

**ТИЛЛЯШАЙХОВ МИРЗАГАЛЕБ НИГМАТОВИЧ
РАХИМОВ НОДИР МАХАММАТКУЛОВИЧ**

МОНОГРАФИЯ

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ЛИМФОГЕННОГО
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО
РАКА**



САМАРКАНД-2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН

САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник управления науки
и образования д.м.н., доцент



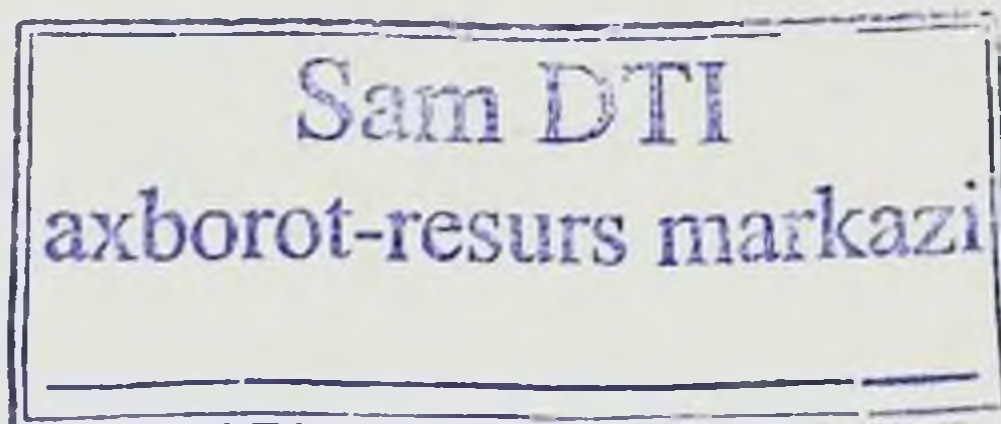
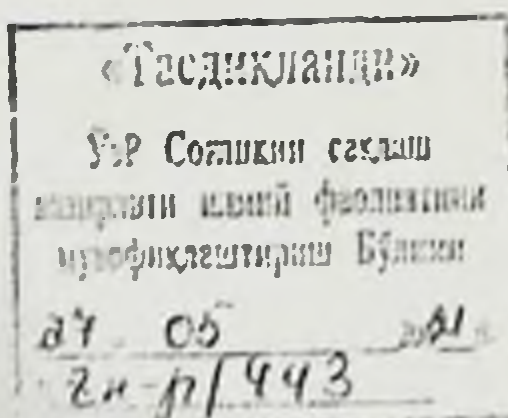
 А.Т.Махмудов

2021 г.

Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИМФОГЕННОГО
МЕТАСТАЗА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

монография



Самарқанд – 2021

УДК: 616.61-006.44-089

Тилляшайхов М. Н., Рахимов Н. М. Хирургические аспекты лимфогенного метастаза почечно-клеточного рака. Монография. –Самарканд: Издательство СамГУ, 2021.– 138 с

Предложенная монография это результат 10 летнего научно-практического опыта авторов по диагностике и лечению почечно-клеточного рака. Основу монографии легли результаты диагностики и лечения более 500 больных раком почки с 2005 по 2019 года, которым были проведены комплексные методы диагностики и лечения. В монографии подробно изложены патогенез развития метастаза в лимфатические узлы рака почки, нормальная и топографическая хирургическая анатомия регионарных лимфоузлов почек, методы хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и предложены различные объемы лимфодиссекции при разных стадиях рака почки.

Монография предназначена научным работникам в области уроонкологии, онкологам, урологам, магистрам и клиническим ординаторам соответствующего профиля.

Авторы:

- **Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович** - доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, г.Ташкент, Узбекистан, главный онколог Мин.здрава Р.Уз
- **Рахимов Нодир Махамматкулович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии Самаркандского медицинского института. г.Самарканд, Р.Уз

Рецензенты:

1. **Аллазов С.А.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Самаркандского медицинского института
2. **Захирова Н.Н** – доктор медицинских наук, руководитель отделения опухолей органов репродуктивной системы женщин» РСНПМЦОиР

Монография утверждена и рекомендована в печать на Ученом Совете Самаркандского медицинского института 25 ноября 2020 г. Протокол №4

Секретарь Ученого совета



ISBN -978-9943-7274-1-0

© Издательство СамГУ, 2021 г

© Самаркандский государственный медицинский институт, 2021

Список сокращений

АМЛ	Ангиомлиптома
АФ	Артериальная фаза
ВДП	Время до прогрессирования
ДИ	Доверительный интервал
ИГХ	Имуногистохимическое исследование
ИМТ	Иммунотерапия
КВ	Контрастное вещество
КМФ	Кортикомедуллярная фаза
КТ	Компьютерная томография
ЛД	Лимфодиссекция
ЛАЭ	Лимфаденэктомия
ЛУ	Лимфатический узел
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НФ	Нефрографическая фаза
ОВУ	Обзорная и выделительная урография
ОВ	Общая выживаемость
ОК	Опухолевые клетки
ОО	Объективный ответ
ПА	Пролиферативная активность
ПЖ	Предстательная железа
ПКР	Почечно-клеточный рак
мПКР	Метастатический почечно-клеточный рак
СЛУ	Сторожевые лимфатические узлы
УЗС	Ультразвуковое сканирование
ФГА	Фитогсмаглютинин
ЦДК	Цветовое доплеровское картирование
ЭДК	Энергетического доплеровское картирования
ЭДТА	Этилендиаминтетраацетат.
ЭФ	Экскреторную фаза
Bcl-2	Регулятор апоптоза
p53	Фактор апоптоза, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл
Ki-67	Клеточный фактор пролиферации
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Оглавление

Глава 1.	Эволюция взглядов на диагностику и лечение почечно-клеточного рака	5
1.1	Изучение патогенеза развития рака почки	7
1.2	История лечебной тактики	8
Глава 2	Этиология рака почки	11
2.1	Факторы риска	11
2.2	Патогенез развития рака почки	13
Глава 3.	Пути лимфогенного метастазирования почечно-клеточного рака	19
3.1.	Хирургическая Анатомия лимфатических коллекторов почки	20
3.2	Направление тока лимфы	22
3.3.	Патогенез лимфогенного метастазирования почечно-клеточного рака	25
Глава 4.	TNM классификация	33
Глава 5.	Современное состояние диагностики рака почки	35
5.1.	Ультразвуковая сонография лимфатических коллекторов почки	35
5.2.	Компьютерная томография лимфатических коллекторов почки	38
5.3	Магнитно-резонансная томография лимфатических коллекторов почки	42
5.4	Сравнительная оценка диагностической информативности УЗИ, КТ и МРТ регионарных лимфатических узлов почечно-клеточного рака	46
5.5.	Экономическая эффективность методов диагностики	57
5.6	Биопсия почки	60
Глава 6.	Патолого-анатомическое строение рака почки	66
Глава 7.	Клиническое течения рака почки с метастазами в лимфатические узлы	73
7.1.	Локальные симптомы	73
7.2.	Паранеопластический синдром	76
7.3.	Клиника отдаленных метастазов почечно-клеточного рака	78
7.4	Собственные клинические наблюдения	82
Глава 8.	Хирургический доступ к регионарным лимфоузлам при раке почки	88
Глава 9.	Лимфодиссекция в лечении почечно-клеточного рака	102
9.1	Собственный опыт выполнения лимфодиссекции	106
9.2.	Сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака	115
Глава 10.	Отдаленные результаты выживаемости после комбинированного лечения лимфогенного метастаза почечно-клеточного рака	126

Глава 1. Эволюция взглядов на диагностику и лечение почечно-клеточного рака

Медицинская история — раздел истории медицины и общей исторнографии, изучающий на основе анализа и обобщения опубликованных общенсторических и историко-медицинских исследований, историю становления и развития самой истории медицины. Основную цель составил анализ и обобщение результатов историко-медицинских исследований почечно-клеточного рака. При этом разработка выполнялась на более узкой методической и источниковедческой базе; источниками этих разработок являлись лишь опубликованные научные труды, позволяющие выявить основное содержание и важнейшие направления развития историко-медицинских знаний почечно-клеточного рака. Проведен систематический анализ литературы на предмет диагностики и лечения пациентов с почечно-клеточным раком в историческом аспекте. Выявлены основные тенденции развития патоморфологии, хирургической онкоурологии, в том числе эволюция как радикального, так и паллиативных направлений в лечении почечно-клеточного рака. На основании не менее 30 источников литературы удалось оценить прогресс научных исследований с позиций доказательной медицины. Настоящая глава посвящена важной части теоретической онкоурологии, то есть — истории развития диагностики и методам лечения рака почки.

Известно, что лечение рака зависит от правильной диагностики степени распространенности опухолевого процесса как в самом органе, так и в ближайших и отдаленных органах. Рак почки с самого начала своего развития имеет способность к распространению в парааортальные и паракавальные лимфатические узлы. Между тем, обычными методами диагностики выявления опухолевых изменений в лимфоузлы стала в определенной степени возможно благодаря применению МРТ и МСКТ.

В науке по определению не может быть единого мнения, иначе это не наука, а религия. Но те факты, которые сейчас известны, позволяют обосновать мнение. С ним можно не соглашаться, его можно критиковать, но нет такой критики, которая могла бы его полностью опровергнуть.

Первое описание рака почки было осуществлено в 1613 году Даниелем Зеннертом (Daniel Sennert), он писал: «при опухоли почек с кахексией и отеком тела в большинстве случаев болезнь неизлечима».

Первые сведения о существовании лимфатических сосудов появились еще в XVII ст. В 1627 г. была опубликована книга известного итальянского хирурга Гаспаро Азелли, в которой среди других анатомических данных были впервые описаны лимфатические («молочные») сосуды брыжейки

тонкой кишки у собаки. Долгое время лимфатическую систему считали пассивным переносчиком жиров и других веществ, источником клеток, обеспечивающих иммунитет, а также дренажной системой, способствующей возвращению избытка тканевой жидкости в кровь.

Самый ранний недвусмысленный случай рака почки был опубликован Мирилом (Miril) в 1810 году. Он описал случай 35-летней женщины Франсуазы Рейли, которая обратилась в Брестскую больницу 6 апреля 1809 года.

В 1826 году Г. Кёниг (König G) опубликовал первый вариант классификации опухолей почки; этот вариант был основан на данных макроскопической морфологии и предусматривал подразделение опухолей почки на четыре группы: скirrosные, стеатоматозные, фунгоидные и медуллярные.

