. Это стало возможным благодаря развитию методик ультразвукового исследования, а также КТ и МРТ. Сегодня более 50% всех РП выявляются случайно при визуализации поперечного сечения, которое проводилось для других целей [246].

В 70-х годах прошлого столетия стандартное ультразвуковое исследование в серой шкале произвело революцию в первичной диагностике почечно-клеточного рака благодаря тому, что оно обладает высокой чувствительностью 82-83% и специфичностью 98-99% [293], экономически выгодно, легко воспроизводимо и позволяет избежать ионизирующего излучения. Одновременно УЗИ демонстрирует чувствительность и специфичность в диагностике простых кист и ангиомиолипом почек [65].

Усовершенствованные протоколы КТ и МРТ позволяют лучше диагностировать, стадировать и охарактеризовать подтипы РП. Современная 3D ангиография почек дает возможность точно визуализировать опухолевый узел в объеме органа, наглядно демонстрирует его взаимоотношения с сосудами и элементами ЧЛК, что позволяет в предоперационном периоде полностью спланировать все технические этапы его удаления [8]. Для совершенствования методов диагностики и лечения клинически локализованного РП были разработаны методы интервенционной радиологии, включая чрескожную биопсию и чрескожную ультразвуковую и КТ навигацию для абляции опухолевого узла почки. [251]. Таким образом, прогресс в диагностике и лечении клинически ЛРП во многом базируется на достижениях в развитии методов лучевой диагностики.

Активное внедрение в повседневную практику ультразвуковых методов диагностики привело к выраженному росту заболеваемости РП в основном за счет клинически локализованных заболеваний. В проведенном нами анализе

динамики распределения больных РП по стадиям в Санкт-Петербурге с 1994 по 2013 гг. отмечается убедительная миграция стадий в пользу локализованных форм как по процентному соотношению, так и в абсолютных цифрах. Мы наблюдаем не только увеличение числа ранних форм за счет роста заболеваемости, но и одновременное снижение частоты распространенных случаев заболевания. Прирост локализованных стадий РП (I/II) составил за рассматриваемый период 67,3%, а уменьшение числа распространенных заболеваний 27,6%. Этот факт требует дальнейшего совершенствования малоинвазивных органосохраняющих методов лечения в том числе аблативных, а также тактики наблюдения у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

При достоверном приросте заболеваемости РП в России и выраженном увеличении числа локализованных форм смертность этих больных сохраняет одинаковый темп прироста в течение длительного времени, демонстрируя тенденцию к снижению за последнее десятилетие. Прирост смертности больных почечно-клеточным раком в абсолютных цифрах за период 1993-2013 годы составил 19,1%, за период 2003-2013 годов 8,3%. Тенденция сохраняется и в относительных показателях смертности на 100000 населения.

Основной вклад в прирост смертности дают пациенты старше 80 лет, которые демонстрируют стойкий, высокий уровень прироста смертности больных почечно-клеточным раком как в абсолютных, так и в относительных значениях. Динамика прироста показателей смертности больных РП (С 64) старше 80 лет обоих полов в России за 1999-2013 г. (на 100 000 населения, мировой стандарт возрастного распределения) составила 96,7%. Этот факт должен быть определяющим в выборе тактики лечения этих пациентов, надо помнить, что больные старшей возрастной группы не только часто заболевают РП, но и часто умирают именно от этого заболевания и тактика наблюдения далеко не всегда оптимальна у этих пациентов. Больной, имеющий клинически ЛРП с низким или умеренным анестезиологическим риском, должен получить максимально радикальное лечение. Хорошей альтернативой

у этих больных могут стать аблятивные методы, демонстрирующие наименьшую инвазивность и достаточно высокую эффективность.

В тоже время, мировой стандарт возрастного распределения на 100 000 населения у лиц обоих полов демонстрирует высокий уровень убыли смертности в группе среднего возраста (40-49 лет), за период 1999-2013 годов он продемонстрировал снижение смертности на 25,8%, (2003-2013/ на 31,3% и 2008-2013/ на 27,3%). У этих же пациентов отмечался наиболее низкий уровень прироста заболеваемости 4,7%, что может быть обусловлено более активным выявлением образований почки в молодой когорте (20-29 лет) с приростом за анализируемый период 13,4%. При высоком значении прироста заболеваемости у молодых пациентов уровень смертности практически не меняется. Таким образом, активное раннее выявление опухолей почки в молодом возрасте приводит к снижению смертности в средней возрастной группе. Надо отметить, что в более старшей возрастной группе (60 и старше) отмечается вторая волна прироста заболеваемости и сохраняется прирост смертности с максимальными значениями после 80 лет. Возможно, в первые 40 лет жизни опухолевый процесс отражает проблемы, тянущиеся из эмбриогенеза, а в последующем мы отмечаем реализацию факторов риска развития опухолевого процесса, эффект которых накапливается с возрастом.

Несмотря на наличие в нашем арсенале высоко эффективного, не дорогого хорошо воспроизводимого и лишённого лучевой нагрузки метода ранней диагностики РП, скрининг населения по этому заболеванию признан экспертами не целесообразным. Причинами этого решения являются относительно низкая распространенность РП, возможность ложноположительных результатов и чрезмерная диагностика медленно растущих опухолей [278]. Приведенные выше данные вопреки мнению экспертов свидетельствуют в пользу того, что регулярное УЗИ брюшной полости, выполняемое при диспансеризации населения молодого возраста (начиная с 20 лет), улучшит раннюю диагностику РП, а современное органсохраняющее радикальное лечение этих больных позволит при

сохранении функции почек снизить смертность как в этой возрастной группе так и у населения среднего возраста. Учитывая вышеприведенные данные, население старшей возрастной группы также должно регулярно проходить это обследование, а при выявлении клинически ЛРП лечение должно быть максимально радикальным на сколько это возможно.

В условиях возросшего числа впервые выявленных клинически ЛРП возрастает значение объема хирургического доступа, приоритетными становятся вмешательства с наименьшей инвазивностью. Однако, применение лапароскопических и роботизированных доступов не всегда возможно в силу разных причин.

Предложенные забрюшинные доступы к почке: Пеана, Симона, Черни, Бергмана, Федорова, Израэля обеспечивают широкий доступ к органу с возможностью хорошей визуализации всех его отделов. Однако, эти доступы обладают большой травматичностью и сопровождаются выраженным длительным болевым синдромом и формированием в половине случаев миофасциальных дефектов [16],[30],[32]. Для преодоления этих осложнений в шестидесятых годах прошлого столетия И.П. Погорелко разработал межмышечные доступы позволяющие выполнять пиело- или уретеролитотомию при лечении мочекаменной болезни [62], но они не подходят для резекции почки по поводу опухоли, так как не обеспечивают хорошей мобилизации сосудов почки и не позволяют визуализировать опухоли, расположенные в полюсах.

Проведенные нами топографо-анатомические и клинические исследования привели к разработке нового оригинального хирургического переднего открытого межмышечного мини доступа для выполнения резекции почки по поводу локализованной опухоли, который позволил преодолеть недостатки ранее предложенных хирургических вмешательств. На материале препарирования кадавров и клинической апробации методом объективной оценки качества операционных доступов по А. Ю. Сазон-Ярошевичу доказаны его технические возможности не уступающие классической люмботомии.

Нами продемонстрированы статистически не отличающиеся результаты по анализируемым топографо-анатомическим критериям: угол оси операционного действия (С- градус) $54,1 \pm 3,2$ (95%ДИ= 48,0-60,5) и $59,2 \pm 3,1$ (95%ДИ = 53,4-55,8) ($p=0,26$), угол операционного действия (С- градус) $60,8 \pm 2,6$ (95%ДИ=55,9-66,1) и $61,6 \pm 2,5$ (95%ДИ=56,8-66,4) ($p=0,81$), глубина раны (мм) $79,3 \pm 2,9$ (95%ДИ=73,4-85,2) и $73,5 \pm 2,6$ (95%ДИ=68,1-79,6) ($p=0,17$).

Сравнительная оценка клинических результатов применения данных доступов также подтверждает эти выводы. Нами продемонстрирован ряд преимуществ ПОММ. Отмечено более низкое число послеоперационных миофасциальных дефектов 5,5% в сравнении с классической люмботомией - 46,3%, ($p=0,03$). Показано достоверно более частое проявление болевого синдрома в позднем послеоперационном периоде, явившееся следствием более частых миофасциальных дефектов в группе классической люмботомии. Через 1 и 3 месяца после оперативного вмешательства у пациентов с межмышечным мини-доступом и лапароскопической резекцией почки болевой синдром купировался. Однако, среди пациентов, после люмботомии, часть больных (через 1 месяц - 21 человек (51,2%), через 3 месяца - 19 (46,3%)), продолжали предъявлять жалобы на боли легкой/умеренной интенсивности. Средний балл по шкале NRS в эти сроки составил: после 1-го месяца от момента оперативного вмешательства - $2,9 \pm 0,8$; после 3-го месяца - $3,2 \pm 0,9$. У всех 19 пациентов болевой синдром был проявлением сформировавшихся миофасциальных дефектов.

Все это позволяет рекомендовать применение предложенного мини доступа в клинике, при невозможности использования лапароскопического или роботического доступа.

Развитие аблятивных методов лечения клинически ЛРП напрямую связано с прогрессом лучевых методов диагностики. Возможности КТ навигации в реальном времени превосходят результаты ультразвукового наведения при постановке зондов. Использование КТ навигации улучшает результаты лечения [8], обеспечивая хорошую визуализацию опухоли в

реальном времени, точное позиционирование зондов в ее объеме, ранний контроль за полнотой некроза и осложнениями.

Решением Европейской (EAU) и Американской (AUA) Ассоциации Урологов как криоабляция так и РЧА ЛРП уже более 15 лет назад исключены из разряда экспериментальных методов и внесены в стандарты. Они, наряду с наблюдением, могут использоваться как альтернатива хирургическому лечению клинически ЛРП, не превышающих в диаметре 4 см, у пациентов с выраженной общесоматической патологией. Это подтверждено высоким уровнем скорректированной выживаемости от 94-100% при 5-ти летнем наблюдении, и низким уровнем обычно нетяжелых осложнений (2-4%) и минимальным влиянием на выделительную функцию почек [1], [2], [3], [26], [31],[68]. Процедура может выполняться под местной инфильтрационной анестезией, что делает ее доступной и для больных с выраженной соматической патологией.

Наши данные демонстрируют худшие результаты онкологической выживаемости у аблятивных техник в сравнении с хирургическим органосохраняющим лечением, 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 89,4% и 96% соответственно ($p=0,005$). Различия по общей и скорректированной выживаемости не выявлены.

Однако для абляции характерен высокий уровень безопасности, что позволяет проводить манипуляцию под местной инфильтрационной анестезией с обязательной КТ навигацией [362]. Именно поэтому аблятивные технологии стали методом выбора у пациентов с выраженной сопутствующей патологией [361]. В наших сериях больных РЧА и криоабляции частота периоперационных осложнений не превысила 1%, и по шкале Клавьен-Диндо не превышала 1 степень.

При абляциях нарушение выделительной функции почек менее выражено по сравнению с резекцией [186]. Аблятивные методы лечения ЛРП не оказывают клинически значимого негативного влияния на СКФ в раннем и позднем послеоперационном периоде, не зависимо от степени

предоперационного нарушения функции почек. Дельта средних значений СКФ через 3 дня и месяц после криоабляции составила – 2,61 мл./мин./1,73м² и 1,1 мл./мин./1,73м², (p=0,51 и p=0,63). Важно, что у пациентов с выраженным исходным нарушением функции почек 3 стадии (СКФ ниже 60,0 мл./мин./1,73м²) РЧА не вызвала клинически значимого снижения уровня фильтрации. У всех больных этой группы СКФ не снижалась ниже 30,0 мл./мин./1,73м².

Системный иммунный ответ на интерстициальный термический некроз опухоли остается малоизученным, он может являться дополнительным терапевтическим фактором, а также триггером изменений иммунологического микроокружения опухоли, что может быть важным для усиления эффектов современной лекарственной иммунотерапии у пациентов с метастатическим распространением РП [265].

При обоих видах физического воздействия нами продемонстрирован системный иммунный ответ на интерстициальное разрушение опухоли. Зафиксирован статистически достоверный рост числа лимфоцитов периферической крови как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов. Формирование коагуляционного некроза при РЧА привело к достоверному росту Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), что в конечном итоге реализовалось в увеличении иммунорегуляторного индекса с $1,66 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ до $2,95 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$ к 30 суткам после операции (p=0,003). В случае достижения крионекроза к 30 суткам наблюдения продемонстрировано статистически значимое (p=0,028) увеличение количества CD3⁺CD19⁻ (Т-лимфоцитов) от $0,18 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ до $0,29 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, с симметричным повышением CD3⁺CD4⁺ (Т-хелперов), CD3⁺CD4⁺HLA-DR⁺ (активированных Т-хелперов), и CD3⁺CD8⁺ (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺ (активированных цитотоксических Т-лимфоцитов), что в конечном итоге не привело к достоверному (p=0,24) увеличению иммунорегуляторного индекса

($2,4 \pm 0,81 \times 10^9/\text{л}$ - $2,1 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$). Это свидетельствует о более выраженной активации цитотоксических лимфоцитов по сравнению с ответом на РЧА.

Более значимый рост цитотоксических Т-лимфоцитов при криоабляции может быть причиной более высокой клинической эффективности этого физического фактора. При сравнении результатов РЧА у 775 больных раком почки с результатами 600 криоабляций D.A. Kunkle и R.G. Uzzo продемонстрировали, что местные рецидивы и метастазирование встречались чаще при РЧА (12,9% и 5,2% $p=0,0001$; 2,5% и 1,0% $p=0,06$ соответственно).

Таким образом, радиочастотная и криоабляция являются безопасными малоинвазивными методами лечения рака почки стадии c/pT1aN0M0, не нарушающие выделительную функцию почек, в том числе и у пациентов с изначально сниженной СКФ. Это делает данные методы предпочтительными у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Представленное аблятивное лечение продемонстрировало возможность выступать в качестве триггера иммунного ответа.

Для проведения криоабляции мы использовали отечественную медицинскую криотерапевтическую систему (МКС), с жидким азотом в качестве хладагента с набором оригинальных многоразовых миниинвазивных криозондов, которые представлены иглой длиной до 20 см, диаметром 1,5 мм с двойным корпусом и вакуумной термоизоляцией, каналами подачи, шунтирования и возврата хладагента. Они могут использоваться как для перкутанного, так и лапароскопического доступов Система продемонстрировала свою сравнимую с зарубежными аналогами эффективность и безопасность, что делает возможным рекомендовать данную методику для рутинной практики.