В 1842 году Крувелчи (Cruveilhie) опубликовал в своей книге «Атлас анатомической патологии», случай рака почки - «Пациенткой была 53-летняя женщина, которая была принята в Maison Royale de Santé 9 июня 1828 года в изнуренном и истощенном состоянии», которому предшествовал проиллюстрированный Райером в своей книге «Трактат и атласе» 1837-1841 годов. После публикации серии трактатов Райера, другие авторы исследовали происхождение рака почки. Robin C (Robin CP 1855) считал, что опухоль вырастает из тубулярного эпителия почек.

Kirpfer в 1865 году, выдвинул гипотезу, что опухоли почек не вырастают из тубулярного эпителия, а от малигнизации Вольфийских протоков.

Вальдейер считал, что опухоль вырастает из эпителия собирательных трубочек, его гипотезу поддержали в своих наблюдениях Klebs в 1876 году и Lapseeaux O. в 1889 году.

В конце XIX века барьер хирургической неприкосновенности был преодолен и первая нефрэктомия по поводу опухоли почки была выполнена в Америке Эрастусом Уоллкотом в 1861 году. Первая успешная нефрэктомия была проведена Густавом Симоном, профессором кафедры хирургии в Гейдельберге. Его пациентка 46-летняя женщина Маргарета Клеб 2 августа 1896 года при анестезии хлороформом произведена обычная нефрэктомия за 40 мин, при кровопотери 50 мл. В последующем десятилетии было всего 28 опубликованных нефрэктомий; смертность составила 64%. в Европе 1876 году немецкий хирург Carl Langenbuch впервые выполнил успешную нефрэктомию при раке почки; в Англии первая нефрэктомия при злокачественных заболеваниях была выполнена Томасом Джессопом (1837-1903), Лидса в 1877 году; оба были успешными.

1.1 Изучение патогенеза развития рака почки

Изучение патогенеза рака почки было одним из самых длительных противоречий современной хирургической патологии. Дискуссия была инициирована Паулем Гравицом (Paul Grawitz), когда в 1883 году он опубликовал свои наблюдения по морфологии мелких желтых включений, расположенных субкапсулярно, которые ранее были описаны как липома. Гравиц сравнивал его с небольшими опухолями или гиперплазией коры надпочечника, при этом пришел к выводу, что они представляют собой небольшие остатки надпочечников (*struma suprarenalis aberrata*). Он предположил, что эти остатки надпочечников были источником небольших субкапсулярных опухолей коры почек, которые обычно не были злокачественными по характеру. Теория Гравица вызвала значительный интерес и была широко принята, отчасти из-за ее совпадения с теорией клеточного покоя Койнхайма.

В 1884 году Chiagi C, поддержал эту концепцию в отчете о болезни 44-летнего мужчины с большой тазовой опухолью вероятного почечного происхождения, которая рецидивировалась после хирургического удаления. П. Гравиц укрепил свою теорию в 1884 году с дальнейшими иллюстрациями и назвал опухоль «гипернефроидной опухолью». Его гипотеза происхождения опухоли сделала шаг назад в понимании генеза рака почки (считая, что опухоли почки берут начало из остатков ткани надпочечников). Он утверждал, что только альвеолярные опухоли имеют надпочечниковое происхождение, тогда как папиллярные опухоли были получены из почечной ткани.

Первый серьезный вызов Гравицу предъявил в 1893 году Studeck, он опубликовал статью, где описал почечную опухоль, в котором он идентифицировал атипичные признаки в почечных канальцах и отмечал отсутствие атипичности между этими канальцами и злокачественной опухолью надпочечника. Публикация статьи Studeck стимулировала дальнейший интерес, хотя большинство последующих докладов благоприятствовало концепции Гравица. O.Lubarsch в 1894 году поддержал теорию Гравица, и ввел в обиход термин «гипернефроидная опухоль» позже измененный Берчем-Хиршфельдом (Birch-Hirschfeld 1898.) на гипернефрому, чтобы описать эти опухоли.

В статьях опубликованных в следующие 14 лет, продолжались дебаты между учеными о патогенезе опухоли, предпочитая надпочечниковое или ненадпочечниковое происхождение этих опухолей, хотя были случаи несогласные этим идеям, например у Kelypack T.N (1898), считавшей, что опухоль исходит из почечного эпителия.

Сильную критику в адрес П. Гравица выдвинул О. Stoerk в 1908 году, который считал происхождение почечных опухолей из надпочечников недоказанным. Он прокомментировал отсутствие гистологического строения между гипернефромой и надпочечниковыми раками.

Несмотря на эти убедительные аргументы, термин гипернефрома, связанным с ним надпочечниками оттенком, сохраняется в литературе и по сей день. Ньюкомб (Newcomb G.M 1939г.) после тщательного изучения 5201 вскрытий, предложил почечное происхождение «опухолей Гравица», как это сделал Карснер, который предложил термин почечный рак.

Foot N.C и Humphreys (1951г), др. предложили добавить слово «клеточный», чтобы подчеркнуть происхождение рака из почечных канальцев.

Несмотря на эти убедительные аргументы, термин гипернефрома, связанный с надпочечником, сохраняется в литературе и по сей день.

1932 год ознаменовался тем, что J. R. Hand and A. Broders впервые в своих очерках проводят связь между гистологическим типом опухоли и специфической выживаемостью при раке, показывая, что пациенты с высокой степенью злокачественности более вероятно умирают вскоре после постановки диагноза чем те, у которых имеется низкая степень злокачественности.

В 1941 году Mac-Albright впервые описывает гиперкальциемию, как паранеопластический синдром при почечно-клеточном раке, разделяя на две категории: метастатический и неметастатический.

1.2 История лечебной тактики

В 1957 году выпущен на продажу при лечении рака почки, как компонент иммунотерапии, Талидомид. Талидомид был впервые разработан немецкой фармацевтической компанией Grunenthal под названием Штольберг вблизи Аахен. Компания получила свой патент на препарат в 1954 году, которая длилась двадцать лет.

В 1963 году Робсон (Robson C.J) и его коллеги опубликовали ряд достаточно весомых статей, где описываются основные хирургические моменты лечения рака почки. В частности обосновывается роль и место лимфодиссекции, как компонент радикальной нефрэктомии. Заложены основы хирургического лечения ПКР, используемые и сегодня.

А в 1985 году Rosenberg SA et all. обнаруживают, что иммунотерапия с интерлейкином-2 приводит к долговременной стабилизации опухоли у некоторых пациентов с метастатическим раком почки. С этого периода начинается эра иммунотерапии в лечении метастатического рака почки.

2000 год – ознаменовался тем, что комбинирование удаления почки и иммунотерапия увеличивают продолжительность жизни на 50 % у пациентов с прогрессирующим раком почки.

В 2004 году ВОЗ вводит новую классификацию почечно-клеточной карциномы на основе патологии и генетических аномалий. Сюда включается светлоклеточный рак, папиллярный рак, хромофобный рак, рак собирательных протоков Беллини, медуллярный рак, также неклассифицированный почечно-клеточный рак

С 2005 года начинается эра таргетной терапии в лечении рака почки. Первым представителем это класса стал Нексевар (Сорафениб).

Резюмируя, можно сказать, что современная онкоурология, несмотря на свой «шаманский» уровень развития по сравнению, скажем, с химией, обладает всеми чертами науки. Понятие о раке почки мелкими, но уверенными шагами плетется, эволюционируется, и имеет тенденцию к прогрессу. По мере накопления знания ученым приходится пересматривать существующие теории, взгляды и гипотезы. Новые знания о раке почки сулит более эффективную диагностику и лечение. Опубликованные аргументы могут стать серьезным доводом для пересмотра существующего единого подхода в понимании почечно-клеточного рака.

Использованная литература

1. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Тилляшайхова Р.М. Эволюция взглядов на диагностику и лечение почечно-клеточного рака// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018.- №4. – С. 51-55
2. Asellio G. De lactibus seu lacteis venis. — Milan, 1627.
3. «Aselli, Gaspare». Encyclopædia Britannica from Encyclopædia Britannica 2007 Ultimate Reference Suite. Birch-Hirschfeld FV, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nierengeschwulste. Beitr Pathol Anat Alleg Pathol 1898, 24: 343-414
4. "Cancer progress". Retrieved 7 September 2016
5. Delahunt B, Thornton A. Renal cell carcinoma. A historical perspective. J Urol Pathol 1996, 4: 31-49
6. Ewing J, 1919 Neoplastic Diseases. 1st ed., WB Saunders, Philadelphia Sennert D, 1654, Practicae Medicine. 3rd ed., D Tobias Mevii and Elevdi Gilbert JB Schumacheri, Wittenbergen
7. Ficarra V., Martignoni G . Grading systems in renal cell carcinoma. Focus on kidney cancer research 1932 p 103
8. Foot NC, Humphreys GA, Whitmore WF. Renal tumors: pathology and prognosis in 295 cases. J Urol 1951, 66: 190-200
9. Grawitz PA. Die sogenannten Lipome der Niere. Arch Path Anat Physiol 1883, 93: 39-63
10. Grawitz PA. Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe. Arch Klin Chir 1884, 30: 824-834

11. Hand J.R Carcinoma of the kidney the degree of malignancy in relation to factors bearing on prognosis. //J.Urology.-1931 p. 199-216
12. History of Thalidomide". Retrieved 6 September 2016
13. Kelynack TN. Renal Growths, 1898. Their Pathology, Diagnosis and Treatment. YJ Pentland, Edinburgh
14. König G. Praktische Abhandlungen über die Krankheiten der Niere. — Leipzig: C. Cnobloch, 1826
15. Langenbuch CJA. Nephrectomy for malignant disease [German] Berl Klin Wochenschr. 1877;14:337-40
16. Lubarsch O. Ueber die Abstammung gewisser Nierengeschwuelste von embryonal abgesprengten Nebennierenkeimen. Arch Pathol Ana Physiol Klin Med 1894, 137: 191-196
17. Newcomb WD, The pathology of tumours of the urinary tract// Proc.R.Soc.Med.-1939 p1455-1467
18. Oberling C, Rivière M, Haguenan F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the determination of their renal origin. Nature 1960. 186: 402-403
19. Palapattu, GS; Kristo. B; Rajfer, J (2002). "Paraneoplastic Syndromes in Urologic Malignancy: The Many Faces of Renal Cell Carcinoma". Rev Urol. 4: 163-70. PMC 1475999. PMID 16985675
20. Robin CP. Mémoire sur l'épithélioma du rein et sur les minces failments granuleux des tubes uriniparees expulsés avec les urines. Gaz d Hop Civ et Mil 1855, 28: 186-203
21. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101:297-301
22. Rosenberg SA, et al: Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 313:1485-1492, 1985.
23. Sennert D, 1654, Practicae Medicine. 3rd ed., D Tobias Mevii and Eledvi Gilbert JB Schumacheri, Wittenbergen
24. Stoerk O. Zur histogenese der Grawitz'sc hen Nierengeschwuelste. Beit Pathol Anat Allg Pathol 1908, 43: 393-437
25. Timothy A. Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. J J Cancer Sci Res. 2015, 1(2): 012
26. Therapies for Advanced Kidney Cancer". Retrieved 6 September 2016

Глава 2. Этиология рака почки

Этиология и патогенез рака почки окончательно не выяснены. Данные о том, что рак почки возникает на фоне пороков развития, травмы, почечно-каменной болезни, хронического воспалительного процесса или связан с наследственностью, не подтверждаются. Однако результаты некоторых экспериментальных работ и клинических наблюдений позволяют предполагать, что в генезе рака почки значительную роль играет ряд экзогенных и эндогенных химических канцерогенов, в частности диметилнитрозоамин, содержащийся в табаке.