Крупные метаанализы, популяционные и сравнительные исследования, которые анализировали результаты РНЭ и резекции почки для разных стадий рака этого органа (cT1-2N0M0/pT1-3aN0M0) демонстрируют либо отсутствие различий в онкологических результатах радикального и органосохраняющего лечения, либо преимущество общей выживаемости больных с

органосохраняющим лечением за счет лучшей функции почек [85],[116]. При анализе 12 исследований сравнивающих методы хирургического лечения, объединяющих 14 152 больных РП с категорией рТ3а, различия по общей (HR=0.92, 95%CI: 0.26-3.30, P=0.89), безрецидивной (HR=1.26, 95%CI: 0.70-2.29, P=0.44) и скорректированной (HR=1.01, 95%CI: 0.64-1.58, P=0.98) выживаемости были статистически не достоверны, не смотря на то, что частота позитивного хирургического края была достоверно выше у больных с резекцией почки (RR=2.42; 95%CI: 1.25-4.68; P=0.009). Суммарная функция почек была выше при резекции, как по значениям СКФ (WMD=12.48мл/мин; 95%CI: 10.28 до 14.67; P <0.00001) так и по уровню креатинина (WMD=-0.31мг/дл; 95%CI: -0.40 до -0.21; P <0.00001) [127].

Интересна разнонаправленная интерпретация схожих результатов исследований. Большинство авторов интерпретируют отсутствие различий в общей выживаемости больных клинически ЛРП после резекции и РНЭ как факт в пользу органосохраняющего хирургического лечения, но ряд исследователей говорит о том, что молодые и здоровых пациенты могут иметь достаточно большой почечный резерв в течение всей жизни, и сохранение лишних нефронов путем резекции почки может быть ненужным. Так при анализе результатов лечения 3009 больных РП (сТ1а) со средним возрастом 44 (40-47) года и средней продолжительностью наблюдения 102 (80,2-124,3) месяца умерло 12,1% больных клинически ЛРП после РНЭ и 10,5% после резекции, различия в группах статистически не достоверны (HR=0,3, 95% CI=0,63 до 1,10, p=0,196 (Wei Shen Tan, et al., 1919).

Важность этого взгляда подчеркивает высокая частота осложнений при резекции почки в сравнении РНЭ. В метаанализе 23 исследований, объединивших 30 018 больных клинически ЛРП продемонстрировано, что резекция почки ассоциировалась с более низкой частотой смертности в стационаре и меньшим числом повторных операций, но при этом была сопряжена с большей частотой периоперационных осложнений (OR: 1,40; 95% CI: 1.17-1,68; P <0,001). При резекции почки отмечалась более высокая частота

кровотечений (OR: 1,92; 95% CI: 1,28-2,87; P = 0.002) и формирования мочевых затеков (OR: 17,65; 95% CI: 5,35-58,30, P <0,001) в сравнении с РНЭ.

Полученные нами данные долгосрочного наблюдения за больными с клинически ЛРП полностью соответствуют вышеперечисленным результатам. 10-ти летняя общая выживаемость в группе лапароскопической резекции составила 85% и в группе лапароскопической РНЭ 80% при отсутствие статистически значимых различий (p=0,79), скорректированная 93% и 91% (p=0,36) и безрецидивная 90,5% и 95% (p=0,39). Таким образом, в проанализированной нами группе больных клинически ЛРП онкологические результаты различных вариантов малоинвазивного хирургического лечения не отличались.

Онкологические результаты лечения прежде всего зависят от биологии конкретного опухолевого процесса, а не от варианта хирургического лечения. Группа больных клинически ЛРП по своим предоперационным прогностическим критериям продемонстрировала однородность, не смотря на широкий диапазон размеров опухолевого узла. В пределах морфологически локализованных форм опухоли различий в выживаемости больных клинически ЛРП в зависимости от категории с/pT1-2 не отмечено. При размерах опухолевого узла 6,9 см. категория будет составлять T1в, а при 7,1 см. T2, но прогностически эти опухоли отличаться не будут. Рестадирирование из клинической в морфологическую стадию также происходит в этом диапазоне пороговых значений и вряд ли влечет за собой изменение онкологического прогноза. И только агрессивный рост опухоли, реализующийся в наличии инвазии за капсулу pT3а и поражения л/у, оказывал значимое влияние на выживаемость. Однако, частота морфологического подтверждения агрессивности опухоли при клинически локализованном процессе в представленной группе больных была не высокой как для pT3а при нефрэктомии 8 (3,3%) и резекции 20 (3,9%), так и для pN1 - 0,8% и 1,2% соответственно.

Больные РП с изолированным поражением регионарных л/у имеют негативный прогноз с вероятностью 5-ти летней общей выживаемости не более 30% [140],[145]. Выполнение регионарной лимфаденэктомии при хирургическом вмешательстве на почке не улучшает онкологические результаты лечения этих больных, но остается важным фактором прогноза и стадирования этого заболевания [109]. Все исследования, посвященные данной теме, оценивали результаты нефрэктомии и не касались органосохраняющего хирургического лечения больных РП. Нами проспективно была набрана группа пациентов с размерами опухоли более 6 см. и/или клинически увеличенными регионарными л/у (cN1). Вероятность морфологически подтвержденного синхронного метастатического поражения л/у (pN1) у этих больных составила 18,8% и во всех случаях соответствовало наличию предоперационных изменений (cN1). Метастатическое поражение увеличенных л/у, визуализируемых методом КТ до операции, было подтверждено морфологически в 40%. Ни у одного больного с клинически не измененными л/у (cN0), метастатического поражения не выявлено. Регионарная лимфаденэктомия при резекции почки в анализированной группе не оказала влияния на 5-ти летнюю выживаемость больных РП размерами более 6 см. и/или при наличии клинически увеличенных регионарных л/у (cN1), ($p>0,05$).

Прогностическая роль ПХК у больных с клинически локализованным опухолевым процессом противоречива [127]. В нашем анализе у больных после РНЭ ПХК выявлен у 0,8% больных с клинически ЛРП, в материале резекции в 3,3% ($n=17$), данные случаи распределились по категориям следующим образом: cT1a – 7 (2,3%), а pT1a – 6 (1,8%); cT1b – 6 (3%), pT1b – 7 (5%); cT2 – 4 (23,5%) pT2 -1 (6,6%) и pT3a – 3(15%). 10-ти летняя безрецидивная выживаемость больных клинически ЛРП без определяемой опухоли по линии резекции составила 95%, а при наличии таковой 71% ($p=0,012$). Однако, это не повлияло на уровень общей и скорректированной выживаемости при наличии ПХК. 10-ти летняя общая выживаемость больных

без ПХК составила 94%, а при его наличии - 79%, различия в группах были статистически недостоверны $p=0,14$. Не смотря на выраженное расхождение кривых общей выживаемости в пользу пациентов без позитивного хирургического края, при статистическом сравнении Log-Rank Test не подтвердил достоверных различий, что вероятно обусловлено низким числом рецидивов 4% в анализируемой группе и не симметричным распределением других не онкологических причин смерти. 10-ти летняя скорректированная выживаемость составила 95.7% и 90% соответственно, $p=0,46$.

При широком диапазоне размеров клинически ЛРП от 0,5 см до более 7 см. в предоперационном периоде убедительные онкологические факторы прогноза отсутствуют. Выбор между органосохраняющим лечением и радикальной операцией остается трудным и чаще основывается на технической выполнимости резекции почки, риске развития осложнений, состоянии выделительной функции почек и соматического статуса больного, а не от достоверных онкологических критериев.

В анализируемой нами группе больных клинически ЛРП у 246 пациентов лапароскопическая резекция почки выполнена в условиях тепловой ишемии, а без ишемии у 313. Основной проблемой безишемической резекции почки является большой объем кровопотери, требующий переливания компонентов крови. В нашей серии лапароскопических операций средний объем кровопотери в группе безишемической резекции почки также был выше 482 (150-1000) мл., чем при резекции почки с ишемией 240 (100-1000) мл. ($p=0,042$). Число тяжелых (III и IV степень) кровопотерь было достоверно выше ($p=0,021$) в группе резекции без ишемии, составив 14(14%) и 8(8,3%) в группе стандартного ведения. Отмечена корреляция объема кровопотери с высоким риском по R.E.N.A.L. Управляемая медикаментозная гипотензия при безишемической резекции достоверно уменьшала объем кровопотери. В условиях нормотонии он составил 590 (от 50 до 1500) мл., а гипотонии 385 (от 50 до 1000) мл., ($p= 0,0021$). Учитывая эти обстоятельства, лапароскопическая

резекция почки без ишемии должна выполняться в условиях управляемой медикаментозной гипотонии, только опытным хирургом при наличии современного арсенала оборудования и инструментария, и не являться самоцелью при выборе техники органосохраняющей операции

Достижение окончательного стойкого гемостаза и герметизация ЧЛК зоны резекции является важным финальным этапом резекции почки [57]. Хирургический шов паренхимы остается наиболее эффективным методом достижения этих целей. Однако его выполнение лапароскопическим доступом особенно при безишемической резекции является технически трудновыполнимой манипуляцией. В связи с чем, применяются грубые превентивные швы на всю толщину паренхимы в зоне резекции, накладываемые вслепую по отношению к сегментарным сосудам почки, что является причиной ряда существенных недостатков. За счет не контролируемого объема компрессии, а также пережатия сегментарных сосудов (как артериальных, так и венозных) может развиваться зона вторичной ишемии с последующим формированием некроза, что является дополнительной причиной потери функционирующей паренхимы. Прорезывание ткани почки или ослабевание швов в послеоперационном периоде может являться причиной отсроченных кровотечений и формирования мочевого затека. В связи с этим предлагались способы хирургической обработки зоны резекции с отказом от шва, в пользу физических методов достижения гемостаза, в частности при помощи микроволновой или радиочастотной абляции, биполярной коагуляции и селективной артериальной эмболизации. Однако, простота их применения при любом типе хирургического доступа и значимое снижение объема кровопотери не позволили внедрить эти методики в повседневную практику. Предлагаемые методы приводят к формированию дополнительной зоны коагуляционного некроза и потере функционирующей паренхимы, а также к формированию мочевого свища более чем у 10% больных [3],[59],[63],[67],[75].

С целью преодоления вышеперечисленных недостатков нами предложен способ достижения окончательного гемостаза и герметизации зоны лапароскопической безишемической резекции почки, путем сочетания биполярной коагуляции в режиме 90 Вт-эффект 7-8, в сочетании с применением фибринового клея SURGIFLO и PERCLOT. Клеевые композиции дополняют достигнутый электрогемостаз, а также обеспечивают герметизацию области резецированной ткани почки. В представленном анализе продемонстрирована эффективность и безопасность применения биполярной коагуляции при хирургической обработке зоны резекции почки. Метод электрогемостаза при безишемической резекции почки, дополненный нанесением клеевой композиции, продемонстрировал надежный контроль над кровотечением. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 273 ± 32.1 мл. (50-1200). Не отмечено ни одного случая кровотечения в послеоперационном периоде. При наложении хирургического шва данный показатель составил 122.2 ± 74 (100-800) мл. По объему средней кровопотери и числу гемотрансфузий группы достоверно не различались ($p > 0,05$).

Для косвенной оценки объема поражения функционирующей паренхимы биполярной коагуляцией и хирургическим швом впервые была использована методика КТ-перфузии. Более высокие показатели скорости и объема кровотока в паренхиме зоны резекции почки получены у пациентов с электрогемостазом. Среднее значение PS через 12 мес. после операции при электрогемостазе составило 135,9мл/100г/мин, BV – 78,0мл/100г; в случаях хирургического шва PS - 67,06 мл/мин/100г, BV - 29,8мл/100г. ($p < 0,05$). При сравнении влияния метода гемостаза на СКФ достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$).

Для оценки необходимости применения фибринового клея при электрогемостазе зоны резекции без наложения гемостатического шва, ретроспективно были оценены 3 группы больных. В первой группе у 26 пациентов гемостаз и герметизация достигались путем только биполярной коагуляции у 9(34,6%) из них диагностирован мочево-й затек, во второй у 96

больных электрокоагуляция комбинировалась с фибриновым клеем несостоятельность в этом случае выявлена у 12(12,5%), а в третьей у 78 пациентов накладывался гемостатический шов, только 4(5,1%) демонстрировали формирование затека мочи, различия в группах статистически достоверны $p < 0,05$.

Таким образом, применение биполярной коагуляции для хирургической обработки зоны резекции почки с целью гемостаза и герметизации значительно уступает хирургическому шву по частоте развития мочевого затека. Применение электрогемостаза возможно только в тех случаях, когда наложение хирургического шва невозможно или связано с высоким риском возникновения зон вторичной ишемии в следствие лигирования сегментарных сосудов особенно в тех случаях, когда сохраняемый объем функционирующей паренхимы мал. Использование электрогемостаза всегда должно быть дополнено применением клеевой композиции на основе фибрина, с целью дополнительной герметизации. Хирург всегда должен стремиться наложить хирургический шов на зону резекции так как это обеспечивает наилучшую герметизацию и надежный гемостаз.

Представленные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности системы Fast Trak при резекции почки, обеспечивая быструю реабилитацию больных, что позволило в двое сократить этап стационарного лечения. Мультиmodalное профилактическое обезболивание пероральными анальгетиками, отказ от гемостатического прошивания резецированной паренхимы и миниинвазивный доступ обеспечивают лучший контроль боли в раннем послеоперационном периоде и способствуют более редкому формированию хронического болевого синдрома. Уровень боли в группе стандартного ведения был достоверно выше, чем в группе Fast Trak $4 \pm 1,4$ и $3 \pm 1,5$ ($p=0,029$). Применение элементов Fast Track снизило число послеоперационных осложнений: илеуса на 5,2%, пневмонии на 2,1%, ТЭЛА мелких ветвей на 3,2%. Отказа от рутинного дренирования в группе Fast Track позволил снизить медиану его длительности 0,2(0-23) дней по сравнению со

стандартным ведением 3,7(3-22) дней ($p=0,00001$), а время дренирования у пациентов с мочевым затеком достоверно не различалось при рутинном дренировании 17,8(14-22) дней, а при отказе от него 16,5(14-23) $p=0,092$. При этом 91% больных в группе Fast Track не нуждались в дренировании, что было важным условием быстрой реабилитации больных. Все эти факторы нашли свое подтверждение в снижении продолжительности койко дня: 4,9(3-5) дней против 7,08(5-26) дней ($p=0,001$).

Таким образом, в наших исследованиях разработаны новые подходы к повышению эффективности малоинвазивного органсохраняющего хирургического лечения больных клинически ЛРП. Они уже сегодня нашли свое широкое применение в повседневной практике, а в будущем лягут в основу дальнейших научных исследований в этой области.

Выводы:

1. Раннее выявление РП в возрастной группе 20-29 лет приводит к снижению смертности от этого заболевания в возрасте 40-49 лет. За период 1999-2013 годов смертность в средней возрастной группе снизилась на 25,8% с одновременным снижением заболеваемости на 4,7%, тогда как в молодой когорте заболеваемость выросла на 13,4%. Таким образом, УЗИ брюшной полости должно быть обязательным при диспансеризации населения, начиная с 20 летнего возраста.
2. Разработанный ОПММ не отличается от люмботомии по топографо-анатомическим критериям А. Ю. Сазон-Ярошевича и основным клиническим критериям (онкологическая выживаемость и число специфических осложнений). При этом он продемонстрировал более низкое число послеоперационных миофасциальных дефектов 5,5% в сравнении с классической люмботомией - 46,3%, ($p=0,03$).

3. РЧА клинически ЛРП продемонстрировала худшие онкологические результаты в сравнении с хирургическим лечением, 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 89,4% и 96% соответственно ($p=0,005$).
4. Аблятивные методы лечения ЛРП демонстрируют крайне низкое число интра и послеоперационных осложнений и не оказывают клинически значимого негативного влияния на СКФ в раннем и позднем послеоперационном периоде, не зависимо от степени предоперационного нарушения функции почек. Дельта средних значений СКФ через 3 дня и месяц после криоабляции составила – 2,61 мл./мин./1,73м² и 1,1 мл./мин./1,73м², ($p=0,51$ и $p=0,63$).
5. Формирование интерстициального крио- и коагуляционного некроза на температурные воздействия приводит к росту Т-лимфоцитов хелперов (CD3⁺CD4⁺) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), что подтверждает развитие системного иммунного ответа. Более выраженное при криоабляции повышение активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺HLA-DR⁺), не позволило достичь достоверного ($p=0,24$) увеличения иммунорегуляторного индекса ($2,4\pm 0,81 \times 10^9/\text{л}$ - $2,1\pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$). Это свидетельствует о том, что формирование термического интерстициального некроза является триггером специфического иммунного ответа.
6. У больных РП размерами более 6 см. и/или клинически увеличенными регионарными л/у (cN1) вероятность синхронного метастатического поражения л/у (pN1) составила 18,8%. Во всех случаях морфологическое подтверждение метастатического поражения л/у (pN1) соответствовало предоперационным изменениям (cN1). Среди пациентов с увеличенными ЛУ при КТ до операции pN1 подтверждено в 40%. Ни у одного больного с клинически не измененными л/у (cN0), метастатического поражения не выявлено.

7. Регионарная лимфаденэктомия при резекции почки не оказала влияния на 5-ти летнюю выживаемость больных РП размерами более 6 см. и/или при наличии клинически увеличенных регионарных л/у (cN1), ($p>0,05$).
8. Средний объем кровопотери в группе безишемической резекции почки был выше 482 (150-1000) мл., чем при резекции почки с ишемией 240 (100-1000) мл. ($p=0,042$). Число тяжелых (III и IV степень) кровопотерь было достоверно выше ($p=0,021$) в группе резекции без ишемии, составив 14(14%) и 8(8,3%) в группе стандартного ведения и коррелировало с группой высокого риска по RENAL. Управляемая медикаментозная гипотония снижает объем кровопотери при безишемической резекции 590 (от 50 до 1500) мл. и 385 (от 50 до 1000) мл., ($p= 0,0021$).
9. Более высокие показатели скорости и объема кровотока в паренхиме зоны резекции почки при оценке методом КТ-перфузии получены у пациентов с электрогемостазом. Среднее значение PS через 12 мес. после операции при электрогемостазе составило 135.9мл/100г/мин, BV – 78,0мл/100г; в случаях хирургического шва PS - 67,06 мл/мин/100г, BV - 29,8мл/100г. ($p<0,05$). При сравнении влияния метода гемостаза на СКФ достоверные различия отсутствовали ($p>0,05$).
10. При хирургической обработке зоны резекции почки, метод электрогемостаза, дополненный нанесением клеевой композиции, продемонстрировал надежный контроль над кровотечением. Средний объем интраоперационной кровопотери составил 273 ± 32.1 мл. (50-1200). Не отмечено ни одного случая кровотечения в послеоперационном периоде. При наложении хирургического шва данный показатель составил 122.2 ± 74 (100-800) мл. По объему средней кровопотери и числу гемотрансфузий группы достоверно не различались ($p>0,05$).
11. Хирургический шов продемонстрировал самый надежный уровень герметизации зоны резекции почки, частота мочевых затеков составила

5,1%, тогда как в группе больных с комбинацией электрогемостаза и клеевой композицией - 12,5%. Наиболее высокая частота мочевого затека выявлена в случаях изолированного электрогемостаза 34,6%. ($p < 0,05$).

12. Внедрение всех принципов Fast Trak позволило добиться: 1. снижения уровня острого болевого синдрома, уровень боли в группе стандартного ведения $4 \pm 1,4$ и Fast Trak $3 \pm 1,5$ ($p=0,029$). 2. снижение числа ранних послеоперационных осложнений: илеуса на 5,2%, пневмонии на 2,1%, ТЭЛА мелких ветвей на 3,2%. 3. снижения продолжительности койко дня: 4,9(3-5) дней против 7.08(5-26) дней ($p=0,001$). 4. отказа от рутинного дренирования.

Практические рекомендации

1. Скрининговое УЗИ брюшной полости с целью раннего выявления РП должно выполняться в программе диспансеризации населения начиная с 20 летнего возраста.
2. ОПММ для резекции почки по поводу клинически ЛРП должен использоваться у всех пациентов с противопоказаниями к наложению пневмоперитонеума. Он обеспечивает прямой доступ к сосудистой ножке и позволяет мобилизовать все сегменты почки. В послеоперационном периоде он демонстрирует достоверно более редкое образование грыж в сравнении с классическими вариантами люмботомий.
3. Аблятивные методы лечения клинически локализованного рака почки могут применяться у пациентов с размерами опухолевого узла до 4 см. и при наличии выраженной соматической патологии, которая является критическим фактором риска оперативного вмешательства. Также методом выбора абляция должна быть у больных с выраженным нарушением функции почек, при СКФ менее 60 мл./мин./1,73м², что

обусловлено менее травматичным влиянием термических методов абляции на функцию паренхимы в сравнении с хирургией.

4. Применение перкутанного доступа для абляции должно осуществляться под контролем КТ навигации, что обеспечивает более точное расположение рабочего интрадьюсера в объеме опухолевого узла, а также позволяет оценить полноту достигнутого некроза при оценке внутривенного контрастирования.
5. Выполнение регионарной лимфаденэктомии при резекции почки по поводу ее опухолевого поражения необходимо только у пациентов с клинически определяемым их увеличением при предоперационном КТ или МРТ исследовании (cN1). При клинически ЛРП (cT1-2cN0M0) вероятность морфологически подтвержденного поражения регионарных л/у pN1 стремится к нулю, а факт выполнения данного хирургического вмешательства не влияет на выживаемость этих больных, увеличивая число пери операционных осложнений.
6. Лапароскопическая безишемическая резекция почки должна выполняться в условиях управляемой медикаментозной гипотонии в центрах с хорошим техническим обеспечением и только хирургами с большим опытом резекций почки. Эти условия позволяют снизить объем кровопотери, избежать гемотрансфузий и минимизировать формирование позитивного хирургического края.
7. С целью гемостаза и герметизации зоны резекции почки необходимо использовать полноценный двухрядный хирургический шов. Применение электрогемостаза допустимо в комбинации с клеевыми композициями на основе фибрина в тех случаях, когда наложение хирургического шва технически невозможно или когда объем сохраненной паренхимы настолько мал, что дополнительная ишемизация лигатурами может быть критична для функции резецированной почки. Сам по себе малоинвазивный доступ не должен быть основанием для выбора электрогемостаза как более простого

- технического приема, всегда необходимо стремиться выполнить ушивание зоны резекции почки как бы технически это было не трудно.
8. При выборе электрогемостаза риск формирования мочевого затека в 2,5 раза выше, чем при использовании хирургического шва, поэтому послеоперационное ведение этих больных требует обязательного ультразвукового и КТ контроля с внутривенным контрастированием и отсроченным сканированием для оценки целостности ЧЛК в раннем послеоперационном периоде даже в клиниках, где используется рутинное дренирование в конце операции.
 9. В центрах, где электрогемостаз при резекции почки используется часто должны присутствовать все технические возможности для послеоперационного перкутанного дренирования сформировавшегося мочевого затека. При этом от рутинного интраоперационного дренирования можно отказаться в пользу вышеописанной в этом пункте методики.
 10. Все основные элементы Fast Trak хирургии должны быть активно используемы при всех хирургических вмешательствах в онкоурологическом отделении, это позволяет значительно ускорить послеоперационную реабилитацию пациентов, через уменьшение периоперационного стресса. Применение медикаментозной управляемой гипотонии при безишемической резекции почки должно рассматриваться как один из новых элементов программы Fast Trak хирургии у этих больных.

Перспективы разработки данной темы

При анализе данных о заболеваемости и смертности больных РП показана важность и необходимость регулярных выполнения УЗИ населения молодого возраста, что приводит к снижению смертности в средней возрастной группе. Полученные данные говорят о целесообразности проведения популяционного исследования с целью подтверждения данных.

Полученные в ходе данной работы результаты открывают перспективу для последующих научных исследований оптимизации алгоритмов ранней диагностики и мониторинга лечения локализованного рака почки.

- Разработка и совершенствование КТ навигации в реальном времени, при криоабляции почки. Оценка жизнеспособности паренхимы почки, после выполненного органосохраняющего лечения.

Метод безишемической резекции почки остается перспективным направлением, требующий дальнейшего развития ее техники, с целью снижения объема кровопотери частоты формирования мочевых затеков.

Место аблятивных технологий в лечении клинически локализованного рака почки в настоящее время строго определено и обусловлено более низкой частотой осложнений при худших онкологических результатах, в сравнении с хирургической резекцией. Однако разработка и внедрение Российского оборудования остается важной задачей. Полученные результаты исследования первой фазы криоабляции клинически локализованного рака почки с использованием жидкого азота в качестве хладагента, продемонстрировали крайне низкий уровень осложнений, что требует продолжения дальнейшего исследования, с использованием данной системы.

Применение системы Fast Trak хирургии должны быть активно используемы при всех хирургических вмешательствах в онкоурологическом отделении, это позволяет значительно ускорить послеоперационную реабилитацию пациентов, через уменьшение периоперационного стресса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

в/в - внутривенно

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВТИ- время тепловой ишемии

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ - индекс массы тела

ИРИ - иммунорегуляторный индекс

КТ - компьютерная томография

ЛРП- локализованный рак почки>

л/у - лимфатические узлы

МКС - медицинская криосистема

МРТ - магнитно-резонансная томография

НХЛ - неходжкинские лимфомы

ОАА - опухоль-ассоциированный антиген

ОПММ - открытый передний межмышечный мини доступ

ОПН - острая почечная недостаточность РП - рак почки

ПХК - позитивный хирургический край

РНЭ - радикальная нефрэктомия

РПБ - резекция почки без ишемии

РЧА - радиочастотная абляция

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

США - соединенные штаты америки

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХОЛ - хирургическое органсохраняющее лечение

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ЧЛК - чашечно-лоханочный комплекс

ASA - American Society of Anesthesiologists

BF - blood flow

BV - blood volume

ERAS - Enhanced Recovery After Surgery

IF-1 - интерферон - 1

MTT - mean transit time

NK - натуральные киллеры

PS - perfusion

TNF - фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулин И.И. Криоабляция ангиомиолипомы почки / И.И. Абдулин, Р.Р. Фатихов, Н.Г. Кешишев и соавт. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. - №4. – с.80-81.
2. Алексеев Б.Я. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции: отдаленные онкологические и функциональные результаты / Б.Я. Алексеев, А. Н. Андрианов, А.С. Калпинский и др. // Медицинский альманах – 2005. – Том 37. №2. – с.35-41.
3. Алексеев Б.Я. Лапароскопическая резекция почки с применением радиочастотной термоабляции / Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, В.А. Поляков, А.Н. Андрианов // Онкоурология – 2012. - №2. – с.21-27.
4. Аляев Ю.Г. Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний /Ю.Г. Алиев, М.Е. Чалый// Материалы 3-й Всероссийской конференции с участием стран СНГ. – М., 1999. – С.171-173.
5. Аляев Ю.Г. Резекция почки при раке / Ю.Г. Аляев, А.А. Крапивин // М.: Медицина, 2001. 224 с.
6. Аляев Ю.Г. Современные технологии в диагностике и лечении рака почки / Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, А.А. Крапивин, Н.З. Гафаров // Онкоурология. - 2005. № 2. - с.3–7.
7. Аляев Ю.Г. Инновационные методы визуализации в урологии / Ю.Г. Аляев, Н.Д. Ахвледиани, А.А. Левко // Медицинский вестник Башкортостана. - 2008. - Т.3. № 2. - с.22–27.
8. Аляев Ю.Г. Использование интраоперационной навигации при органосохраняющих хирургических вмешательствах по поводу опухоли почки / Ю.Г. Аляев, Д.Н. Фиев, Н.В. Петровский, С.Б. Хохлачев // Онкоурология. – 2012. - №3. – с.31-36.

9. Аляев Ю.Г. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, перед резекцией почки / Ю.Г. Аляев, Н.И. Сорокин, С.А. Кондрашин, и соавт. // Вестник урологии. – 2016. - №2. – с.13-28.
10. Аляев Ю.Г. Морфологические результаты органосохранных операций пациентам с образованиями почки в группах больных в возрасте до 40 лет и старше / Ю.Г. Аляев, Е.С. Сирота, Е.А. Безруков, Ю.В. Лернер // Урология. - 2018. - № 6. - с.80-84.
11. Андреева Ю.Ю. Опухоли почки морфологическая диагностика и генетика / Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк // Руководство для врачей. – Москва. 2011. – С. 66.
12. Аполихин О.И. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за десятилетний период (2002-2012) по данным официальной статистики / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Н.Г. Москалева и др. // Экспериментальная и клиническая урология - 2014. - №2ю - с.4-12.
13. Атдуев В.А. Хирургия опухолей паренхимы почки / В.А. Атдуев, В.А. Овчинников. – М.: Медицинская книга. – 2004. – С. 77-82, 87-90, 126-149,268.
14. Богданов А.Н. Неходжкинские лимфомы мочеполовой системы / А.Н. Богданов, А.Г. Максимов, Н.А. Аносов, Ю.А. Криволапов // Современная онкология №01. – 2006.
15. Брехов Е. И. Особенности диагностики и хирургической коррекции послеоперационных миофасциальных дефектов боковой стенки живота и пояснично-боковой области / Е. И. Брехов, А. В. Юрасов, Ю. П. Грибунов, И. Г. Репин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2009. - №10. – с.10-14.
16. Васин А. Б. Аппаратная коррекция хирургического люмботомного доступа и метод профилактики послеоперационных осложнений при коралловидных камнях почки: автореф. дис. канд. мед. наук /А. Б. Васин // Казань, 2002. - С. 20.

17. Волкова М.И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12. / М.И. Волкова. – 2014. – 429с.
18. Волкова М.И. Нужна ли технически сложная резекция больным опухолями почечной паренхимы с нормальной контралатеральной почкой / М.И. Волкова, В.А. Ридин, В.А. Черняев и др. // Онкология. – 2019. – Том 15. № 4. – с.39-49.
19. Воробьев А.В. Морфологическая классификация опухолей почки. Доброкачественные новообразования (особенности диагностики и лечения) / А.В. Воробьев // Практич. Онкол. – 2005. – Т.6. - №3. – С. 141-147.
20. Галлямов Э.А. Проблема совершенствования и внедрения высоких технологий эндохирургических вмешательств в клиническую практику: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.47. – МГСМУ, Москва, 2008. – 84 с.
21. Глыбочко П.В. Трехмерное моделирование опухолевого процесса в почке с последующим планированием оперативного вмешательства на ней / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, С.К. Терновой и соавт. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. - №5 (приложение). – с.38-40.
22. Глыбочко П.В. Критический анализ систем нефрометрической оценки резектабельности почечных новообразований / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Н.Д. Ахвледиани, и др. // Вестник Российского общества урологов – 2015. - №1. – с.4-5.
23. Григорьев Н.А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии: дис. ... Докт. Мед. Наук. / Н.А. Григорьев. – М., 2003. – 383 с.
24. Гулиев Б.Г. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной ишемией / Б.Г. Гулиев, Б.К. Комяков, Х.Х. Ягубов // Онкоурология - 2018. - Тм 14. № 1. - с.69-75.