По современным представлениям, рак почки (РП) представляет собой полиэтиологическое заболевание, на развитие которого оказывают влияние различные факторы воздействия: генетические, гормональные, химические, лучевые, иммунологические и другие. До сих пор нет единой и общепризнанной теории происхождения рака почки.

По-прежнему остается неизвестной этиология почечных новообразований. Почечно-клеточный рак развивается из эпителия проксимального извитого канальца нефрона. Ряд факторов, способствующих появлению опухоли почки, отмечают курение, травму почки, контакт с нитрозосоединениями и циклическими углеводородами, асбестом, а также злоупотребление анальгетиками, регулярное использование гемодиализа у больных хронической почечной недостаточностью.

2.1 Факторы риска

Возникновению опухоли почки способствуют фоновые заболевания, приводящие к нефросклерозу, наиболее частыми из которых являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нефролитиаз, хронический пиелонефрит и др.

Исследования по генетике почечно-клеточного рака установили транслокацию 3-й и 11-й хромосом. Доказано значение наследственных факторов при почечноклеточном раке, при этом имеется в виду наследование предрасположенности к возникновению опухоли, а не самого новообразования.

Первичная РСС является наиболее распространенным среди людей старше 50 лет. Она чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и в черных, по сравнению с белыми (неиспаноязычных) человек. Хотя причины рака почки, как правило, не известно, некоторые факторы могут привести к увеличению риска.

Курение - курение удваивает риск развития РСС.

Воздействие химических веществ - Воздействие веществ на рабочем месте, таких как кадмий, асбест, и нефтепродуктов, побочных продуктов увеличивает риск РСС.

Ожирение - увеличение массы тела, как представляется, связаны с повышенным риском развития РСС и у мужчин, и женщин.

Приобретенная кистозная болезнь почек - приобретенного кистозная болезнь почек развивается в большой процент больных, находящихся на хроническом диализе из-за почечной недостаточности. Примерно 30 процентов пациентов с приобретенными кистозная болезнь будет развиваться РСС.

Лекарства чрезмерного-длительное применение лекарства, содержащие аспирин и состав, названный фенацетина (запрещены в Соединенных Штатах с 1987 года) может привести к почечной недостаточности, а также повышает риск развития почечной рака.

Генетические факторы - некоторые унаследованные расстройств, таких как синдром фон Хиппель-Линдау, Берт Хогг Дубе синдрома, а также клубневые склероза связаны с повышенным риском развития РСС.

Периодические проверки мочи или УЗИ брюшной полости может быть рекомендована для людей с унаследовал риск РСС. Это включает в себя пациентов с синдромом фон Хиппель-Линдау, Берт Хогг Дубе синдром, бугристая склероз, тех, кто был на диализе в течение нескольких лет, и те, с сильной историей семьи РСС.

В некоторых экспериментальных работах доказано, что опухоли почки у животных, в частности у самцов-хомяков, могут быть вызваны путем введения гормональных препаратов эстрогенов. Это позволяет предполагать, что и у человека некоторое значение в генезе опухоли почки может иметь нарушение гормонального баланса. Вместе с тем в эксперименте получены опухоли почки под воздействием лучевой энергии — развитие аденом и аденокарцином почки у крыс после их облучения.

С приведенными экспериментальными данными перекликаются отдельные клинические наблюдения: появление опухоли почки через многие годы после применения с рентгснотодиагностической целью радиоизотопного препарата торотраста (^{232}T). Канцерогенное действие торотраста объясняется его радиоактивностью.

Результаты экспериментов и отдельных клинических наблюдений показывают, что в генезе опухоли почки могут играть определенную роль факторы, различного рода: гормональные, лучевые, химические (например, Б-антрохинолин и др., относящиеся к углеводам, нитрозамны,

ароматические амины). По-видимому, опухоли почки, как и большинства других органов, представляют собой заболевание полиэтиологическое.

Известно, что частота возникновения рака почки зависит не только от экзогенных, но и от эндогенных факторов, к которым относится и генетическая предрасположенность (Diakoumis E. et al., 1998; Ljunberg B. et al., 1998).

В ряде семей имеет место врожденная предрасположенность к возникновению определённых форм рака, при этом семейный рак почки передается по аутосомно-доминантному типу наследования (Журкина О.В., 2008; Goldman S.M. et al., 1979).

2.2 Патогенез развития рака почки

Мнения о патогенезе рака почки противоречивы. Описаны возможные предопухолевые изменения в почке, например, интраэпителиальная неоплазия, при которой имеют место такие же генетические изменения, как и при ПКР (Kirkali Z. et al., 2001; Pehlivan S. et al., 2004).

В росте и диссеминации опухолевых клеток важную роль играет ангиогенез. Наиболее важным ангиогенным цитокином, влияющим на развитие сосудов в опухоли, является эндотелиальный сосудистый фактор роста А (vascular endothelial growth factor А) (Stadler W.M. et al., 1999).

Lukkonen (1999) выявил влияние на исход заболевания таких факторов, как хромогранин А, нейронспецифическая энолаза (NSE), раковый антиген 125 (СА-125), опухоль-ассоциированный ингибитор трипсина (ТАТІ) и эритропоэтин (Lukkonen A. et al., 1999).

Хотя существуют многочисленные наследственные синдромы ПКР, они составляют только 4% всех ПКР. Тем не менее, многие спорадические ПКР имеют сходные основные генетические изменения, включая дефекты VHL в светлоклеточном ПКР и активацию c-Met в папиллярном ПКР. Был описан ряд модифицируемых факторов риска, связанных с ПКР.

Главным фактором риска развития РКЦ является курение сигарет. По мнению как Генерального хирурга США, так и Международного агентства по исследованию рака, данных наблюдений достаточно, чтобы сделать вывод, что существует причинно-следственная связь между курением табака и ПКР. Всесторонний мета-анализ западных популяций продемонстрировал общий относительный риск развития ПКР, равный 1,38 (95% доверительный интервал от 1,27 до 1,50) для всех курильщиков по сравнению с не курящими всю жизнь.⁷ Интересно, что этот эффект был больше у мужчин (OR 1,54, 95% ДИ 1,42-1,68), чем у женщин (OR 1,22, 95% ДИ 1,09-1,36). Кроме того, была сильная взаимосвязь доза-ответ: по сравнению с теми, кто никогда не

курил, мужчины, которые курили 1–9 сигарет в день, имели риск в 1,6 раза, те, кто курил 10–20 в день, имели риск в 1,83 раза, а те, кто курил больше, чем 21 в день имел риск 2,03х. Аналогичная тенденция наблюдалась среди женщин. Примечательно, что риск ПКР снижается с увеличением продолжительности воздержания от курения. Курение, по-видимому, преимущественно связано с развитием ПКР в прозрачных клетках и папиллярных клетках.⁸ Помимо того, что оно связано с повышенной частотой ПКР, курение связано с более агрессивными формами ПКР, проявляющимися в более высокой патологической стадии и повышенной склонности к вовлечению лимфатических узлов.

Во-вторых, ожирение связано с повышенным риском развития ПКР. Хотя этот риск исторически считался более высоким среди женщин, более поздний обзор не продемонстрировал такого изменения эффекта в зависимости от пола. В метаанализе 22 исследований Bergstrom et al. Подсчитано, что каждое увеличение ИМТ на единицу было связано с 7% -ным увеличением относительного риска диагноза ПКР

В-третьих, артериальная гипертензия ассоциируется с повышенным риском диагноза ПКР с коэффициентом риска 1,70 (95% CI 1,30-2,22) в исследовании VITAL. Интересно, что в американской многонациональной когорте этот эффект оказался более выраженным среди женщин. (OR 1,58, 95% ДИ 1,09-2,28), чем у мужчин (OR 1,42, 95% ДИ 1,07-1,87) . Опять же, как и в случае ожирения, существует зависимость доза-эффект между тяжестью гипертонии и риском ПКР диагноз.

В-четвертых, приобретенное кистозное заболевание почек (АСКД), по-видимому, связано с почти 50-кратным увеличением риска диагноза ПКР. АСКД возникает у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе. Эти изменения характерны для пациентов, которые находились на диализе не менее 3 лет. Интересно, что риск ПКР, по-видимому, уменьшается после трансплантации почки.

Наконец, ряд других предполагаемых факторов риска были описаны. Им не хватает прожорливости данных, которые есть у вышеупомянутых четырех. К таким факторам риска относятся алкоголь, анальгетики, диабет и привычки питания.