25. Гусев А.А. Оценка почечных функций и оперативное лечение почечно-клеточного рака / А.А. Гусев, С.В. Евсеев, М.И. Коган // Онкоурология. – 2013. - №1. – с.17-23.
26. Говоров А.В. Криоабляция почки / А.В. Говоров, А.О. Васильев, Д.Ю. Пушкарь // Онкоурология. – 2012. - №2. – с.14-20.
27. Димитриади С.Н. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке / С.Н. Димитриади, О.И. Кит, В.Л. Медведев, и др. // Онкоурология - 2014. - Том 10. № 2. - с.16-20.
28. Дубровин В.Н. Лапароскопическая резекция почки с использованием тулиевого лазера без тепловой ишемии / В.Н. Дубровин, А.В. Егошин, А.В. Табаков и др. // Онкоурология. – 2020. – Том 16., № 2. – с.46-51.
29. Егоренков В.В. Криогенные технологии в онкологии / В.В. Егоренков // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 3. – С. 317–322.
30. Ермолов А.С. Выбор способа пластики послеоперационных грыж живота полипропиленовыми эндопротезами / А.С. Ермолов, А.К. Алексеев, А.В. Упырев и соавт. // Хирургия - 2005. - № 8. - с.16-21.
31. Жернов А.А. Криоабляция опухоли почки / А.А. Жернов, А.В. Корякин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. - №2-3. – с.109-111.
32. Житников Г.В. Миофасциальные дефекты боковой стенки живота: особенности диагностики и хирургической коррекции / Г.В. Житников // Автореферат диссертации – Москва. – 2009. – С.116.
33. Зингаренко М.Б. Резекция почки робот-ассистированным и лапароскопическим доступом: опыт одной клиники / М.Б. Зингаренко, М.А. Газарян, А.Г. Иванов, А.В. Гончаров, И.Е. Хотьков // Экспериментальная и клиническая урология - 2020. - № 5. - с.30-35.
34. Зубарев А.В. Современная ультразвуковая диагностика объемных образований почек / А.В. Зубарев, И.Ю. Насникова, В.П. Козлов и соавт. // 3й съезд Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине: Тезисы докладов. - Москва. 25-28 октября 1999 г. - с.117.

35. Кадыров З.А. Сравнительный анализ интра- и послеоперационных осложнений ретроперитонеоскопической и лапароскопической нефрэктомии при опухолях больших размеров / З.А. Кадыров, А.Ю. Одилов, Д.М. Ягудаев // Онкоурология - 2018. - Том 14. № 4. - с.22-28.
36. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // Москва 2014. – с.250.
37. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // Москва - 2015. – с.250.
38. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // Москва 2016. – с.250.
39. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // Москва 2017. –250 с.
40. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // Москва 2020. –250 с.
41. Капустин В.В. Количественная оценка васкуляризации различных гистологических типов почечно-клеточного рака при мультиспиральной компьютерной томографии / В.В. Капустин, В.И. Широкоград, М.Б. Анахасян // Онкоурология. - 2008. - № 1. - с.15–18.
42. Качмазов А.А. Биопсия опухолей почки: скорее да чем нет / А.А. Качмазов // Эксп. Клин. Урология – 2011. - №2-3 - с.100-102.
43. Лопаткин Н.А. Рак почки: нефрэктомия или резекция? / А.Н. Лопаткин, В.П. Козлов, М.А. Гришин // Урология и нефрология. – 1992. - №4. – С.3-6.
44. Лоран О.Б. Технические особенности при выполнении органсохраняющих операций по поводу рака почки / О.Б. Лоран, А.В. Серегин, Н.А.

- Шустицкий // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – с.197-201.
45. Максимов А.В. Резекция опухоли почки с суперселективной баллонной таргентной химиоэмболизацией / А.В. Максимов, А.Г. Мартов, П.А. Неустроев и др. // Онкоурология. – 2020. – Том 16. № 4. – с.49-58.
46. Мамедкасимов Н.А. Сорокин Органосохраняющие операции по поводу опухоли почки в условиях нулевой ишемии. Нужно ли нам 3D-моделирование? / Н.А. Мамедкасимов, Е.В. Шпоть, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Н.И. // Урология - 2019. - №1. - с.56-62.
47. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология / Б. П. Матвеев // Л.: Медицина, 2011. – С.226.
48. Матвеев В.Б. Органосохраняющее лечение рака почки / В. Б. Матвеев, К.М. Фигурин, М.И. Волкова // Практическая онкология. – 2005. – т.6. - №.3. – С.162-166.
49. Матвеев В.Б. Рак почки / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Русский медицинский журнал. Онкология. – 2007. – Том 15. №14. – с.1094-1099.
50. Матвеев В.Б., Матвеев Б.П., Волкова М.И. и др. / Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе // Онкоурология 2007. - Том. 2. - с.5–11.
51. Матвеев В.Б. Резекция единственной функционирующей почки при опухолях почечной паренхимы / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, С.В. Алборов, и др. // Онкоурология - 2017. - Том. 13. № 2. - с.27-35.
52. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге 1970-2006 / В.М. Мерабишвили // Санкт-Петербург – 2007. – с.423.
53. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили // Санкт-Петербург 2015. – 295 с. [55]
54. Михайличенко Д.С. ДНК-диагностика наследственного рака почки / Д.С. Михайличенко, Л.Н. Любченко, Д.В. Залетаев // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН – 2010. – Том21. №2. – с.10-18.

55. Михайличенко Д.С. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки / Д.С. Михайличенко, Б.Я. Алексеев, Г.Д. Ефремов, А.Д. Каприн // Онкоурология – 2016. – Том12. №3. – с.14-21.
56. Мосоян М.С. Робот-ассистированная и лапароскопическая резекция почки в условиях регионарной ишемии с использованием нового хирургического зажима / М.С. Мосоян, Д.Ю. Семенов, С.Х. Аль-Шукри, Д.М. Ильин // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т.8. №1. – с. 23-25.
57. Переверзев А.С. Органосохраняющая хирургия почечно-клеточного рака / А.С. Переверзев, И.М. Антонян, Д.В. Щукин, Р.В. Стецишин // Клиническая онкология. – 2012. – №6 (2). – С. 34-36.
58. Перлин Д.В. Влияние доступа на ускоренное восстановление после операции при лапароскопической радикальной нефрэктомии / Д.В. Перлин, И.Н. Дымков, Е.А. Давыдова и др. // Онкоурология. – 2020. – Том 16. № 1. - с.35-42.
59. Петров С.Б. Усовершенствованная техника достижения гемостаза при резекции почки с новообразованием / Петров С.Б., Шпиленя Е.С., Кукушкин А.В. и др. // Онкоурология - 2009. - Том. 1.- с.14–19.
60. Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России (обзор статистической информации за 1993-2013 гг.) / Г.В. Петрова., А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский. // Москва 2015. –511 с. [53]
61. Плеханов О.А. Сравнительный анализ клинических особенностей робот-ассистированной и лапароскопической резекции почки / О.А. Плеханов, П. Моно, А.Г. Мартов, и др. // Урология - 2021. №3. - с.92-97.
62. Погорелко И.П. Хирургическое вмешательство при камнях почек и мочеточников / И.П. Погорелко // Ташкент. - 1960. – 140с.
63. Попков В.М. Способы гемостаза при резекции почки / В.М. Попков, Д.Ю. Потапов, А.Н. Понукалин // Новости хирургии - 2012. - Том 20. - № 2. - с.85-95.

64. Попков В.М. Возможности математического моделирования для сравнения гемостатических швов при резекции почки / В.М. Попков, Д.Я. Патапов, А.Н. Понукалин // Новости хирургии - 2015. - Том 23. №3. - с.320-325.
65. Попов А.А. Предоперационная лучевая диагностика ангиомиолипомы почки / А.А. Попов, Н.Ф. Поляруш, С.В. Полетаева // REJR www.rejr.ru - 2012. – Том. 2. №4. – с.58-63.
66. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография / М. Прокоп, М. Галански // Москва. – 2011. – С.369.
67. Ракул С.А. Осложнения робот-ассистированных и лапароскопических резекций почек / С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев // Онкоурология. – 2021. – Том 17. № 2. - с.34-45.
68. Раснер П.И. Кривообращение почки из лапароскопического доступа: наш опыт / П.И. Раснер, А.В. Говоров, А.О. Васильев и соавт. // Р.М.Ж. – 2014. - №14. – с.1304
69. Рубцова Н.А. Нефрометрическая система R.N.A.L. в практике рентгенолога / Н.А. Рубцова, Е.В. Крянева, А.Бо Гольбиц, и др. // Онкоурология. – 2020. – Том 16. № 4. – с.17-31.
70. Русаков И.Г. Подходы к органосохраняющему лечению локализованного рака почки / И.Г. Русаков, А.А. Теплов, Б.Я. Алексеев // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 4. – С. 48-50.
71. Русаков И.Г., Теплов А.А., Смирнова С.В. и др. Органосохраняющее лечение больных раком почки I-II стадии / И.Г. Русаков, А.А. Теплов, С.В. Смирнова и др. // М.: ФГБУ «МНИОИ им.П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – 12 с.
72. Серегин А.В. А.В. Вариант оценки почечной функции после органосохраняющих операций у пациентов с почечно-клеточным раком / Серегин, Т.Р. Индароков, Н.А. Шустецкий, Серегин А.А. // Экспериментальная и клиническая урология - 2020. - № 5. - с.36-40.
73. Созон-ярошевич А. Ю. Анатомо-клинические обоснования доступов к внутренним органам / А. Ю. Созон-ярошевич // Л.: Медгиз. – 1954. – С.180.

74. Суконко О.Г. Результаты органосохраняющего лечения при почечно-клеточном раке / О.Г. Суконко, А.И. Ролевич, С.А. Красный и др. // Онкоурология. – 2007. – №1. – С.18-24.
75. Умовист М.Н., Шишкина В.В., Замятин С.С. и др. Сравнительная морфофункциональная оценка некоторых лигатурных способов гемостаза при резекции почки / Умовист М.Н., Шишкина В.В., Замятин С.С. и др. // Клиническая хирургия -1987. - № 12. - с.30–32
76. Юкина М.Ю. Болезнь фон Гиппеля—Линдау (VHL-синдром) / М.Ю. Юкина, А.Н. Тюльпаков, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич. // Проблемы Эндокринологии. 2012. - №2. – с.34-41.
77. Фигурин К.М. Рак почки / К.М. Фигурин, К. Э. Подрегульский // РМЖ. – 1998. – Т. 6. – № 10. – с.665-668.
78. Чиссов В.И. Злокачественные заболевания в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: Антиф - 2005. – с.20.
79. Шафранов В.В. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, Д.И. Цыганов и др. // Гуманитарный вестник. – 2013. – Т. 12.№9. – С. 1–19.
80. Abdo J. Immunotherapy Plus Cryotherapy: Potential Augmented Abscopal Effect for Advanced Cancers / J. Abdo, D.L. Cornell, S.K. Mittal, D.K. Agrawal // Front Oncol. – 2018. - Published online 2018. doi: 10.3389/fonc.2018.00085.
81. Ablin R.J. Elution of in vivo bound antiprostatic epithelial antibodies following multiple cryotherapy of carcinoma of prostate / R.J. Ablin, W.A. Soanes, M.J. Gonder // Urology. – 1973. – Vol.2.№3. – p.276-279.
82. Ali M.Y., Activation of dendritic cells by local ablation of hepatocellular carcinoma / M.Y. Ali, C.F. Grimm, M. Ritter, et al. // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – p.817–822.
83. Allen P.J. The effects of hepatic cryosurgery on tumor growth in the liver / P.J. Allen, M. Angelica, C. Hodyl, et al. // J. Surg. – 1998. – Vol.77. (2). – p.132-136.

84. Alvim R.G. Functional and Oncological Outcomes of Renal Surgery for Hilar Tumors: Informing the Decisions in Risk-Adapted Management / R.G. Alvim, A.L. Tin, L. Nogueira, et al. // *Urology*. - 2021. - Vol.157. - p.174-180.
85. Alvim R. A comparison of oncologic and functional outcomes in patients with pt3a renal cell carcinoma treated with partial and radical nephrectomy / R. Alvim, A. Tin, L. Nogueira, et al. // *Int Braz J Urol*. 2021 Jul-Aug;47(4):777-783.
86. Azhar R.A. Enhanced Recovery after Urological Surgery: A Contemporary Systematic Review of Outcomes, Key Elements, and Research Needs / R.A. Azhar, B. Bochner, J.Catto, et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol.70. №1. – p.176-187.
87. Baiocco J.A. What is the Optimal Management Strategy for Multifocal and Hereditary Kidney Cancer? / J.A.Baiocco, A.R. Metwalli // *J. Ren. Med.* – 2017. – Vol.1(1). – p.5-7.
88. Basse L. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection / L. Basse, D. Hjort Jakobsen, P. Billesbølle, et al. // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol.232. – p.51–57.
89. Baumert H. Reducing warm ischaemia time during laparoscopic partial nephrectomy: a prospective comparison of two renal closure techniques / H. Baumert, A. Ballaro, N. Shah et al. // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 52. – p.1164-1169.
90. Becker F. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours 7 cm. / F. Becker, F.C. Roos, M. Janssen et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 59. – p.931-937.
91. Becker A. Laparoscopic versus open partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: no impact of surgical approach on perioperative complications and long-term postoperative quality of life / A. Becker, L. Pradel, L. Kluth, et al. // *World J. Urol.* – 2015. – Vol.33(3). – p.421-426.
92. Bellomi M. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience / M. Bellomi, G. Petralia, A. Sonzogni, et al. // *Radiology* 2007; 244:486–493

93. Benhammou J. N. Identification of intragenic deletions and duplication in the FLCN gene in Birt–Hogg–Dube syndrome / J. N. Benhammou, C. D. Vocke, A. Santani et al. // *Genes Chromosomes Cancer* – 2011. – Vol.50(6). – p.466–477.
94. Bennett M.I. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research / M.I. Bennett, B.H. Smith, N. Torrance, J. Potter // *J. Pain*. – 2005. – Vol.6(3). – p.149-158.
95. Bigot P. Nephron-Sparing Surgery for Renal Tumors Measuring More Than 7 cm: Morbidity, and Functional and Oncological Outcomes / P. Bigot, J. Hetet, J. Bernhardt, et al. // *Clin. Genit.Cancer*. – 2013. (11). - DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2013.09.004>
96. Bjurin M.A. Near-infrared fluorescence imaging: emerging applications in robotic upper urinary tract surgery // *Eur. Urol*. – 2014. – Vol.65. №4. – p.793-801.
97. Blute M.L. The effect of bilaterality, pathological features and surgical outcome in nonhereditary renal cell carcinoma / M.L. Blute, N.B. Itano, J.S. Cheville, et al. // *J. Urol*. – 2003. – Vol.169(4). – p.1276–1281.
98. Boga M.S. Long-term renal function following zero ischemia partial nephrectomy / M.S. Boga, M.G. Sönmez // *Res. Rep. Urol*. - 2019. - Vol.4(11). - p.43-52.
99. Boorjian S.A. The impact of temporal presentation on clinical and pathological outcomes for patients with sporadic bilateral renal masses / S.A. Boorjian, P.L. Crispen, C.M. Lohse, et al. // *Eur. Urol*. – 2008. – Vol.54(4). - 855–863.
100. Borofsky M.S. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy / M.S. Borofsky, I.S. Gill, A.K. Hemal, et al. // *BJU Int*. – 2013. – Vol.111, №4. – p.604-610.
101. Bratslavsky G. Long-term management of bilateral, multifocal, recurrent renal carcinoma / G. Bratslavsky, W.M. Linehan // *Nat. Rev. Urol*. – 2010. – Vol.7(5). - p.267–275.