Использованная литература

1. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Männistö S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein and kidney function in the kidney of gpt delta rats given a carcinogenic dose of ochratoxin A. *Toxicol Sci* 2011;1

2. Aydin H, Chen L, Cheng L, Vaziri S, He H, Ganapathi R, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1608-21.
3. Beldegrun AS, Klatte T, Shuch B, LaRochelle JC, Miller DC, Said JW, Riggs SB, Zomorodian N, Kabbinavar FF, Dekernion JB, Pantuck AJ. Cancer-specific survival outcomes among patients treated during the cytokine era of kidney cancer (1989-2005): a benchmark for emerging targeted cancer therapies. *Cancer* 2008;113(9):2457-63.
4. Becker F, Junker K, Parr M, Hartmann A, Füssel S, Toma M, Grobholz R, Pflugmann T, Wullich B, Strauss A, Behnes CL, Otto W, Stöckle M, Jung V. Collecting duct carcinomas represent a unique tumor entity based on genetic alterations. *PLoS One* 2013;8(10):e78137.
5. Biswas B, Wahal SP, Gulati A. Renal oncocytoma: A diagnostic dilemma on cytology. *J Cytol* 2014;31(1):59-60.
6. Brauch H, Weirich G, Brieger J, Glavac D, Rödl H, Eichinger M, Feurer M, Weidt E, Puranakanittha C, Neuhaus C, Pomer S, Brenner W, Schirmacher P, Störkel S, Rotter M, Maser A, Gugeler N, Decker HJ. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. *Cancer Res* 2000;60(7):1942-8. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2010;9(1-6):461-73
7. Breen EC. VEGF in biological control. *J Cell Biochem* 2007;102(6):1358-67.
8. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7(5):245-57. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
9. Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353(23):2477-90.
10. Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, Davies H, Edkins S, Hardy C, Latimer C, Teague J, Andrews J, Barthorpe S, Beare D, Buck G, Campbell PJ, Forbes S, Jia M, Jones D, Knott H, Kok CY, Lau KW, Leroy C, Lin ML, McBride DJ, Maddison M, Maguire S, McLay K, Menzies A, Mironenko T, Mulderrig L, Mudie L, O'Meara S, Pleasance E, Rajasingham A, Shepherd R, Smith R, Stebbings L, Stephens P, Tang G, Tarpey PS, Turrell K, Dykema KJ, Khoo SK, Pctillo D, Wondergem B, Anema J, Kahnoski RJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463(7279):360-3.
11. Davis CJ Jr, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995;19(1):1- 11.
12. Dmitriev AA, Rudenko EE, Kudryavtseva AV, Krasnov GS, Gordiyuk VV, Melnikova NV, Stakhovsky EO, Kononenko OA, Pavlova LS, Kondratieva TT, Alekseev BY, Braga EA, Senchenko VN, Kashuba VI. Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by NGS microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Res Int* 2014;2014:735292.
13. Fernandes DS, Lopes JM. Pathology, therapy and prognosis of papillary renal carcinoma. *Future Oncol* 2015;11(1):121-32.

14. Gellera C, Uziel G, Rimoldi M, Zeviani M, Laverda A, Carrara F, DiDonato S. Fumarase deficiency is an autosomal recessive encephalopathy affecting both the mitochondrial and the cytosolic enzymes. *Neurology* 1990;40:495-9.
15. George CM, Stadler WM, Vogelzang NJ. Primary neoplasms of the kidney and renal pelvis. In: Schrier RW, editor. *Diseases of the kidney and urinary tract*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 831-49.
16. Gobbo S, Eble JN, Maclennan GT, Grignon DJ, Shah RB, Zhang S, Martignoni G, Brunelli M, Cheng L. Renal cell carcinomas with papillary architecture and clear cell components: the utility of immunohistochemical and cytogenetical analyses in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2008;32(12):1780-6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):8-31
17. Gossage L, Murtaza M, Slatter AF, Lichtenstein CP, Warren A, Haynes B, Marass F, Roberts I, Shanahan SJ, Claas A, Dunham A, May AP, Rosenfeld N, Forshew T, Eisen T. Clinical and pathological impact of VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, KDM6A, and JARID1c in clear cell renal cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(1):38-51.
18. Gupta R, Billis A, Shah RB, Moch H, Osunkoya AO, Jochum W, Hes O, Bacchi CE, de Castro MG, Hansel DE, Zhou M, Vankalakunti M, Salles PG, Cabrera RA, Gown AM, Amin MB. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1265-78.
19. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014;21(1):81-90.
20. Hambuch T, Jain S, Lotan Y, Margulis V, Sagalowsky AI, Summerour PB, Kabbani W, Wong SW, Grishin N, Laurent M, Xie XJ, Haudenschild CD, Ross MT, Bentley DR, Kapur P, Brugarolas J. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet* 2012; 44(7):751-9. Erratum in: *Nat Genet* 2012; 44(9):1072.
21. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004;56(4):549-80.
22. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ* 2014;349:g4797. Johannesma PC, van Moorselaar RJ, Horenblas S, van der Kolk LE, Thunnissen E, van Wacsberghe JH, Menko FH, Postmus PE. Bilateral renal tumour as indicator for birt-hogg-dubé syndrome. *Case Rep Med* 2014;2014:618675.
23. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Treter CP, Urban WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-41. Erratum in: *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2877
24. Merino MJ, Torres-Cabala C, Pinto P, Linehan WM. The morphologic spectrum of kidney tumors in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLIKRP) syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1578-85.
25. Morrison PJ, Donnelly DE, Atkinson AB, Maxwell AP. Advances in the genetics of familial renal cancer. *Oncologist* 2010;15(6):532-8.

26. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, Erlandson RA, Russo P, Gaudin PB, Reuter VE. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:871-83. Peña-Llopis S, Vega-Rubin-de-Celis S, Liao A, Leng N, Pavia-Jiménez A, Wang S, Yamasaki T, Zhrebker L, Sivanand S, Spence P, Kinch L, *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016 Jun; 160(2):183-194.
27. Remon J, Lianes P, Martínez S. Brain metastases from renal cell carcinoma. Should we change the current standard? *Cancer Treat Rev* 2012;38(4):249-57.
28. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569-78.
29. 41. Li L, Kalantar-Zadeh K. Obesity that makes kidney cancer more likely but helps fight it more strongly. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(24):1848-9.
30. Reuter VE, Gaudin PB. Adult renal tumors. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1999. p. 1785-818.
31. Ryzanicz M, Wrzesiński T, Bluysen HA, Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. *Cancer Lett* 2013;341(2):111-26.
32. Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, Turner ML, Duray P, Merino M, Hewitt S, Pavlovich CP, Glenn G, Greenberg CR, Linehan WM, Zbar B. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69(4):876-82.
33. Teloken PE, Houston Thompson R, Tickoo SK, Cronin A, Savage C, Reuter VE, Russo P. Prognostic impact of histological subtype in patients with surgically treated localized renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182(5): 2132-6.
34. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, Dishongh KM, Quick CM, Bismar TA, Gokden N. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. *Histopathology* 2010;57:893-906
35. Tse JY, Wong JH, Lo KW, Poon WS, Huang DP, Ng HK. Molecular genetic analysis of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene in familial and sporadic cerebellar hemangioblastomas. *Am J Clin Pathol* 1997;107(4):459-66
36. Varela I, Tarpey P, Raine K, Huang D, Ong CK, Stephens P, Davies H, Jones D, Lin ML, Teague J, Bignell G, Butler A, Cho J, Dalgliesh GL, Galappaththige D, Greenman C, Hardy C, Jia M, Latimer C, Lau KW, Marshall J, McLaren S, Menzies A, Mudie L, Stebbings L, Largaespada DA, Wessels LF, Richard S, Kahnoski RJ, Anema J, Tuveson DA, PerezMancera PA, Mustonen V, Fischer A, Adams DJ, Rust A, Chan-on W, Subimerb C, Dykema K, Furge K, Campbell PJ, Teh BT, Stratton MR, Futreal PA. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011;469(7331):539-42. Erratum in: *Nature* 2012;484(7392):130.
37. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Fogt F, Linehan WM, Khetry U, Zhuang Z. Allelic deletion and mutation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene in pancreatic microcystic adenomas. *Am J Pathol* 1997;151(4):951-6.
38. Wei MH, Toure O, Glenn GM, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C, Choyke P, Grubb R, Middleton L, Turner ML, Walther MM, Merino MJ, Zbar B, Linehan WM, Toro JR.

- Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet* 2006; 43(1):18-27.
39. Ying HQ, Sun HL, He BS, Pan YQ, Wang F, Deng QW, Chen J, Liu X, Wang SK. Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Sci Rep* 2015;5:7956.
40. Zhao W, Tian B, Wu C, Peng Y, Wang H, Gu WL, Gao FH. DOG1, cyclin D1, CK7, chromophobe renal cell carcinoma from clear cell renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *Pathol Res Pract* 2015;211(4):303-7.
41. Zhang GM, Zhu Y, Ye DW. Metabolic syndrome and renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2014;12:236

Глава 3. Пути лимфогенного метастазирования почечно-клеточного рака

Рак почки метастазирует гематогенным и лимфогенным путем. На момент установления диагноза метастазы выявляются у 25% пациентов. По данным Saitoh et al. (1982) наиболее частыми локализациями множественных метастазов являются легкие 76%, лимфатические узлы 64%, кости 43%, печень 41%, ипсилатеральный и контралатеральный надпочечник 19% и 11,5%, контралатеральная почка 25%, головной мозг 11,2%. Частота появления солитарных метастазов в различных органах отличается от распределения множественных. Солитарные метастазы или метастатическое поражение только одного органа имеет место только в 8-11% случаев.

Характерно, что при раке почки, в отличие от других опухолей, метастазы в легких бывают обычно солитарными, костные метастазы чаще всего возникают в костях таза, позвоночника, конечностей, в ребрах. Лимфогенные метастазы возникают, прежде всего, в лимфатических узлах области почечных пазух, затем парааортальных, ворот печени, изредка - средостения, шейных. Опухоль может прорасти в околопочечную клетчатку, мышцы стенки живота (Maldažys J.D. et al, 1986).

Возникновение метастазов в различных органах, в первую очередь в легких, костях, печени, обусловлено наличием богатой венозной системы почки с основными магистральными сосудами грудной и брюшной полости, а также с венозной сетью костной системы. Лимфогенным путем в первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы, дренирующие почку. Реже поражаются абдоминальные, медиастинальные, надключичные, шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Нижняя полая вена является основным каналом метастазирования рака почек в легкие. Наличие опухолевых клеток в почечной или нижней полой вене – обычно серьезный прогностический признак (Трапезникова М.Ф., 2011).

Оценивая картину раковой диссеминации, необходимо учитывать ряд факторов: тип строения лимфатической системы, обуславливающий направление лимфооттока; многочисленные компенсаторные механизмы, возникающие в ответ на блокирование регионарных лимфатических узлов; роль метастазов как новых узлов опухоли, продолжающих процесс метастазирования в организме, а также состояние нервной и эндокринной системы, имеющих большое значение в характере течения патологического процесса, в том числе диссеминации метастазов.

3.1. Хирургическая Анатомия лимфатических коллекторов почки

Лимфатические коллекторы почек подразделяются на глубокие и поверхностные.