102. Bratslavsky G. Argument in favor of performing partial nephrectomy for tumors greater than 7 cm: the metastatic prescription has already been written / G. Bratslavsky // *Urol. Oncol.* – 2011. – 29(6). – P.829-832.
103. Breen D.J. Image-guided Cryoablation for Sporadic Renal Cell Carcinoma: Three- and 5-year Outcomes in 220 Patients with Biopsy-proven Renal Cell Carcinoma / D.J. Breen, A.J. King, N. Patel, et al. // *Radiology.* – 2018. – Vol.289. (2). – p.554-561.
104. Bréhier G. Renal function after partial nephrectomy following intra-arterial embolization of renal tumors / G. Bréhier, A. Bouvier, L. Besnier, et al. // *Sci. Res.* - 2020. - Vol.10(1). - p.213-221.
105. den Brok M.H. In situ tumor ablation creates an antigen source for the generation of antitumor immunity / M.H. den Brok, R.P. Suttmuller, R. van der Voort, et al. // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – p.4024–4029.
106. Bruner B. Renal nephrometry score is associated with urine leak after partial nephrectomy / B. Bruner, R.H. Breau, C.M. Lohse, et al. // *BJU Int.* – 2011. – Vol.108. – p.67–72.
107. Camp C. Short-term Outcomes and Costs Following Partial Nephrectomy in England: A Population-based Study / C. Camp, J. O'Hara, D. Hughes, J. Adshead // *Eur. Urol. Focus.* – 2017. - №8. – p.2405-4569.
108. Capitanio U. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function / U. Capitanio, C. Terrone, A. Antonelli, et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol.67. – p.683-689.
109. Capitanio U. The rationale and the role of lymph node dissection in renal cell carcinoma / U. Capitanio, B.C.Leibovich // *World. J. Urol.* - 2017. - Vol.35(4). - p.497-506.
110. Carlos A.S. Laparoscopic partial nephrectomy without clamping the renal pedicle / A.S. Carlos, I. Nunes-Silva, H.C. Zampolli, et al. // *Surg. Endosc.* - 2020. - Vol. 34. (7). - p.3027-3036.

111. Clague J. Sensitivity to NNKOAc is associated with renal cancer risk / Clague J, Shao L, Lin J. et al. // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol.30(4). – p.706–710.
112. Chen W. Comparison of radiographic and pathologic sizes of renal tumors / W. Chen, L. Wang, Q. Yang, et al. // *Int. Braz. J. Urol.* – 2013. –Vol.39(2). – p.189-194.
113. Choi S.M. A comparison of radiologic tumor volume and pathologic tumor volume in renal cell carcinoma (RCC) / S.M. Choi, D.K. Choi, T.H. Kim, et al. // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (3). – p.3-13.
114. Chow W. H. Contemporary epidemiology of renal cell cancer / W. H. Chow, S. S. Devesa // *Cancer J*. – 2008. – Vol.14(5). – p.288–301.
115. Chow W. H. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect / W.H. Chow, W. M. Linehan, S. S. Devesa // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2007;99:7569–570., author reply 570–571.
116. Chung D.Y. Comparison of oncologic outcomes between partial nephrectomy and radical nephrectomy in patients who were upstaged from cT1 renal tumor to pT3a renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis/ D.Y. Chung, D.H. Kang, J.W. // *Ther. Adv. Urol.* - 2020. Dec.25; 12:1756287220981508. doi: 10.1177/1756287220981508.
117. Colt J.S. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans / J. S. Colt, K. Schwartz, B. I. Graubard, et al. // *Epidemiology*. -2011. –Vol.22(6). – p.797–804.
118. Cranston D. A review of high intensity focused ultrasound in relation to the treatment of renal tumours and other malignancies / D. Cranston // *Ultrason Sonochem.* – 2015. – Vol.27. – p.654-658.
119. Crepel M. A population-based comparison of cancer-control rates between radical and partial nephrectomy for T1A renal cell carcinoma / Crepel M, Jeldres C, Sun M *et al.* // *Urology*. - 2010. - Vol. 767 - p.883–888.
120. Crispen P.L. Multifocal renal cell carcinoma: clinicopathologic features and outcomes for tumors ≤ 4 cm. / P.L. Crispen, C.M. Lohse, M.L. Blute. // *Adv. Urol.* – 2008. - №7. - 518-521.

121. Curry D. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: a follow up of outcomes / D. Curry, M. Yassin, A. Thwaini, et al. // *Can. J. Urol.* – 2014. – Vol.21. (1). – p.7135-7140.
122. Dagher J. Clear cell renal cell carcinoma: Validation of WHO/ISUP grading / J. Dagher, B. Delahunt, N. Rloux-Leclerc, et al. // *Histopathology.* - 2017. – Vol.18. – p.1-22.
123. Davol P.E. Long-term results of cryoablation for renal cancer and complex renal masses / P.E. Davol, B.R. Fulmer, D.B. Rukstalis // *Urology.* – 2006. – Vol.68.(sup. 1A). – p.2-6.
124. Delahunt B. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. / B. Delahunt // *Histopatology.* – 2016. – Vol.68(4). – p.475-481.
125. Delahunt B. Staging of renal cell carcinoma: current progress and potential advances / B. Delahunt, J.N. Eble, H. Samaratunga, et al. // *Pathology* - 2021. - Vol.53(1). Vol.120-128.
126. DeLellis R.A. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs / R.A. DeLellis, R.V. Lloyd, P.U.Heitz, Eng C. // IARC: Press (Lyon) - 2004.
127. Deng H. Partial nephrectomy provides equivalent oncologic outcomes and better renal function preservation than radical nephrectomy for pathological T3a renal cell carcinoma: A meta-analysis / H. Deng, Y. Fan, F. Yuan, et al. // *Int. Braz. J. Urol.* - 2021. - Vol.47(1). - p.46-60.
128. Desai M.M. Robotic partial nephrectomy with superselective versus main artery clamping: a retrospective comparison / M.M. Desai, A.L. de Castro Abreu, S. Leslle, et al. // *Eur. Urol.* – 2014. - Vol.66, №4. – p.713-719.
129. Diblasio C.J. Mini-flank supra-11th rib incision for open partial or radical nephrectomy / C.J. Diblasio, M.E. Snyder, P. Russo // *B.J.U. Int.* – 2006. – Vol.97(1). – p.149-156.
130. Dimarco D.S. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with

- patients with solitary tumors after radical nephrectomy / D.S. Dimarco, C.M. Lohse, H. Zincke, et al. // *Urology*. – 2004. – Vol.64. – p.462–467.
131. Ebbing J. Outcome of kidney function after ischaemic and zero-ischaemic laparoscopic and open nephron-sparing surgery for renal cell cancer / J. Ebbing, F. Menzel, P. Frumento, et al. // *BMC Nephrol*. - 2019. - Vol. 20. - №. 40.
132. ERAS Compliance Group. The impact of Enhanced Recovery Protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry // *Ann. Surg*. - 2015. - Vol. 261. (6). - p.1153–1159.
133. Eskandari H. Immunologic responsiveness & tumour growth of the Dunning R3327 rat prostatic adenocarcinoma following cryosurgery & orchiectomy / H. Eskandari, R.J. Ablin, R.A. Bhatti // *Indian J. Exp. Biol*. – 1982. – Vol.20.№12 – p.872-874.
134. Fergany A.F. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma 10-yr followup / A.F. Fergany, K.S. Hafez, A.C. Novick // *J. Urol*. – 2000. – Vol.163(2) – p.442-445.
135. Ferlay J. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray, et al. // *Int. J. Cancer*. – 2010. –Vol.127 (12). – p.2893–2917.
136. Ficarra V. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery / V. Ficarra, G. Novara, S. Secco, et al. // *Eur. Urol*. – 2009. – Vol.56(5). – p.786-793.
137. Fukui S, Iemura Y, Matsumura Y, Kagebayashi Y, Samma S. Laparoscopic Non-Ischemic Partial Nephrectomy Using a Microwave Tissue Coagulator: A Single-Institutional Study / S. Fukui, Y. Iemura, Y. Matsumura, et al. // *Hinyokika Kyo*. - 2017. - Vol.63(4). - p.133-138.
138. Fujimoto K. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma using a microwave tissue coagulator-postoperative recurrence and renal function / K. Fujimoto, N. Tanaka, Y. Hirao // *Hinyokika Kyo*. – 2005. – Vol. 51. (8). – p.511-515.

139. Furman S.A. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma / S.A. Furman // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1982. - Vol. 6. - p.653-655.
140. Gershman B., Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis/ B. Gershman, R.H. Thompson, S.A. Boorjian et al, // *J. Urol.* -2018. - Vol.199(5). - p.1143-1148.
141. Gill I.S. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors / I.S. Gill, L.R. Kavoussi, B.R. Lane, et al. // *J. Urol.* – 2007. Vol. 178. – P. 41–46.
142. Gill I.S. 800 Laparoscopic partial nephrectomies: a single surgeon series / I.S. Gill, K. Kamoi, M. Aron, M.M. Desai // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183. – p.34-41.
143. Gill I.S. “Zero Ischemia” Partial Nephrectomy: Novel Laparoscopic and Robotic Technique / I.S. Gill, M.S. Eisenberg, M. Aron, et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol.59. – p.128–134.
144. Gill I.S. Zero Ischemia Anatomical Partial Nephrectomy: A Novel Approach / I.S. Gill, M.B. Patil, A.L. Abreu et al. // *J. Urol.* – 2012. – Vol.187. №3. – p.807–814.
145. Golijanin B. The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013 / B. Golijanin, J. Pereira, C. Mueller-Leonhard, et al // *Urol. Oncol.* - 2019. - Vol.37(12). - p.932-940.
146. Gong E.M. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumours / E.M. Gong, M.A. Orvieto, K.C. Zorn, et al. // *J. Endourol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 953-957.
147. Gray R.E. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management / R.E. Gray, G.T. Harris // *Am Fam Physician* - 2019. - Vol. 99. (3). - p.179-184.
148. Greco M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. Greco, G. Capretti, L. Beretta, et al. // *World J. Surg.* – 2013. – Vol.38. – p.1531–1541.

149. Greco F. Ischemia Techniques in Nephron-sparing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical, Oncological, and Functional Outcomes / F. Greco, R. Autorino, V. Altieri, et al. // *Eur. Urol.* - 2019.- Vol.75(3). - p.477-491.
150. Grubb R.L. Management of von Hippel-Lindau associated kidney cancer / R.L. Grubb, P.L. Choyke, P.A. Pinto, et al. // *Nat. Clin. Pract. Urol.* – 2005. - №.2. – p.248—255.
151. Gupta A. Percutaneous Renal Ablation / A. Gupta, B. Musaddaq, C. von Stempel, S. Ilyas. // *Semin Ultrasound CT MR.* - 2020. - Vol.41(4). - p.351-356.
152. Gustafsson U.O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, W. Schwenk, et al. // *Clin. Nutr.* – 2012. –Vol.31(6). – p.783–800.
153. Gustafsson U.O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, M.Hubner, et al. // *World J. Surg.* - 2019. - Vol. 43. (3). - p.659-695.
154. Haake S.M. Renal cancer subtypes: Should we be lumping or splitting for therapeutic decision making? / S.M. Haake, W.K. Rathmell // *Cancer.* – 2017. – Vol.123(2). – P. 200-209.
155. Haddad M.M. Percutaneous Cryoablation of Solitary, Sporadic Renal Cell Carcinoma: Outcome Analysis Based on Clear-Cell versus Papillary Subtypes / M.M. Haddad, G.D. Schmit, Kurup A.N., et al. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2018. – Vol 29. (8). – p.1122-1126.
156. Haen, S.P. More than just tumor destruction: Immunomodulation by thermal ablation of cancer / S.P. Haen, P.L. Pereira, H.R. Salih et al. // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2011. – Vol. 20. № 11. – p. 1–19.
157. Hamasaki T. Laparoscopic partial nephrectomy using microwave tissue coagulator for treating small peripheral renal tumors / T. Hamasaki // *J. Nippon Med. Sch.* – 2004. – Vol. 71. (6). – p.392-397.

158. Hamza A. Reconstructive kidney surgery for organ-preserving therapy of tumors / A. Hamza, M. Gunther, W. Behrendt, et al. // G.M.S. Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW – 2015. – Nov. 16. № 4. – Doc.10. – doi:10.3205/iprs000069.
159. Hansler J., Activation and dramatically increased cytolytic activity of tumor specific T lymphocytes after radio-frequency ablation in patients with hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases / J. Hansler, T.T. Wissniowski, D. Schuppan, et al. // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – p.3716–3721.
160. Hasegawa T. Radiofrequency ablation versus cryoablation for T1b renal cell carcinoma: a multi-center study / T. Hasegawa, T. Yamanaka, H. Gohara, et al. // Jpn. J. Radiol. – 2018. – Vol.36. (9). – p.551-558.
161. Helenon O. Renal cell carcinoma containing fat: demonstration with CT / O. Helenon, Y. Chretien, F. Paraf, et al. // Radiology. – 1993. – Vol.188. – p.429-430.
162. Henson D.E. College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors. / D.E. Henson, L.P. Fielding, D.J. Grignon, et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1995. - Vol.119. - p.1109–1111.
163. Hermann M. Rate of incisional hernia after minimally invasive and open surgery for renal cell carcinoma: a nationwide population-based study / M. Hermann, O. Gustafsson, P. Sundqvist, G. Sandblom. // Scand. J. Urol. - 2021. - Vol.55(5). - p.372-376.
164. Herr H.W. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney 10-yr follow-up / H.W. Herr // J. Urol.– 1999. – Vol.161. – p.34-35.
165. Hinshaw J.L. Comparison of percutaneous and laparoscopic cryoablation for the treatment of solid renal masses / J.L. Hinshaw, A.M. Shadid, S.Y. Nakada et al. // A.J.R. – 2008. – Vol.191. – p.1159-1168.

166. Hollingsworth J.M. Rising incidence of small renal masses a need to reassess treatment effect / J.M. Hollingsworth, D.C. Miller, S. Daignault, B.K. Hollenbeck // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol.98. – p.1331-1334.
167. Howlader N. Noone A. M. Krapcho M. et al. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2013.
168. Huang W.C. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study / W. C. Huang, A. S. Levey, A. M. Serio et al. // Lancet Oncol. – 2006. – Vol.59. – p.735-740.
169. Huang W.C. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? / W.C. Huang, E.B. Elkin, A.S. Levey, et al // J. Urol. – 2009. – Vol.181. (1). – P.55-61.
170. Hung A.J. “Trifecta” in Partial Nephrectomy / A.J. Hung, J. Cai, M. Simmons, I.S. Gill // J. Urol. – 2013. – Vol.183. (1). – p.36-42.
171. Ibrahim H.N. Long-term consequences of kidney donation / H.N. Ibrahim, R. Foley, L. Tan, et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol.360. – p.459–469.
172. Jang H.A. Oncologic and Functional Outcomes after Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy in T1b Renal Cell Carcinoma: A Multicenter, Matched Case-Control Study in Korean Patients / H.A. Jang, J.W. Kim, S.S. Byun, et al. // Cancer Res. Treat. – 2016 – Vol. 48. (2). – p.812-820.
173. Jemal A. Cancer statistics 2004 / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray et al. // CA Cancer J. Clin. – 2004. – Vol.54. (1). – P. 8-29.
174. Jeong S. Estimation of renal function using kidney dynamic contrast material-enhanced CT perfusion: accuracy and feasibility / S. Jeong, S.B. Park, I.H. Chang, et al. // Abdom. Radiol. - 2021. - Vol.46(5). - p.2045-2051.
175. Jin D. Hemodynamic changes of anesthesia, pneumoperitoneum, and head-down tilt during laparoscopic surgery in elderly patients / D. Jin, H. Yu, H. Li, et al. // Ann. Transl. Med. - 2021. - Vol.9(14). - 1177-1182.

176. Joosten J.J. In vivo destruction of tumor tissue by cryoablation can induce inhibition of the secondary tumor growth: an experimental study / J.J. Joosten, G.N. Muijen, T. Wobbes, et al. // *Cryobiology*. – 2001. – Vol.41. – p.49-58.
177. Kalapara A.A. The role of open radical nephrectomy in contemporary management of renal cell carcinoma / A.A. Kalapara, M. Frydenberg // *Transl. Androl. Urol.* - 2020. Vol.9(6). - p.3123-3139.
178. Kalarakis G. CT liver perfusion in patients with hepatocellular carcinoma: can we modify acquisition protocol to reduce patient exposure? / G. Kalarakis, K. Perisinakis, E. Akoumianakis, et al. // *Eur. Radiol.* - 2021. - Vol.31(3). -p.1410-1419.
179. Kamel M. Prevalence and outcomes of peritumor fat involvement following partial nephrectomy for radiologic T1 renal cancer / M. Kamel, M. Elfaramawi, S. Jadhav, et al. // *Urol. Ann.* – 2015. – Vol.7. (4). – p.438-441.
180. Karellas M.E. Partial nephrectomy for selected renalcortical tumours of >7 cm / M.E. Karellas, M.F. OBrien, T.L. Jang et al. // *B.J.U. Int.* – 2010. – Vol.106. – p.1484-1487.
181. Katz D.L. Time trends in the incidence of renal carcinoma: analysis of Connecticut tumor Registry data, 1935–1989. / D.L. Katz, T. Zheng, T.R. Holford, J. Flannery // *International Journal of Cancer*. - 1994. - Vol. 58. (1). - p.57–63.
182. Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? / H. Kehlet. // *Can. J. Surg.* – 1991. – Vol.34. (6). – p.565-567.
183. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet. // *Br. J. Anaesth.* - 1997. Vol.78. (5). – p.606-617.
184. Kehlet H. Fast-track colorectal cancer surgery / H. Kehlet. // *Ugeskr Laeger.* – 2005. – Vol.167. (44). – p.4185-4186.
185. Kim D.K. Percutaneous cryoablation for renal cell carcinoma using ultrasound-guided targeting and computed tomography-guided ice-ball monitoring: radiation dose and short-term outcomes / D.K. Kim, J.Y. Won, S.Y. Park // *Akta Radiol.* – 2019. – Vol.60. (6). - p.798-804.

186. Kim H.J. CT-Guided Radiofrequency Ablation of T1a Renal Cell Carcinoma in Korea: Mid-Term Outcomes / H.J. Kim, B.K. Park, J.J. Park, C.K. Kim // Korean J. Radiol. - 2016. - Vol.17. (5). – p.763-770.
187. Kim H.K. Tumor-specific immunity induced by cryoablation in a murine renal cell carcinoma model / H.K. Kim, J.H. Pyun, S. Cho, et al. // Korean J. Urol. – 2014. – Vol.55.№12. – p.834-840.
188. Kim S.P. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort / S.P. Kim, A.L. Alt, C.J. Weight, et al. // J. Urol. – 2011 – Vol. 185. (6). – p.2035-2039.
189. Kim S.P. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis / S.P. Kim, R.H. Thompson, S.A. Boorjian et al. // J. Urol. – 2012. – Vol.188. (1). – p.51-57.
190. Kim S.P. Collaborative Review of Risk Benefit Trade-offs Between Partial and Radical Nephrectomy in the Management of Anatomically Complex Renal Masses / S.P. Kim, S.C. Campbell, I. Gill, et al. // Eur. Urol. – 2016. - Vol.72. – p.64-75.
191. Klatte T. Clinicopathological features and prognosis of synchronous bilateral renal cell carcinoma: an international multicentre experience / T. Klatte, H. Wunderlich, J.J. Patard, et al. // B.J.U. Int. – 2007. – Vol.100. (1). P.21-25.
192. Klatte T. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies / T. Klatte, B. Grubmüller, M. Waldert // Eur. Urol. – 2011. – Vol.60.№3. – p.435–443.
193. Koop R.P. Survival outcomes after radical and partial nephrectomy for clinical T2 renal tumours categorised by R.E.N.A.L. nephrometry score / R.P. Koop, R. Mehrazin, K.L. Palazzi et al. // B.J.U. Int. – 2014. – Vol.114.(5). – p.708-718.

194. Kutikov A. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth / A. Kutikov, R.G. Uzzo // *J. Urol.* – 2009. – Vol.182(3). – p.844-853.
195. Kutikov A. Renal mass biopsy: always, sometimes, or never? / A. Kutikov, M.C. Smaldone, R.G. Uzzo, et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol.70.(3). – p.403-406.
196. Lanchon C. Super-selective robot-assisted partial nephrectomy using near-infrared fluorescence versus early-unclamping of the renal artery: results of a prospective matched-pair analysis / C. Lanchon, V. Arnoux, G. Flard, et al. // *Int. Braz. J. Urol.* – 2018. – Vol.44. №1. – p.53-62.
197. Lane B.R. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy / B.R. Lane, D.C. Babineau, E.D. Poggio, et al. // *J. Urol.* – 2008. – Vol.180. - p.2363–2368.
198. Lane B.R. Renal functional outcomes after partial nephrectomy with extended ischemic intervals are better than after radical nephrectomy / B.R. Lane, A.F. Fergany, C.J. Weight, S.C. Campbell // *J. Urol.* – 2010. – Vol.184. – p.1286–1290.
199. Lane B.R. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function / B.R. Lane, P. Russo, R.G. Uzzo, et al. // *J. Urol.* – 2011. Vol.185. – p.421–427.
200. Lane B.R. Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease / B.R. Lane, S.C. Campbell, S. Demirjian, A.F. Fergany. // *J. Urol.* – 2013. – Vol.189. – p.1649–1655.
201. Lane B.R. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: importance of the new baseline glomerular filtration rate / B.R. Lane, S. Demirjian, I.H. Derweesh, et al. // *Eur. Urol.* – 2015. –Vol.68. – p.996–1003.
202. Lau W.K. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral

- kidney / W.K. Lau, M.L. Blute, A.L. Weaver, V.E. Torres, H. Zincke // Mayo Cl. Proc. - 2000. – Vol.75. (12). – p.1236-1242.
203. Lee S.E. Comparison of radiographic and pathologic sizes of renal / S.E. Lee, W.K. Lee, D.S. Kim, et al. // World. J. Urol. – 2010 – Vol.28(3). – p.263-267.
204. Lee H. Impact of warm ischaemia time on postoperative renal function after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a propensity score-matched study / H. Lee, B.D. Song, S.S. Byun, et al. // B.J.U. Int. – 2017. – Vol. 121. (1). - p.46-52.
205. Lee W.K. Prognostic Value of Body Mass Index According to Histologic Subtype in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Large Cohort Analysis / W.K. Lee, S.K. Hong, S. Lee, et al. // Clin. Genitourin Cancer. – 2015. – Vol.13(5). – p.461-468.
206. Lemanu D.P. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery / D.P. Lemanu, P.P. Singh, M.D.J. Stowers, A.G. Hill // Colorectal Dis. – 2014. – Vol.16. – p.338–346.
207. Leow J.J. Outcomes of Robotic versus Laparoscopic Partial Nephrectomy: an Updated Meta-Analysis of 4,919 Patients / J.J. Leow, N.H. Heah, S.L. Chang, et al. // J. Urol. – 2016. – Vol.196(5). – p.1371-1377.
208. Leslie S. Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy / S. Leslie, I.S. Gill, A.L. de Castro Abreu, et al. // Eur. Urol. – 2014. – Vol.66. – p.884-893.
209. Ljungberg B. The epidemiology of renal cell carcinoma / B. Ljungberg, S. C. Campbell, H.Y. Choi, et al. // Eur. Urol. – 2011. – Vol.60(4). – p.615–621.
210. Li M. Laparoscopic and Robotic-Assisted Partial Nephrectomy: An Overview of Hot Issues / M. Li, L. Cheng, H. Zhang, et al. // Urol. Int. - 2020. - Vol. 104. (9-10) - p.669-677.
211. Li X. A model for assuring clamping success during laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping / X. Li, Y. Huang, W. Liu, et al. // World J. Urol. – 2016. – Vol.34. №10. – p.1421-1427.

212. Liao X. Partial nephrectomy vs cryoablation for T1a renal cell carcinoma: A comparison of survival benefit stratified by tumour size / X. Liao, S. Qiu, W. Wang, et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2019. – Vol.59. – p.221-226.
213. Lim D. L. Current understanding of the molecular mechanisms of kidney cancer: a primer for urologists / D. L. Lim, R. Ko, S. E. Pautler // *CUAJ.* — 2007. — Vol. 1. — p.13—20.
214. Lipworth L. The epidemiology of renal cell carcinoma / L. Lipworth, R. E. Tarone, J. K. McLaughlin // *The Journal of Urology.* — 2006. — Vol. 176. — P. 2353—2358.
215. Long C.J. Partial nephrectomy for renal masses >7 cm technical, ontological and functional outcomes / C.J. Long, D.J. Canter, A.Kutikov et al. // *BJU Int.* – 2012. – Vol.109. – p.1450-1456.
216. Lv J. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy for elderly patients with localized renal cell carcinoma / J. Lv, R. Song, H. Cai, C. Lu // *J. BUON* - 2019.- Vol. 24. (5). - p.2147-2154.
217. Macleod L.C. Underuse and underreporting of smoking cessation for smokers with a new urologic cancer diagnosis / L.C. Macleod, Dai J.C., Holt S.K., et al. // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol.33(12). – p.504-511.
218. Maher E.R. Von Hippel—Lindau disease: a genetic study / E.R. Maher, L. Iselius, J.R. Yates, et al. // *J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 28. - p.443—447.
219. Mahnken A.H., Rohde D, Brkovic D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: Preliminary results / Mahnken A.H., Rohde D, Brkovic D, et al. // *Acta Radiol.* – 2005. – Vol. 46. - p.208 –14.
220. Marberger M. Renal preservation / M. Marberger, A. Dreikorn // *William and Wilkins, Baltimore, MD* – 1983. – 150p.
221. Marconi L. Sistematic review and metaanalysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy / L. Marconi, S. Dabestani, T.B. Lam, et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol.69. – p.660-673.
222. Margulis V. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma / V. Margulis, P.

- Tamboli, K. M. Jacobson, et al. // *B.J.U. International* – 2007. – Vol. 100. (6). – P.1235-1239.
223. Marszalek M. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients / M. Marszalek, H. Meix, M. Polajnar, et al. // *Eur. Urol.* - 2009. – Vol. 55. – P. 1171–1178.
224. Mahnken A.H. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma: Preliminary results / A.H. Mahnken, D. Rohde, D. Brkovic, et al. // *Acta Radiol.* – 2005. – Vol. 46. P: 208 –14.
225. Martorana G. Role of nephron sparing surgery in the treatment of centrally located renal tumors / G. Martorana, S. Lupo, E. Brunocilla // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2004. – Vol. 76. – P. 51-55.
226. Marberger M. Renal preservation / M. Marberger, A. Dreicom. – Baltimore: MD: William and Wilkins. – 1983.
227. Marberger M. Renal ischaemia: not a problem in laparoscopic partial nephrectomy? / M. Marberger // *B.J.U. Int.* – 2007. - Vol.99. - p.3–4.
228. Martin G.L. Comparison of total, selective, and nonarterial clamping techniques during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy / G.L. Martin, J.N. Warner, R.N. Nateras, et al. // *J. Endourol.* – 2012. – Vol.26, №2. – p.152-156.
229. Mathew A. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992. / A. Mathew, S.S. Devesa, J.F. Jr Fraumeni, W.H. Chow // *Eur. J. Cancer Prev.* - 2002.- Vol. 11. (2). - p.171–178.
230. Matsumura K. Antitumor immunologic reactivity in the relatively early period after cryosurgery: Experimental studies in the rat / K. Matsumura, K.Sakata, S. Saji, et al. // *Cryobiology.* – 1982. – Vol.19. – p.263-272.
231. Matuszewski M. Impact of radiofrequency ablation on PBMC subpopulation in patients with renal cell carcinoma / M. Matuszewski, J. Michajłowski, I. Michajłowski, et al. // *Urol. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P: 724-730.

232. McClintock T.R. Can selective arterial clamping with fluorescence imaging preserve kidney function during robotic partial nephrectomy? / McClintock T.R., Bjurin M.A., Wysock J.S., et al. // *Urology*. – 2014. – Vol.84. №2. – p.327-332.
233. McGovern F.J. Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes / F.J. McGovern, B.J. Wood, S.N. Goldberg, et al. // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. – p.599–600.
234. Meng X. Preoperative evaluation of renal artery anatomy using computed tomography angiography to guide the superselective clamping of renal arterial branches during a laparoscopic partial nephrectomy // X. Meng, Q. Mi, S. Fang, W. Zhong // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol.10. №1. – p.139-144.
235. Menko F. H. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC). Renal cancer risk, surveillance and treatment / F. H. Menko, E. R. Maher, L. S. Schmidt, et al. // *Fam. Cancer* – 2014. – Vol.13(4). - 637–644.
236. Mershon J.P. Thermal ablation of the small renal mass: a critical analysis of current literature / J.P. Mershon, M.N. Tuong, N.S. Schenkman // *Minerva Urol. Nefrol.* - 2020.- Vol.72(2). - p.123-134.
237. Miller D.C. Partial nephrectomy for small renal masses an emerging quality of care concern? / D.C. Miller, J.M. Hollingsworth, H K. Safez, S. Daignault, B.K. Hollenbeck // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175. – p.853-857, discussion 858.
238. Millet I. Can renal biopsy accurately predict histological subtype and Fuhrman grade of renal cell carcinoma? / I. Millet, F. Curros, I. Serre, et al. // *J. Urol.* – 2012. – Vol.188. (5) – p.1690-1694.
239. Mir M.C. Enhanced Recovery After Surgery protocols for radical cystectomy surgery: review of current evidence and local protocols / M.C. Mir, H. Zargar, D.M. Bolton, et al. // *ANZ. J. Surg.* – 2015. – Vol.85. №7-8. – p.514-520.
240. Mir M.C. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies / M.C. Mir, I. Derweesh, F. Porpiglia, et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – p.71-78.