Источниками глубоких лимфатических сосудов в паренхиме почки являются начальные сети лимфатических капилляров извитой части коркового вещества, в корковом веществе почки лимфатическая система начинается мелкими лимфатическими капиллярами в перигломерулярной и перитубулярной зонах. Внутри долек почек лимфатических сосудов нет, также они отсутствуют в гломерулах, так как для них нет просто места, потому что лимфатические капилляры имеют большой калибр, чем кровеносные сосуды. Лимфатические капилляры коркового вещества отводят лимфу в сосуды, расположенные вокруг дугообразных артерий и вен в виде сетей. Эти сети снабжены клапанами. Постепенно укрупняясь и сливаясь, капилляры образуют междольковые, дуговые и междольковые лимфатические сосуды, располагающиеся рядом с соответствующими артериями и венами.

В мозговом веществе почки лимфатических капилляров меньше, чем в корковом. Они располагаются лишь по ходу прямых артерий и вен, а затем, соединяясь, образуют более крупные лимфатические стволы, которые впадают в дугообразные лимфатические сосуды. Отток лимфы от мозгового вещества почки происходит по лимфатическим сетям и центральному лимфатическому сосуду в отводящие лимфатические сосуды 1-го порядка, которые дугообразно окружают артерию и вену. Сплетения отводящих лимфатических сосудов поочередно сливаются попарно, образуя сплетения 2-го, 3-го, 4-го и 5-го порядка. Последние вместе с междольковыми артериями и венами выходят в каждом межсосочковом промежутке в синус почки. В синусе отводящие лимфатические сосуды 5-го порядка принимают отводящие лимфатические сосуды фиброзной капсулы. Лимфатические сосуды почек вместе с междольковыми, дуговыми и междольковыми артериями и венами располагаются в одном соединительнотканном ложе и образуют единый сосудистый пучок. В глубоких слоях фиброзной капсулы почки находится мелкопетлистая сеть лимфатических капилляров неправильной формы и неодинакового калибра, которая соединяется с лимфатической системой почечной паренхимы. Отводящие лимфатические сосуды этой группы идут к воротам почки, где сливаются с глубокими лимфатическими сосудами, выходящими из почечного синуса. Жировая капсула почки содержит богатую сеть лимфатических сосудов.

Отток лимфы из паренхимы может осуществляться в двух направлениях. Основной путь лимфы почки — по глубоким отводящим лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы. Кроме этого,

отток лимфы происходит из глубоких лимфатических сосудов почки по анастомозам в отводящие лимфатические сосуды оболочек почки в те же регионарные лимфатические узлы. Кровеносные и лимфатические сосуды находятся в тесных топографических взаимоотношениях друг с другом.

Поверхностная сеть лимфатических сосудов правой почки связана с лимфатической системой слепой кишки и червеобразного отростка. Лимфатические сосуды левой почки связаны с лимфатическими сосудами желудка, левой доли печени, левого яичника.

Из ворот каждой почки появляются 12-16 глубоких лимфатических сосудов, возникающих в паренхиме органа.

Экстраренальная лимфатическая сеть. Различают переднюю группу лимфатических сосудов, которые проходят по передней поверхности почечной вены, среднюю группу расположенные между почечной веной и артерией и заднюю группу расположенный позади почечной артерии.

Экстраренальная лимфатическая сеть правой почки разделяется на заднюю, переднюю, среднюю группы лимфатических путей. Задние и средние лимфатические сосуды выходят из почечных ворот между артерией и веной, также позади почечных сосудов идут в горизонтальном направлении и заканчивается в ретрокавальных узлах от L1 до L6 в верхних латеральных узлах, порой проникают через диафрагму, впадая в грудинный проток. Передние лимфатические сосуды выходят из почечного синуса кпереди от почечных сосудов. Направляются по передней поверхностью полой вены идут в поперечном направлении и (или) горизонтальном направлении к прекавальным, интераортокавальным и преаортальным л.узлам, расположенные от уровня левой почечной вены до уровня бифуркации аорты. Регионарными узлами первого порядка для передней и средней групп лимфатических сосудов являются преаортальные, прекаральные и интераортокаральные лимфатические узлы. Задняя группа лимфатических сосудов вливаются в основном в ретрокавальный узел, а также в главный интераортокавальный, сливаясь с лимфатическими сосудами брыжеечных узлов. Таким образом лимфатическими узлами первого порядка для правой почки является латерокаральные, прекаральные и ретрокаральные л.узлы, а узлами второго порядка интераортокаральные, преаортальные и верхние подвздошные лимфатические узлы.

Экстраренальный лимфатический дренаж слева состоит из передних и задних групп лимфатических путей. Передняя группа расположена впереди от почечной вены и ее ветвей, направляются к преаортальным и левым латероаортальным узлам. Задняя группа проходит позади почечных сосудов. В дальнейшем они делятся на верхние и нижние ветви, достигают левых

латероаортальных узлов расположенных у ее начала и распространяющемся до диафрагмы. Лимфатическими узлами первого порядка для левой почки является левые латероаортальные лимфатические узлы расположенные от места пересечения аорты левой почечной веной до начала *a. mesenterica inferior*, преаортальные, ретроаортальные. Узлами второго порядка интераортокавальные, прекавальные и верхние подвздошные лимфатические узлы. Лимфатические сосуды правой и левой почек сходятся в преаортальных и интераортокавальных узлах.

3.2 Направление тока лимфы

Многочисленные поясничные лимфатические узлы, *nodī lymphaticī lumbales*, располагаются на всем протяжении задней брюшной стенки (забрюшинно) вокруг аорты и нижней полой вены. В связи с положением этих узлов по отношению к крупным сосудам их подразделяют на левые, правые и промежуточные поясничные лимфатические узлы

Общее количество лимфатических узлов в абдоминальной части аорты колеблется в пределах 30-50. Они делятся исходя из топографических отношений к аорте и нижней полой вены на латероаортальные, преаортальные, ретроаортальные, интераортокавальные, латерокавальные, прекавальные, ретрокавальные лимфоузлы.

Количество левых латероаортальных лимфатических узлов в среднем 6-7 с колебанием от 2 до 14. Наиболее постоянными являются узлы, лежащие ниже почечной ножки. С возрастом количества этих лимфоузлов увеличивается.

Наиболее постоянные латерокавальные лимфатические узлы, лежащие позади устья правой почечной вены в количестве 3-4 узлов.

Прекавальные узлы разделяются на постоянную нижнюю и непостоянно верхнюю. Нижняя группа из 2-3 узлов является продолжением латеральной цепи верхних правых подвздошных узлов и сама продолжается в интераортокавальные лимфоузлы. Верхняя группа 1-2 вставлены по пути лимфатических сосудов правой почки и полой вены.

Ретрокавальные лимфатические узлы постоянны и главным образом расположены ниже уровня левой почечной вены в количестве 2-4.

Интераортокавальные лимфоузлы в среднем 3 (варьируется в пределах от 1 до 5) является крупный узел ниже левой почечной вены, в который впадают отводящие лимфатические коллекторы печени, половых желез, почек, а также выносящие сосуды висцеральных лимфатических узлов верхнего этажа брюшной полости.

Преаортальные узлы в среднем 12-14 лежат на передней поверхности аорты на уровне бифуркации аорты до начала нижней брыжеечной артерии.

1-2 ретроаортальные узлы чаще встречаются на I поясничном позвончике.

Наши представления о направлениях токов лимфы в отдельных областях тела страдает крайней схематичностью. Совершенно недостаточны анатомические данные о слияниях лимфатических сосудов, несущих лимфу из отдельных органов, о соединениях и анастомозах между лимфатических путей, так как большинство исследований в области лимфатических коллекторов касалась топографии и впадения в регионарные узлы отводящих лимфатических сосудов отдельных органов. Для выяснения закономерности метастазирования и распространения злокачественных образований решающее значение имеет изучения прямых и отдаленных лимфатических связей между отдельными и группами органов

Многие анатомы и хирурги издавна считали, что по цепочкам подвздошных и далее латероаортальных лимфоузлах лимфа течет снизу в верх и переходит на уровне II – III поясничных позвонков в правые и левые поясничные стволы, которые сливаются в начальную цистерну грудного протока. На самом деле лимфа распространяется не только снизу вверх, но сверху вниз. Обнаружено ретроградное распространение в цепи латерокавальных и ретрокавальных лимфоузлов до латеральных подвздошных лимфоузлов, так же аналогично и в парааортальных лимфоузлах. По данным Жданова А.Т (1952г) имеется лимфоанастомоз между парааортальными и паракавальными лимфоузлами. Он методом раскрашивания лимфоколлекторов пришел к выводу, что при инъекции красителями в крупный интрааортокавальный лимфоузел, который лежит у нижнего края левой почечной вены, краска распространяется кроме других направлений вниз до нижних прекавальных лимфоузлов и дальше в субаортальные узлы, а также по ретро и латерокавальным путем в правые подвздошные лимфатические узлы. Далее при инъекции в нижние подвздошные узлы окрашиваются, как правило, через группу субаортальных лимфоузлов и через преаортальные и ретроаортальные анастомозы латероаортальные узлы противоположной стороны. Суммируя эти данные, он пришел к мнению, что клапанный аппарат в лимфатических сосудах которые объединяют эти узлы в сложной лимфатические сплетения и в выносящих сосудах брюшной полости в высокой степени пластичны допускает движение лимфы не только в направлении грудного протока, но и в других «парадоксальных» направлениях. Направления движения лимфы в главных сплетениях лимфатических сосудов и узлов брюшной полости ,

очевидно могут меняться в зависимости от изменения условий лимфообразования в органах, а следовательно, изменения количества оттекающих лимфы.