241. Mir M.C. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies / M.C. Mir, I. Derweesh, F. Porpiglia, et al. // *Eur. Urol.* – 2017. - Vol.71(4). – p.606-617.
242. Mohapatra A. Trends in the Management of Small Renal Masses: A Survey of Members of the Endourological Society / A. Mohapatra, A.M. Potretzke, J. Weaver, et al. // *J. Kidney Cancer VHL.* – 2017. – Vol.4(3). – p.10-19. Morelra D.M. Clinicopathologic characteristics and survival for adult renal sarcoma: A population-based study / D.M. Morelra, B. Gershman, R.H. Thompson, et al. // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol.33(12). - 505.e15-20.
243. Mouraviev V. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours / Mouraviev V, Joniau S, Van Poppel H, et al. // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51. – p.328 –336.
244. Mullerad M. Comparison of nephron-sparing surgery in central versus peripheral renal tumors / M. Mullerad, P.S. Kastin, P.S. Adusumilli // *Urology.* – 2005. – Vol. 65. – P. 467-472.
245. Murphy A.M. Re-evaluation of the Tumour-Node-Metastasis staging of locally advanced renal cortical tumours: absolute size (T2) is more significant than renal capsular invasion (T3a) / A.M. Murphy, Gilbert S.M., Katz A.E., et al. // *B.J.U. Int.* – 2005. – Vol.95. (1). – p.27-30.
246. Musaddaq B. Renal Cell Carcinoma: The Evolving Role of Imaging in the 21st Century / B. Musaddaq, T. Musaddaq, A. Gupta, et al. // *Semin Ultrasound CT MR.* - 2020. - Vol.41.(4). - p.344-350.
247. Mouraviev V. Current status of minimally invasive ablative techniques in the treatment of small renal tumours / V. Mouraviev, S. Joniau, H. Van Poppel, et al. // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51. – p.328 –36.
248. Napoletano C. RFA strongly modulates the immune system and anti-tumor immune response in metastatic liver patients / C. Napoletano, F. Taurino, M. Biffoni, et al. // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 32. – p.481–490.

249. Nikfarjam M. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors / M. Nikfarjam, V. Muralidharan, C. Christophi // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 127. P: 208–223.
250. Ng C.K. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy /C.K. Ng, I.S. Gill, M.B. Patil, et al. // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol.61. (1). – p.67-74.
251. Nicolau C. Imaging Characterization of Renal Masses / C. Nicolau, N. Antunes, B. Paño, C. Sebastia. // *Medicina (Kaunas)*. - 2021. - Vol.57(1). - p.51.
252. Novara G. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? / G. Novara, V. Ficarra, A. Antonella, et al. // *Eur. Urol.* - 2009. - Vol.58(4). – p.588-595.
253. Novick A.C. Renal hypothermia: in vivo and ex vivo / A.C. Novick // *Urol. Clin. North Am.* – 1983. – Vol.10. - p.637–644.
254. Ong A. M. Bipolar needle electrocautery for laparoscopic partial nephrectomy without renal vascular occlusion in a porcine model / A. M. Ong, S. B. Bhayani, T. H. Hsu, P. A. Pinto // *Urology*. – 2003. – Vol. 62. (6). – p.1144-1148.
255. O'Rourke N. Laparoscopic surgery during pregnancy / N. O'Rourke, B.S. Kodali // *Curr. Opin. Anaesthesiol* - 2006. - Vol.19(3). - p.254-9.
256. Ong C.K. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain / C.K. Ong, R.A. Seymour, P. Lirk, A.F. Merry // *Anesth. Analg.* – 2010. - Vol.110. (4). – p.1170-117.
257. Ouriel K. Acute renal artery occlusion: when is revascularization justified? / K. Ouriel, C.H. Andrus, J.J. Ricotta, et al. // *J. Vasc. Surg.* – 1987. – Vol.5. (2). – p.348–355.
258. Padala S.A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma / S.A. Padala, A. Barsouk, K.C. Thandra, et al. // *World J Oncol*. 2020 Jun;11(3):79-87.

259. Park S.Y. Thermal ablation in renal cell carcinoma: what affects renal function? / S.Y. Park, B.K. Park, C.K. Kim. // *Int. J. Hyperthermia*. - 2012. - Vol.28(8). - p.729-734.
260. Pavan N. Outcomes of Laparoscopic and Robotic Partial Nephrectomy for Large (>4 Cm) Kidney Tumors: Systematic Review and Meta-Analysis / N. Pavan, I.H. Derweesh, C.M. Mir, et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol.24. (8). – p.2420-2428.
261. Pfaffenroth E. C. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy / E. C. Pfaffenroth, W. M. Linehan // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2008. – Vol.8(6). – p.779–790.
262. Pierorazio P.M. Robotic-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes and evaluation of learning curve / P.M. Pierorazio, H.D. Patel, T. Feng, et al. // *Urology*. – 2011. – Vol.78(4). – p.813-819.
263. Pierorazio P.M. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta- analysis / P.M. Pierorazio, M.H. Johnson, H.D. Patel, et al. // *J. Urol.* – 2016. – Vol.186. p.989–999.
264. Pilla L. Natural killer and NK-Like T-cell activation in colorectal carcinoma patients treated with autologous tumor-derived heat shock protein 96 / L. Pilla, P. Squarcina, J. Coppa, et al. // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – p.3942–3949.
265. Playfair J.H. Immunity to tumours. In: J.H. Playfair, B.M. Chain. editors. *Immunology at a glance*. 8th ed. Malden: Blackwell. - 2005. -p.70–71.
266. Ploussard G. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel—Lindau disease / G. Ploussard, S. Droupy, S. Ferlicot, et al. // *Urology*. – 2007. – Vol.70(3). – p.435—439.
267. Potretzke A.M. Laparoscopic partial nephrectomy: rest in peace / A.M. Potretzke, S.B. Bhayani // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol.67(5). – p.902-903.
268. Potretzke A.M. Urinary fistula after robot-assisted partial nephrectomy: a multicentre analysis of 1 791 patients / A.M. Potretzke, B.A. Knight, H. Zargar, et al. // *BJU Int.* – 2016. – Vol.117. – p.131–137.

269. Porpiglia F. Long-term functional avaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors / F. Porpiglia, C. Fiori, R. Bertolo et al. // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol.62. – p.130-135.
270. Porter M.P. Trends in renal cancer surgery and patient provider characteristics associated with partial nephew to your in the United States. / M.P. Porter, D.W. Lin // *Urol. Oncol.* - 2007 – Vol.25. – p.298-302.
271. Rai R. Study of apoptosis and heat shock protein (HSP) expression in hepatocytes following radiofrequency ablation (RFA) / R. Rai, C. Richardson, P. Flecknell, et al. // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 129. – p.147–151.
272. de Reijke T.M. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cancer / T.M. de Reijke, J. Bellmunt, H. Van Poppel, et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45. – p.765–773.
273. Reis L.O. Partial laparoscopic nephrectomy: what really matters? / L.O. Reis, C.T. Andrade // *Braz. J. Urol.* - 2021. - Vol. 47. (1). - p.61-63.
274. Richard P.O. Renal tumor biopsy for smoll renal masses: a single-center 13 year experiens / Richard P.O., MAS. Jewett., J.R. Bhatt, et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol.68. – p.1007-1013.
275. Richard P.O. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? / P.O. Richard, L.T. Lavallee, F. Pouliot, et al. // *J.Urol.* - 2018. - Vol. 200. (4). - p.731-736.
276. Richstone L. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival / L. Richstone, D.S. Scherr, V.R. Reuter, et al. // *J. Urol.* – 2004. - Vol.171. - p.615–620.
277. Robson C.J. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. 1969 / C.J. Robson, B.M. Churchill, W. Anderson // *J. Urol.* – 2002 – Vol. 167(2 P12) – p.873-875. Discussion 876-877.

278. Rossi S.H. Quality of life outcomes in patients with localised renal cancer: a literature review / S.H. Rossi, T. Klatter, G.D. Stewart // *World J. Urol.* - 2018. - Vol. 36. (12). - p.1961-1972.
279. Roy A. Immunologic and survival studies in mice immunised with cryodestroyed ascites fibrosarcoma (AFS) cells / A. Roy, S. Lahiri, P. Lahiri, et al. // *Indian J. ExpBiol.* – 1990. –Vol.28. – p.1026-1030.
280. Rubinstein M. Laparoscopic partial nephrectomy for cancer: techniques and outcomes / M. Rubinstein, J.R. Colombo, A. Finelli et al. // *Int. Braz. J. Urol.* - 2005. - Vol. 31. - p.100–104.
281. Rughetti A. Modulation of blood circulating immune cells by radiofrequency tumor ablation /A. Rughetti, H. Rahimi, P. Rossi, et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 22. – p.247–250.
282. Russo P. Open mini-flank partial nephrectomy: an essential contemporary operation / P. Russo, R. Mano // *Korean J. Urol.* – 2014. – Vol.55(9). – p.557-567.
283. Sabel M.S. Immunologic response to cryoablation of breast cancer / M.S. Sabel, M.A. Nehs, G. Su, et al. // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol.90. – p.97-104.
284. Sasaguri K. CT and MR imaging for solid renal mass characterization / K. Sasaguri, Takahashi N. // *Eur. J. Radiol.* - 2018. - Vol.99. - p.40-54.
285. Satasivam P. Trends in the use of of nephron-sparing surgery (NSS) at an Australian tertiary referral centre: an analysis of surgical decision-making using the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system / P. Satasivam, N. Rajarubendra, P.H. Chia, et al. // *B.J.U. Int.* – 2012. – Vol.109. – p.1341–1344.
286. Schmidt L. S. Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma / L. S. Schmidt, W. M. Linehan // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* – 2014. - №7. – p.253–260.
287. Schmidt L. S. Clinical features, genetics and potential therapeutic approaches or Birt–Hogg–Dube syndrome / L. S. Schmidt, W. M. Linehan // *Expert Opin. Orphan Drugs* – 2015. – Vol.3(1). – p.15–29.

288. Schueller G. Heat shock protein expression induced by percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in vivo / G. Schueller, J. Kettenbach, R. Sedivy, et al. // *Int J Oncol.* – 2004. – Vol. 24. – p.609–613.
289. Scosyrev E. Overall survival after partial versus radical nephrectomy for a small renal mass: systematic review of observational studies / E. Scosyrev, K. Wu, H.R. Levey, et al. // *Urol. Pract.* - 2014. – №1. – p.27-34.
290. Scosyrev E. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904 / E. Scosyrev, E.M. Messing, R. Sylvester, et al. // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol.65. – p.372–377.
291. Shanmugasundaram S. Preoperative embolization of renal cell carcinoma prior to partial nephrectomy: A systematic review and meta-analysis / S. Shanmugasundaram, J.A. Cieslak, A. Sare, et al. // *Clin. Imaging.* - 2021. - Vol.76. - p.205-212.
292. Shen T. Association of hypertension and obesity with renal cell carcinoma risk: a report from the Shanghai Men's and Women's Health Studies / T. Shen, X.O. Shu, Y.B. Xiang, et al. // *Cancer Causes Control.* – 2015. – Vol.26(8). – p.1173-1180.
293. Sherwood T. Renal masses and ultrasound / T. Sherwood // - 1975. - *Med. J.* - Vol.20;4 - p.682-683.
294. Schueller G. Heat shock protein expression induced by percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in vivo / G. Schueller, J. Kettenbach, R. Sedivy, et al. // *Int. J. Oncol.* – 2004. – Vol. 24. – p.609–613.
295. Shi L. PD-1 Blockade Boosts Radiofrequency Ablation–Elicited Adaptive Immune Responses against Tumor / L. Shi, L. Chen, C. Wu, et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2016. – Vol.25. (5). – p.1173-1184.
296. Siegel R. Cancer statistics, 2013. / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jamal // *CA Cancer J Clin* – 2013 – Vol. 63(1) – p.11-30.
297. Simhan J. Objective measures of renal mass anatomic complexity predict rates of major complications following partial nephrectomy / J. Simhan, M.C. Smaldone, K.J. Tsai, et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol.60. – p.724-730.

298. Simmons M. N. Kidney Tumor Location Measurement Using the C Index Method /M.N. Simmons, C. B. Ching, M.K. Samplaski, et al. // J. Urol. – 2010. – Vol.183. – p.1708-1713.
299. Simone G. Indications, techniques, outcomes, and limitations for minimally ischemic and off-clamp partial nephrectomy:a systematic review of the literature / G. Simone, I.S. Gill, A. Mottrie et al. // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68. (4). – p.632-640.
300. Smaldone M.C. Small Renal Masses Progressing to Metastases Under Active Surveillance / M.C. Smaldone, A. Kutikov, B.L. Egleston, et al. // Cancer. – 2012. - (15). – p.997-1006.
301. Smart N.J. Deviation and failure of enhanced recovery after surgery following laparoscopic colorectal surgery: early prediction model / N.J. Smart, P. White, A.S. Allison et al. // Dis. – 2012. – Vol.14. – p.727–734.
302. Srigley J.R. Current prognostic factors—renal cell carcinoma / J.R. Srigley, R.V.P. Hutter, A.B. Gelb // Cancer. - 1997. - Vol.80. - p. 994–996.
303. Steponkus P.L. Freeze induced destabilization of the plasma membrane and the effects of cold acclimation / P.L. Steponkus, D.V. Lynch // J. Bioenerg. Biomembr. – 1989. – Vol.21. – p.21-41.
304. Stone P. Surgical salvage of acute renal artery occlusion in the setting of a solitary kidney / P. Stone, A.S. Mossallati, H. Schlarb, C. Schlarb // Vasc. Endovascular Surg. – 2014. – Vol.48(3). – p.259-261.
305. Sudarshan S., Linehan W. M. Genetic basis of cancer of the kidney / S. Sudarshan, W.M. Linehan // Seminars. Oncol. — 2006. — Vol. 33. — P. 544—551.
306. Sun M. A non-cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy / M. Sun, Q.D. Trinh, M. Bianchi, at al. // Eur. Urol. - 2012. Vol. 61. (4). - p.725-31.
307. Sun M. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged 75 years with

- multiple comorbidities / M. Sun, M. Bianchi, Q.D. Trinh, et al. // *BJU Int.* - 2013. – Vol.111. – p.67–73.
308. Sun R. Imaging Tool for Predicting Renal Clear Cell Carcinoma Fuhrman Grade: Comparing R.E.N.A.L. Nephrometry Score and CT Texture Analysis / R. Sun, S. Zhao, H. Jiang et al. // *Biomed Res Int.* - 2021. - . Published online 2021 Dec 23, doi: [10.1155/2021/1821876](https://doi.org/10.1155/2021/1821876).
309. Sutherland E.L. Outcomes of ultrasound guided renal mass biopsies / E.L. Sutherland, A. Choromanska, S. Al-Katib, M. Coffey // *J. Ultrasound* - 2018. - Vol. 21. (2). - p.99-104.
310. Takagi T. Robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with chronic kidney disease: A propensity score-matched comparative analysis of surgical outcomes / T. Takagi, T. Kondo, H. Tachibana, et al. // *Int. J. Urol.* – 2017. – Vol.24(7). – p.505-510.
311. Tan H.J. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer / H.J. Tan, E.C. Norton, Z. Ye, et al. // *JAMA* – 2012. – Vol.307. - p1629–1635.
312. Tan H.J. Survival benefit of partial nephrectomy: reconciling experimental and observational data / Tan H.J. // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol.33. – p.505–516. – Vol. 181. – p.993-997.
313. Tatsutani K. Effect of thermal variables on frozen human primary prostatic adenocarcinoma cells / K. Tatsutani, M. Rubinsky, G.M. Onik, et al. // *Urology.* – 1996. – Vol.48. – p.441-447.
314. Thompson R.H. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multi-institutional study / R.H. Thompson, I. Frank, C.M. Lohse, et al. // *J. Urol.* – 2007. - Vol.177 - p.471–476.
315. Thompson R.H. Contemporary use of partial nephrectomy at a tertiary care center in the United States / R.H. Thompson, M. Kaag, A. Vickers, et al. // *J. Urol.* – 2009.- Vol. 181. - p.993-997.