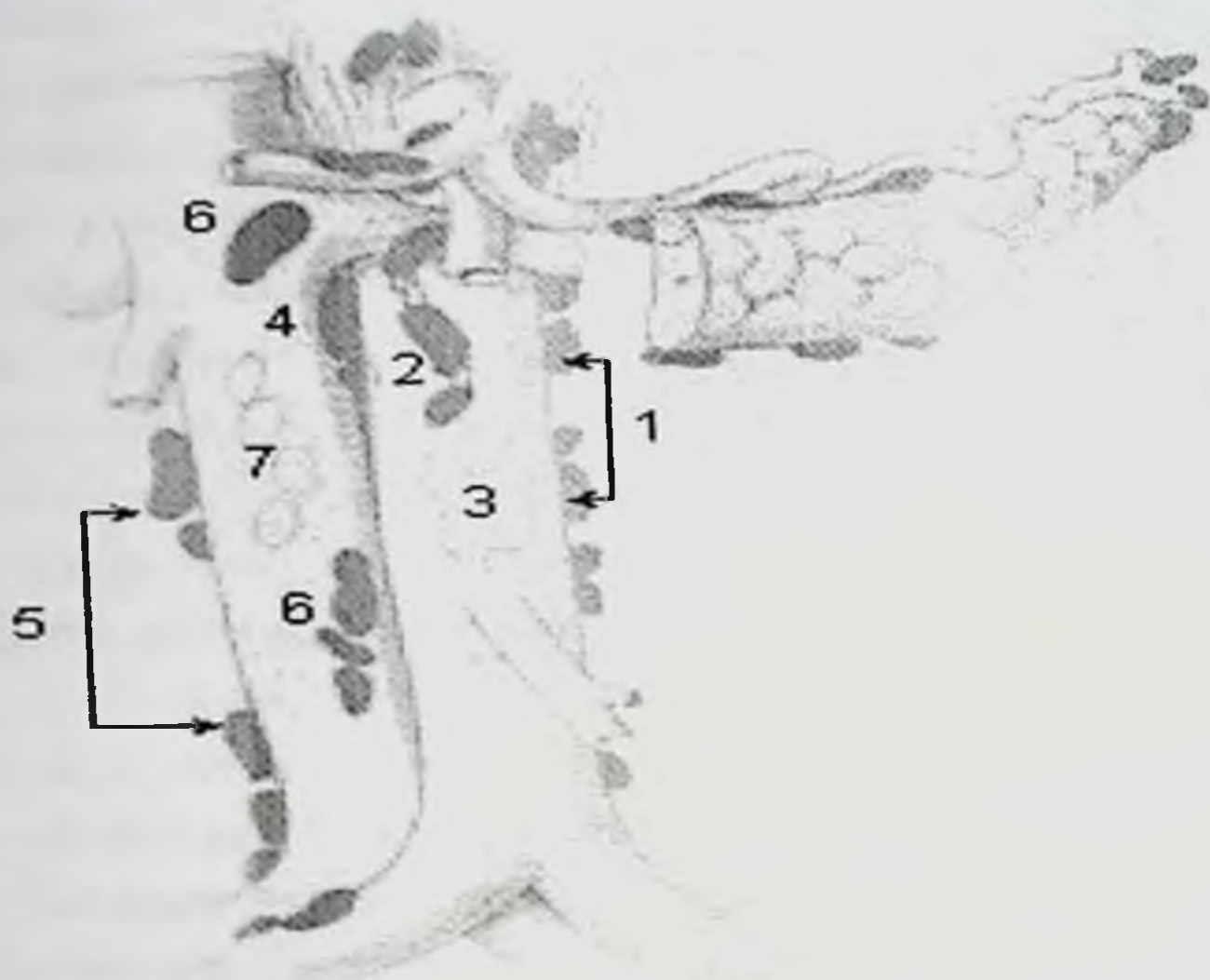


Рисунок 3.1 лимфотические коллекторы почек

Левые поясничные лимфатические узлы (Парааортальные л/узлы)

1. Латероаортальные
2. Преаортальные
3. Постаортальные
4. Интероаортоковальные

Правые поясничные лимфатические узлы (паракавальные л/узлы)

5. Латерокавальные
6. Прекавальные
7. Посткавальные

В начале процесса сохраняется обычное направление лимфоотока. Соответственно этому первые метастазы опухоли поражают те из лимфатических узлов, которые соответствуют типу строения лимфатической системы в каждом данном случае.

Регионарные лимфатические узлы первого порядка (для левой почки левые латероаортальные лимфатические узлы, ретроаортальные, преаортальные, для правой почки латерокавальные, прекавальные и ретрокавальные л.узлы) являются первыми среди лимфатических узлов, куда

вместе с током лимфы ортоградным путем попадают раковые элементы, превращая эти лимфатические узлы во вторичные (метастатические) узлы опухоли.

Вслед за поражением регионарных лимфатических узлов первого порядка метастазами поражаются регионарные узлы второго порядка, лежащие между аортой и нижней поллой вены (аортокавальные лимфатические узлы), через этот аортокавальный лимфоузел раковые клетки переходят в противоположные лимфатические узлы.

Таким образом, механизм возникновения метастазов в лимфатические узлы первого и второго порядка может быть объяснен повторными массивными поступлениями в эти лимфатические узлы опухолевых элементов вместе с током лимфы, идущей своим обычным прямым ортоградным путем, то есть от органа пораженным раком, в лимфатические узлы первого и второго порядка. Однако этот путь имеет значение лишь в начале заболевания, а в дальнейшем, по мере блокирования лимфоузлов метастазами рака, картина в значительно мере меняется: появляются ретроградные лимфоотoki, вновь образуются лимфатические узлы, спайки, лимфо-венные анастомозы и т.д., то есть главным путем дальнейшей диссеминации рака по органам становится ретроградно-лимфогенная диссеминация, в связи с этим и раковые клетки будут распространяться вниз до верхних подвздошных лимфоузлов.

3.3. Патогенез лимфогенного метастазирования почечно-клеточного рака

Согласно современным представлениям лимфангиогенез является процессом образования новых лимфатических сосудов, который происходит в нормальных и патологически измененных тканях и органах под воздействием паракринных регуляторов. В отличие от эмбриогенеза, когда первые лимфатические сосуды образуются из кардиальной вены, во взрослом организме лимфангиогенез осуществляется за счет формирования отростков уже имеющихся лимфатических сосудов. При этом реализация лимфангиогенеза не зависит от образования новых кровеносных сосудов. Феномен диссеминации опухолевых клеток (ОК) по лимфатическим сосудам известен давно, но многие аспекты, касающиеся механизмов попадания ОК внутрь сосудов, миграции с лимфотоком и пролиферации в лимфатическом узле, до недавнего времени оставались неизвестными. Процесс лимфангиогенеза имеет решающее значение для инициации лимфогенного метастазирования. Многие из недавно открытых лимфангиогенных факторов (как прямого, так и опосредованного действия) способны обеспечивать

проникновение ОК в интра- и/или перитуморальные лимфатические капилляры (ЛК) и стимулировать перемещение ОК по лимфатической системе, блокируя при этом их гибель [Горелов А. И., 2008; Майбородин И.В 2015; Ferrer MS 2017)

Появление современной панели молекулярных генетических маркеров связано с развитием генетических исследований, согласно результатам которых выяснилось, что развитие ПКР происходит вследствие серии генетических нарушений, приводящих к инактивации генов-супрессоров и стимуляции онкогенов. Ген VHL (von Hippel-Lindau) подвергается инактивации из-за соматических мутаций, аллельных делеций и метилирования в подавляющем количестве светлоклеточного ПКР. Синдром Гиппель-Ландау – аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого является инактивация одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие эмбриональной мутаций. У 2% больных ПКР является одним из проявлений наследственного синдрома Гиппеля-Ландау (vonHippel-Landau-VHL). Риск развития почечной карциномы при синдроме Гиппеля-Ландау повышается до 35%. Опухоли почки при синдроме Гиппель-Ландау, как правило множественные, в 75% случаев двусторонние или односторонние (25%), обладают свойством частого рецидивирования. Белковый продукт VHL-гена в нормальных условиях регулирует уровень HIF (hypoxia-inducible factor – фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. Если функциональная активность VHL-гена падает, уровень HIF повышается. Это приводит к активации ряда генов, экспрессия которых служит ценным прогностическим фактором при ПКР. При несветлоклеточных гистологических формах РП мутации VHL-гена не характерны (Носов Д. А 2014).

Среди всех ангиогенных факторов семейство сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) считается основным в новообразовании сосудов (Ferreira N 1999). Белки, относящиеся к семейству VEGF представляют собой гликопротеины, стимулирующие формирование новых кровеносных и лимфатических сосудов и увеличивающие проницаемость сосудов. VEGF секретируются как ковалентно связанные гомодимеры, стабилизированные дисульфидными мостиками. Семейство включает в себя 6 факторов роста: VEGF-A; VEGF-B; VEGF-C; VEGF-D; VEGF-E и плацентарный фактор роста (PLGF). Одним из активаторов VEGF является гипоксия-индуцибельный фактор-1 (HIF-1) (Potente M. Et all. 2016).

Наиболее изучаемым в последние годы биологическим маркером у больных ПКР стал фактор активации ангиогенеза VEGF (vascular endothelial

growth factor, фактор роста эндотелия сосудистого русла), который был открыт и клонирован доктором Ferrara N. в 1989 г. [Ferrara N et al. 1999).

VEGF представляет собой мультифункциональный цитокин. Он вызывает подъем активности урокиназы и коллагеназы. Это приводит к лизису эндотелиального матрикса, повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, вызывает усиление способности опухолевых клеток к инвазии и метастазированию (Трапезникова М. Ф., 2008).

Начало изучению механизмов лимфангиогенеза было начато в работах Joukov V et al. (1996) положено установлением факта, что специфическим рецептором для VEGF С-типа является белок VEGFR-3, который у взрослого человека экспрессируется преимущественно в эндотелиальные клетки лимфатических сосудов ЭКЛС. Позже в работах Taipale J et al (1999) был выявлен еще один лиганд VEGFR-3 — VEGF D-типа, а также показана способность VEGF-C и VEGF-D специфически связываться с рецепторным белком VEGFR-2.

При опухолевом лимфангиогенезе отмечается выбрасывание филоподий ЭКЛС в направлении ОК, которые продуцируют VEGF-C, и таким образом осуществляется миграция ЭКЛС. Кроме того, в результате активации рецептора VEGFR-3 происходит фосфорилирование и активация киназ Akt и JNK1/2, которые блокируют апоптоз и поддерживают жизнеспособность ЭКЛС (Salameh A et al., 2005; Makinen T et al., 2011)

Следует отметить, что на поверхности ЭКЛС выявляются гетеродимерные комплексы VEGFR-3/VEGFR-2, что в значительной степени затрудняет идентификацию внутриклеточных регуляторных сигналов, инициируемых собственно VEGFR-3. К индукторам лимфангиогенеза также относятся VEGF-A, щелочной фактор роста фибробластов (bFGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF-I и IGF-II), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбо цитарный фактор роста (PDGF) и некоторые другие. Действие VEGF-A на ЛК может быть опосредованным, например, при участии макрофагов, которые продуцируют лимфангиогенные факторы, либо путем повышения экспрессии VEGF-C. Вывод об участии VEGF-A в реализации механизмов лимфангиогенеза подтверждают также данные, полученные на модели рака молочной железы (РМЖ) (Whitehurst B et al 2007).

Как отмечает Ljungberg B et al., (2013u) на зависимость уровня экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора и гистологического строения почечной карциномы. У больных папиллярным ПКР уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора выше среднего ассоциируется с плохим прогнозом, агрессивным течением заболевания и высокой смертностью. При

светлоклеточной почечной карциноме неблагоприятный прогноз подозревается, если уровень VEGF ниже среднего.

Следует остановиться на двух важных моментах. Во-первых, понятно, что лимфангиогенные факторы не функционируют изолированно, а способны модулировать действие друг друга, в том числе через трансактивацию соответствующих рецепторов. Во-вторых, существование такой сложной системы регуляции образования новых ЛК указывает на то, что ингибирование активности только одного из группы лимфангиогенных факторов вряд ли будет достаточным для блокирования лимфангиогенеза с терапевтической целью. Поскольку ЛК фактически не содержат перицитов или гладкомышечных клеток, главной мишенью для лимфангиогенных факторов служат ЭКЛС. В процессе лимфангиогенеза, помимо ЭКЛС, участвуют ОК и клетки стромы, которые продуцируют VEGF-C/D (Schoppmann SF et al., 2012). Кстати, макрофаги, с одной стороны, могут стимулировать пролиферацию ЭКЛС, а с другой — способны к трансдифференцировке и последующему встраиванию в стенку образующегося ЛК (Maquyama K et al., 2015).

Процесс метастазирования включает в себя каскад последовательных и взаимосвязанных этапов: инвазию злокачественных клеток вглубь окружающих тканей, стимуляцию лимфангиогенеза и ангиогенеза, проникновение ОК в лимфатические и кровеносные сосуды (интравазация), продвижение ОК с током лимфы или крови, задержку в ближайших или в отдаленных органах и тканях в результате адгезии к сосудистому эндотелию, выход ОК из сосудов (экстравазация), адаптацию к условиям нового микроокружения, образование и рост вторичного (метастатического) опухолевого узла. Приблизительно 80% солидных опухолей формируют метастазы преимущественно путем проникновения ОК в лимфатическую систему, и только 20% — через кровеносные сосуды. Как правило, карциномы метастазируют лимфогенным (и значительно реже — гематогенным) путем, тогда как саркомы образуют вторичные опухолевые узлы главным образом после попадания ОК в кровеносное русло. Через лимфатические сосуды чаще всего распространяются клетки при таких формах злокачественных новообразований как рак предстательной железы, рак почки, меланома, РМЖ, рак желудка и тонкой кишки, а также опухоли головы и шеи (Kaiserling et al., 2003).

Как утверждают Perreg MS et al. (2017), что задержка ОК, которые мигрируют лимфогенным путем, чаще всего происходит в одном или нескольких регионарных лимфатических узлах, называемых «сторожевыми» (СЛУ). первых на пути оттока лимфы. Более того, образование метастазов в

регионарных лимфатических узлах считается одним из прогностических маркеров и важным критерием для выбора стратегии лечения. Однако, по данным Lee S.K (2013) сравнивая 2 способа диссеминации ОК, следует отметить, что лимфогенный путь представляется более благоприятным для распространения и колонизации ОК. Во-первых, при отсутствии перицитов, гладкомышечных клеток и базальной мембраны характерным при знаком новых ЛК является повышенная проницаемость стенки капилляра. Во-вторых, миграция по сосудистому руслу одиночных ОК и их кластеров осуществляется намного эффективнее, благодаря большему диаметру ЛК по сравнению с кровеносными капиллярами (20–120 vs 7–9 мкм). И, в-третьих, в лимфатических сосудах практически отсутствуют стрессовые эффекты так называемой силы гидродинамического сдвига, которая действует в системе циркуляции крови. Благодаря этому значительно повышается выживание клеток с метастатическим фенотипом в условиях их субстрат-независимой диссеминации.

Сосудистые эндотелиальные факторы роста VEGF-C, VEGF-D и его рецептор, VEGFR-3, сверхэкспрессируются при различных злокачественных новообразованиях и связаны с метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом. Было проанализировано эти факторы в светлоклеточном (ссПКР) и папиллярной (рПКР) почечно-клеточной карциноме (ПКР). Результаты были сопоставлены с различными клинико-патологическими параметрами (КПП). Было создано тканевой микрочип с образцами опухоли 135 (81%) ссПКР и 31 (19%) рПКР. После иммуногистохимического окрашивания с использованием поликлональных антител для VEGF-C, VEGF-D и VEGFR-3 был проведен полуколичественный анализ для определения уровней экспрессии. Результаты сравнивались между двумя подгруппами и были сопоставлены с ПКР. В обеих подгруппах экспрессия VEGF-C была значительно коррелирована с экспрессией VEGF-D ($p < 0,001$). Наблюдалась повышенная экспрессия VEGF-C в 11% ссПКР и 36% рПКР ($p = 0,002$). Экспрессия VEGF-D была положительной с помощью анализа в 22% ссПКР и 42% рПКР ($p = 0,039$). Не было существенной разницы в отношении экспрессии VEGFR-3 между подгруппами (44% ссПКР и 61% рПКР, $p = 0,11$). Не найдено корреляции между выражением анализируемых параметров и КПП (TNM, градуировкой, выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью) как во всей группе, так и в двух подгруппах. Таким образом, ссПКР и рПКР показывают другую картину экспрессии анализируемых лимфангиогенных факторов. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения этих результатов и определения того, может ли ось VEGF-C / VEGF-D / VEGFR-3 играть роль

прогностического инструмента или цели терапевтического вмешательства при почечно-клеточной карциноме (Bieger S. Et all 2014).

Несмотря на то, что роль VEGF-C и VEGF-D и их рецептора VEGFR-3 в индукции лимфангиогенеза давно признана, их предиктивная ценность в метастазировании опухолей в регионарные лимфатические узлы противоречива (Gisterek I., Matkowski R., Kozlak J., et al 2017). Показано, что лимфангиогенез, оцениваемый по плотности лимфатических сосудов, является предиктором метастазирования протоковой карциномы *in situ* с микроинвазией.

По мнению некоторых авторов, соотношение VEGF-C/VEGF-D является прогностическим маркером поражения лимфатических узлов (значение 317 ± 167 выявляется при вовлечении лимфатических узлов и 45 ± 19 при интактных; $p = 0,0369$) (Salameh A et all, 2005; Whitehurst B et all, 2007).

Ранее считалось, что лимфогенное метастазирование представляет собой лишь пассивный процесс, при котором ОК, случайно попав в лимфатические сосуды, имеющиеся вблизи первичного опухолевого очага, с током лимфы заносятся в лимфатические узлы. Однако данные последних лет убедительно свидетельствуют, что стимуляция лимфангиогенеза и последующая интравазация ОК в лимфатические сосуды являются важным условием для метастазирования ОК в лимфатические узлы

Использованная литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.- М.:Медицина, 1990.- 383с.
2. Глыбочко П. В., Дурнов Д. А., Понукалин А. Н., Захарова Н. Б., Блюмберг Б. И., Россоловский А. Н. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2Pк и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, № 2. С. 234-239
3. Горелов А. И., Солдатынков А. В., Горелов Д. С., Селиванов А. С. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Сер.11, вып. 4. С. 153-165;
4. Д.А. Жданов «Функциональная анатомия лимфатической системы// монография // 1954 Москва
5. Майборodin И.В., Красильников С.Э., Козяков А.Е. , и др. Целесообразность изучения опухолевого ангиогенеза, как прогностического фактора развития рака// Новости хирургии.- 2015. Т. 23, № 3.
6. Носов Д. А., Яковлева Е. С., Атаева Д. А., Любченко Л. Н., Тюляндин С. А. Молекулярно-биологические факторы прогноза и эффективности лекарственного лечения при диссеминированном раке почки // Онкоурология. 2014. № 4. С. 23-31
7. Петренко В.М. Звенья лимфатического русла: история исследования в России// Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 11-5. – С. 721-721;

8. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Прогностическое значение васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF-C при почечно-клеточном раке // Журнал «Онкоурология» Материалы 11 конгресса Российского общества онкоурологов 29-30 сентября 2016 гг. Москва (Россия)
9. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Экспрессия васкулоэндотелиального фактора роста VEGF-C при почечно-клеточном раке // Журнал «Онкоурология» Материалы 11 конгресса Российского общества онкоурологов 29-30 сентября 2016 гг. Москва (Россия)
10. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Аллоев А.А. Фактор роста эндотелия сосудистого русла в лимфоангиогенезе при почечно-клеточном раке // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017. -№4. - С. 16-20.
11. Трапезникова М. Ф., Глыбин П. А., Морозов А. П., Кылычбеков М. Б., Кушлинский Н. Е. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2008. № 4. С. 82-87
12. Bicerer S¹, Herrmann E, Köpke T, Neumann J, Eltze E, Hertle L, Wülfing C. Lymphangiogenesis in kidney cancer: expression of VEGF-C, VEGF-D and VEGFR-3 in clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2014 Oct;20(4):721-5.
13. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor // *J Mol Med.* 1999.Vol. 77, № 7. P. 527-54
Pepper MS, Tille JC, Nisato R, Skobe M. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 167–77
14. Gisterek I., Matkowski R., Kozlak J., et al. Evaluation of prognostic value of VEGF-C and VEGF-D in breast cancer--10 years follow-up analysis // *Anticancer Res.* – 2017. - N. 27(4c). – P. 2797-802
15. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996; 15: 290
16. Lee S.K., Cho E.Y., Kim W.W., et al. The prediction of lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ with microinvasion by assessing lymphangiogenesis // *J Surg Oncol.* – 2013. - N. 102(3). – P. 225-9
17. Ljungberg B., Jacobsen J., Haggstrom-Rudolfsson S. et al. Tumor vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumor progression in human renal cell carcinoma // *Urol. Res.* 2003. Vol. 31. P. 335-340
18. Kaiserling E, Krober S, Geleff S. Lymphatic vessels in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Lymphology* 2003; 36: 52–61
19. Cunnick G.H., Jiang W.G., Douglas-Jones T., et al. Lymphangiogenesis and lymph node metastasis in breast cancer // *Mol Cancer.* – 2008. - N. 7. – P. 23
20. Makinen T, Veikkola T, Mustjoki S, et al. Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *EMBO J* 2011; 20: 4762–73
21. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol.* 1986;136:376–9.
22. Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, et al. Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. *J Clin Invest* 2015; 115: 2363–72
23. Pepper MS, Tille JC, Nisato R, Skobe M. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res* 2017; 314: 167–77