316. Thompson R.H. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy / R.H. Thompson, B.R. Lane, C.M. Lohse, et al. // *Eur. Urol.* – 2010. - Vol.58. - p.340–345.
317. **Thompson R.H. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney / R.H. Thompson, B.R. Lane, C.M. Lohse, et al. // *Urology.* - 2012. – Vol.79. - p.356–360.**
318. Thompson R.H. Partial versus radical nephrectomy: the debate regarding renal function ends while the survival controversy continues / R.H. Thompson // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol.65. – p.378-379.
319. Timsit M.O. Kidney function following nephrectomy: similitude and discrepancies between kidney cancer and living donation / M.O. Timsit, K.N. Nguyen, Y. Rouach, et al. // *Urol. Oncol.* – 2012. – Vol.30. – p.482–486.
320. Touijer K. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications / K. Touijer, D. Jacqmin, L.R. Kavoussi, et al. // *Eur. Urol.* - 2010. - Vol. 57. - № 2. - p.214-222.
321. Tsivian M. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma / M.Tsivian, D. M. Moreira, J. R. Caso, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. (15). – p.2027–2031.
322. Tzortzakakis A. Visual evaluation and differentiation of renal oncocytomas from renal cell carcinomas by means of ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT / A. Tzortzakakis, O. Gustafsson, M. Karisson, et al. // *EJNMMI Res.* – 2017. – Vol.7(1). – p.29.
323. Uchida M. Percutaneous cryosurgery for renal tumours / M. Uchida, Y. Imaide, K. Sugimoto, et al. // *Br. J. Urol.* – 1995. – Vol.75. – p.132-136; discussion 136-137.
324. Van Poppel H. Treatment of localized renal cell carcinoma / H. Van Poppel, F. Becker, J.A. Cadeddu, et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol.60. – p.662-672.
325. Van Poppel H. A prospective, randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and

- radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma / H. Van Poppel, L. Da Pozzo, W. Albrecht, et al. // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol.59. – p.543–552.
326. Veltri A. Experiences in US-guided percutaneous radiofrequency ablation of 44 renal tumors in 31 patients: Analysis of predictors for complications and technical success / A.Veltri, A. Calvo, I. Tosetti, et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2006. – Vol. 29. – p.811–818.
327. Vencatramani V. Perioperative complications and postoperative outcomes of partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Does indication matter? / V. Vencatramani, S. Kumar, J. Chandrasing, et al. // *Indian J. Urol.* – 2017. – Vol.33(2). – p.140-143.
328. Vermooten, V. Indications for conservative surgery in certain renal tumors: a study based on the growth pattern of the clear-cell carcinoma / V. Vermooten // *J. Urol.* – 1950. – Vol.64. – P.200-221.
329. Vig S.V.L. Imaging for Metastatic Renal Cell Carcinoma / S.V.L. Vig, E. Zan, S. Kang // - 2020. - *Urol. Clin. North. Am.* - Vol.47(3). - p.281-291.
330. Vogel C. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review / C. Vogel, B. Ziegelmuller, B. Ljungberg at al. // *Clin. Genitourin Cancer.* - 2019. - Vol 17. (2). - p.345- 355.
331. Volleyball A. The natural history of incidentally detected small renal masses / A. Volleyball, T. Panzarella, R.A. Rendon, et al. // *Cancer* – 2004. – Vol.100. – p.738-745.
332. Volpe A. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series / A. Volpe, G. Novara, A. Antonelli, et al. // *B.J.U.I.* – 2012. – Vol.110(1). – p.76-83.
333. Volpe A. Renal Ischemia and Function After Partial Nephrectomy: A Collaborative Review of the Literature / A. Volpe, M.L. Blute, V. Ficarra, et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol.68(1). – p.61-74.
334. Volpe A. The role of active surveillance of small renal masses /A. Volpe // *Int. J. Surg.* – 2016. – Vol.36 – p.518-524.

335. Wah T.M. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumors / T.M. Wah, H.C. Irving, W. Gregory, et al. // *B.J.U. Int.* – 2014. – Vol.113. (3). – p.416-428.
336. Waitz R. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy / R. Waitz, S.B. Solomon, E.N. Petre, et al. // *Cancer Res.* – 2012. – Vol.72. – p.430–439.
337. Wang F. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies / F.Wang, Y. Xu. // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol.135(7). – p.1673-1686.
338. Wang B. Bilateral Synchronous Sporadic Renal Cell Carcinoma: Retroperitoneoscopic Strategies and Intermediate Outcomes of 60 Patients / B. Wang, H. Gong, X. Zhang, et al. // *PLoS One.* – 2016. – Vol.11. (5). - e0154578.
339. Wang Y. Robotic and open partial nephrectomy for complex renal tumors: a matched-pair comparison with a long-term follow-up / Y. Wang, J. Shao, X. Ma, et al. // *World J. Urol.* – 2017. – Vol.35(1). – p.73-80.
340. Wang Y. The C.L.A.M.P. Nephrometry score: A system for preoperative assessment of laparoscopic partialnephrectomy with Segmental Renal Artery Clamping / Y. Wang, C. Chen, C. Qin et al. // *Sci Rep.* – 2018. - Vol. 26 №8(1). - p.9717-9721.
341. Wasser E.J. Renal cell carcinoma containing abundant non-calcified fat / E.J. Wasser, P.B. Shyn, M. Riveros-Angel, et al. // *Abdom. Imaging.* – 2013. – Vol.38(3). – p.598-602.
342. Weight, C.J. Elective partial nephrectomy in patients with clinical T1b renal tumors is associated with improved overall survival / C.J. Weight, B.T. Larson, T. Gao, et al. // *Urology.* – 2010 – Vol.76(3). – P.631-637.
343. Weight C.J. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumors / C.J. Weight, G. Lieser, B.T. Larson et al. // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol.58. – p.293-298.

344. Williams M.A. Fat containing renal mass in childhood: a case report of teratoid Wilms tumor / M.A. Williams, K.P. Schropp, N.H. Norman // *J. Urol.* - 1994. - Vol.151. - p.1662–1667.
345. Wilson D.H. Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney / D.H. Wilson, B.B. Barton, W.L. Parry, L.B. Hinshaw // *Invest. Urol.* – 1971. - Vol.8. - p.507–515.
346. Wirestam R. Using contrast agents to obtain maps of regional perfusion and capillary wall permeability / R. Wirestam // *Imaging Med.* – 2012. - Vol.4(4) – p.423–442.
347. Wissniowski T.T. Activation of tumorspecific T lymphocytes by radio-frequency ablation of the VX2 hepatoma in rabbits / T.T. Wissniowski, J. Hansler, D. Neureiter, et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – p.496 –500.
348. Wunderlich H. Multifocality in renal cell carcinoma: A bilateral event? / H. Wunderlich, A. Schlichter, D. Zermann, et al. // *J. Urol. Int.* -1999. – Vol.63. (3). – p.160-163.
349. Xia L. Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies Reporting Perioperative Outcomes of Robot-Assisted Partial Nephrectomy Versus Open Partial Nephrectomy / L. Xia, X. Wang, T. Xu, T.J. Guzzo // *J. Endourol.* – 2017.- Vol. 31. (9). - p.893-909.
350. Xu Y. Three-dimensional renal CT angiography for guiding segmental renal artery clamping during laparoscopic partial nephrectomy // *Clin. Radiol.* – 2013. – Vol.68. №11. – p.609-616.
351. Yap F.Y. Quantitative Contour Analysis as an Image-based Discriminator Between Benign and Malignant Renal Tumors / F.Y. Yap, D.H. Hwang, S.Y. Cen, et al. // *Urology* - 2018. - Vol. 114. - p.121-127.
352. Yu H.C. Effect of radiofrequency ablation of the liver on cell mediated immunity in rats / H.C. Yu, J.I. Moon, Z.W. Jin, et al. // *World J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – p.739–743.
353. Qin C. Imaging and surgical predictive factors for postoperative hemorrhage after partial nephrectomy and clinical results of trans-arterial embolization / C.

- Qin, X. Zhi, F. Wang, et al. // *Medicine (Baltimore)*. - 2021. - Vol.22. - p.100-103.
354. Zabell J.R. Renal Ischemia and Functional Outcomes Following Partial Nephrectomy / J.R. Zabell, J. Wu, C. Suk-Ouichai, S.C. Campbell // *Urol. Clin. North. Am.* – 2017. – Vol.44. (2). – p.243-255.
355. Zargar H. Tripecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses: a multi-institutional study / H. Zargar, M.E. Allaf, S. Bhayani, et al. // *BJU Int.* – 2015. – Vol.116(3). – p.407-414.
356. Zerbini A. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses / A. Zerbini, M. Pilli, A. Penna, et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – p. 1139–1146.
357. Zhang C. The correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases / C. Zhang, X. Li, H. Hao, et al. // *B.J.U. Int.* – 2012. – Vol.110(11). – p.481-48
358. Zhang N. The effect of discrepancy between radiologic size and pathologic tumor size in renal cell cancer / N. Zhang, Wu. Yishuo, X. Wang, et al. // *Springerplus* – 2016. – Vol.5 (1). – p.899-1010.
359. Zhang L. Comparison of selective and main renal artery clamping in partial nephrectomy of renal cell cancer: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / L. Zhang, B. Wu, Z. Zha, et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol.97(34).
360. Zhang Z. Acute Kidney Injury after Partial Nephrectomy: Role of Parenchymal Mass Reduction and Ischemia and Impact on Subsequent Functional Recovery. Z. Zhang, J. Zhao, W. Dong, et al. / *Eur. Urol.* – 2016. – Vol.69(4). – p.745-752.
361. Zhou W. Thermal Ablation of Renal Cell Carcinoma in Patients With Morbid Obesity: Assessment of Technique, Safety, and Oncologic Outcomes / W. Zhou,

- S.E. Herwald, R.N. Uppot, R.S. Arellano // *A.J.R. Am. J. Roentgenol* - 2021. - Vol.216(4). - p.989-996.
362. Zhou W. Computed Tomography-Guided Microwave Ablation of Cystic Renal Cell Carcinoma: Assessment of Technique and Complications/ W. Zhou, S.E. Herwald, R.S. Arellano. // *J. Vasc. Interv. Radiol.* - 2021.- Vol.32(4). - p.544-547.
363. Zhu Y. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk / Y. Zhu, Y. Horikawa, H. Yang, et al. // *J. Urol.* – 2008. – Vol.179(6). –p.2416–2421.
364. Zhuang C.L. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / C.L. Zhuang, X.Z. Ye, X.D. Zhang, et al. // *Dis. Colon Rectum.* - 2013. – Vol.56. – p.667–678.
365. Zini, L. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality / L. Zini, P. Perrotte, U. Capitanio et al. // *Cancer.* – 2009. – Vol.115. № 7. – p.1465-1471.
366. Zitvogel L. Immunogenic tumor cell death for optimal anticancer therapy: the calreticulin exposure pathway / L. Zitvogel, O. Kepp, L. Senovilla et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. №12. – p. 3100–3104.
367. Zlotta A.R. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: Ex vivo and in vivo experience / A.R. Zlotta, T. Wildschutz, G. Raviv, et al. // *J Endourol.* – 1997. – Vol. 11. – P: 251–258.
368. Zhu C. PD-1 blockade enhances the anti-tumor immune response induced by cryoablation in a murine model of renal cell carcinoma / C. Zhu, S. Lin, J. Liang, Y. Zhu // *Cryobiology.* – 2019. – Vol. 87. - p.86-90.
369. Zondervan P.J. Available ablation energies to treat cT1 renal cell cancer: emerging technologies / P.J. Zondervan, M. Buijs, D.M. De Bruin, O.M. van Delden, K.P. Van Lienden // *World J. Urol.* - 2019. - Vol. 37. (3). - p.445-455.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Современная система классификации Tumour Node Metastasis (TNM) для рака почки. В последней 8-й редакции, вариант 2017 года, она представлена на сайте международной организации UICC – www.uicc.org/tnm, рак почки размещён на 199 странице.

T – первичная опухоль

Tx – нельзя оценить первичную опухоль

T0 – нет данных за первичную опухоль почки

T1 – опухоль 7 см. или менее, ограничена почкой

T1a – опухоль 4 см. или менее

T1b – опухоль более 4 см. и не более 7 см.

T2 – опухоль более 7 см., ограничена почкой

T2a – опухоль более 7 см. и не более 10 см.

T2b – опухоль более 10 см., ограниченная почкой

T3 опухоль распространяется в центральную вену или перинефральную клетчатку в пределах фасции Герота и без распространения на ипсилатеральный надпочечник.

T3a – опухоль распространяется в почечную вену или сегментарные ветви, инвазирует периренальную жировую клетчатку или клетчатку синуса почки.

T3b – опухоль распространяется в нижнюю полую вену до уровня диафрагмы

T3c – опухоль распространяется в нижнюю полую вену выше диафрагмы или прорастает ее стенку

T4 – опухоль прорастает фасцию Герота (включая ипсилатеральный надпочечник)

N – региональные лимфатические узлы

Nx – региональные л/у не могут быть оценены

N0 – региональные л/у без метастазов

N1 – наличие метастазов в региональных лимфатических узлах

M – отдаленные метастазы

M0 – отдаленных метастазов нет

M1 – наличие отдаленных метастазов

TNM - группы

Стадия I – T1N0M0

Стадия II – T2N0M0

Стадия III – T3N0M0; T1-3N1M0

Стадия IV – T4NлюбаяM0; TлюбаяNлюбаяM1