24. Potente M., Gerhardt H., and Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis // *Cell*. – 2016. - N. 146(6). – P. 873-87
25. Qamar Saeed Chaudhry, Tanweer Ahmed Naveed Bhatti, Ziauddin Khan, and Elsayi Medani Osman Renal cell carcinoma: Atypical metastasis to inguinal lymph nodes// *Urol Ann*. 2017 Jan-Mar; 9(1): 80–82.
26. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Khashimov R.A, Abdusamatov N.T. Molecular prognostic factor VEGF-C in renal cell cancer // *Annals of oncology*. - Japan, 2017. – Vol.28,issue supply 9, mdx 621.019
27. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Boyko E., Valieva R. Determination chromosome aberration as a factor of prognosis in treatment of bilateral renal cell carcinoma // *Annals of oncology*. - Japan, 2017. –Vol.28, issue supply 9, mdx 621.018.
28. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved.// *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3078-84.
29. Salameh A, Galvagni F, Bardelli M, et al. Direct recruitment of CRK and GRB2 to VEGFR-3 induces proliferation, migration, and survival of endothelial cells through the activation of ERK, AKT, and JNK pathways. *Blood* 2005; 106: 3423–31
30. Schoppmann SF, Birner P, Stockl J, et al. Tumorassociated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am J Pathol* 2012; 161: 947–56.
31. Taipale J, Makinen T, Arighi E, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237: 85–96

Глава 4. TNM классификация

Достижения иммуногистохимии, электронной микроскопии, генетики позволили существенно уточнить представления об эпителиальных опухолях почек, и следовательно, усовершенствовать их классификацию. В настоящее время наиболее используемыми являются гистологическая классификация опухолей почек Всемирной Организацией Здравоохранения и TNM классификация восьмого издания 2018 г., предложенная Международным Противораковым Союзом (UICC). Современные классификации учитывают данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований.

TNM классификация почечно-клеточного рака

T – первичная опухоль

- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0 – первичная опухоль не определяется
- T1 – опухоль до 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
 - T1a – опухоль 4 см или менее
 - T1b – опухоль более 4 см, но менее 7 см
- T2 – опухоль более 7 см в наибольшем измерении, ограниченная почкой
 - T2a – опухоль более 7 см, но не более 10 см
 - T2b – опухоль более 10 см, ограниченная почкой
- T3 – опухоль распространяется в крупные вены либо околопочечные ткани, но не в надпочечник и не за пределы фасции Героты:
 - T3a – опухоль макроскопически распространяется на почечную вену или ее сегментарные (мышцосодержащие) ветви или опухоль поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, но не выходит за пределы фасции Героты
 - T3b – опухоль макроскопически распространяется на полую вену ниже диафрагмы
 - T3c – опухоль макроскопически распространяется на полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полой вены
- T4 – опухоль распространяется за пределы фасции Героты (включая непрерывное распространение на ипсилатеральный надпочечник).

N – регионарные лимфатические узлы

Регионарными лимфатическими узлами являются лимфоузлы ворот почки, абдоминальные парааортальные и паракавальные узлы. Сторона поражения не влияет на категорию N.

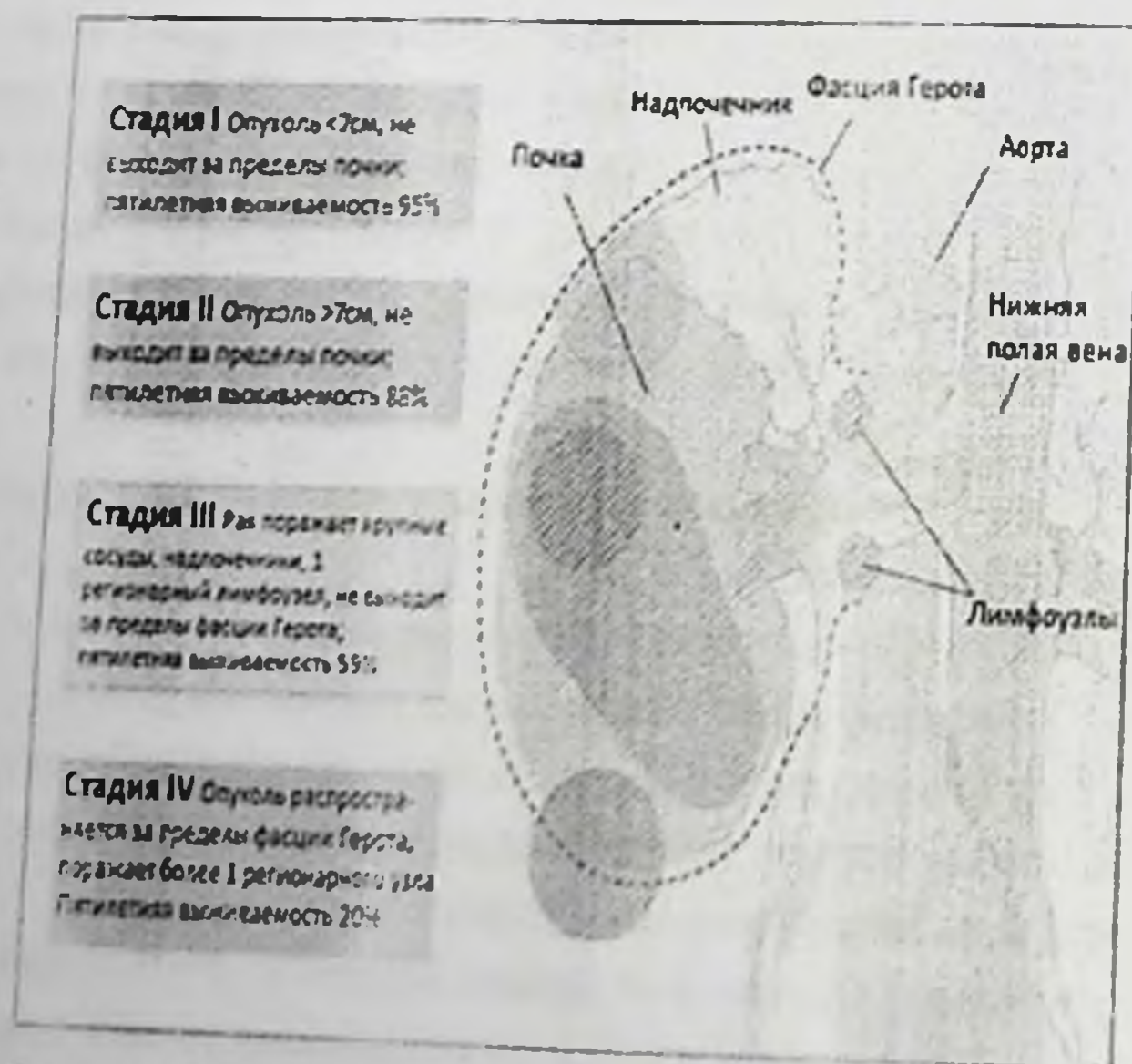
- NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
- N1 – метастаз в одном лимфатическом узле

M – отдаленные метастазы

- M0 – нет признаков отдаленных метастазов
- M1 – имеются отдаленные метастазы

Стадии и прогностические группы American Joint Committee on Cancer (AJCC):

- **I стадия**
 - T1 N0 M0
- **II стадия**
 - T2 N0 M0
- **III стадия**
 - T1 или T2 N1 M0
 - T3
 - N0 или N1 M0
- **IV стадия**
 - T4 любая N M0
 - любая T любая N M1



◦ Рисунок 4.1 Схематическое стадирование почечно-клеточного рака

Глава 5. Современное состояние диагностики рака почки

Диагностика объемных новообразований почек на ранней стадии остается весьма актуальной задачей. На сегодняшний день возникла необходимость пересмотреть позиции и место таких методов визуализации как ультразвуковая сонография (УЗС), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, рентгеновские методы исследования в алгоритме исследования при подозрении на злокачественные опухоли почек (Петричко М.И. Миллер А.М., Глазун Л.О 2000г). Появление новых цифровых аппаратов для визуализации с широкополосными и многочастотными датчиками, использование тканевой и второй гармоники, трехмерной реконструкции сосудов и контрастной эхографии позволяют изменить подход к диагностике опухолей почек.

По сей день можно услышать мнения, что метастазы наиболее часто локализируются в увеличенных лимфатических узлах. Тем не менее, это нельзя считать абсолютно объективным, поскольку выявляют метастазы и в не увеличенных лимфоузлах. Несмотря на то, что термин «микрометастазы» в настоящее время не имеет диагностического значения, так как их выявляют только при гистологическом исследовании в послеоперационный период, о нем необходимо помнить.

5.1. Ультразвуковая сонография лимфатических коллекторов почки

В лабораторных условиях ультразвук впервые получен в 1830-ом году братьями Кюри. После второй мировой войны Холмэс на основании принципа сонара-прибора, применявшегося в подводных лодках, сконструировал диагностические установки, получившие распространение в акушерстве, неврологии и офтальмологии. В последующем совершенствование УЗ-аппаратов привело к тому, что данный метод в настоящее время стал самым распространенным при визуализации паренхиматозных органов.

Применяя традиционное УЗС в режиме серой шкалы, врач только констатировал наличие объемного образования с описанием его локализации, контура и эхоструктуры. Трудности диагностики во многом обусловлены сходством эхоструктуры доброкачественных и злокачественных новообразований. Чрезвычайно сложна дифференциальная диагностика небольших, диаметром менее 2 см злокачественных опухолей почки с псевдоопухолевыми структурами паренхимы, с осложненными и мультилокулярными кистами, с узлами псевдорегенераций, с объемными

образованиями воспалительного генеза, а также с ангиолипомами. Большинство опухолей почек выявляется при УЗС, которое выполняется по поводу других заболеваний. Таким образом, диагностируется 80% бессимптомных опухолей. Достоинствами метода являются: неинвазивность, информативность, безопасность для пациента и врача, возможность полипозиционного и динамического исследования, относительно невысокая стоимость (Аляев Ю.Г. 2001)

В большинстве случаев рак почки представляется в виде узлов средней эхогенности (сходной или несколько усиленной по сравнению с нормальной паренхимой). Характерно наличие неоднородного эхосигнала за счет участков некроза, кровоизлияний и кальцификаций. Возможность визуализации опухоли обуславливается ее размерами, локализацией и эхоплотностью. В клинической практике опухоли больше 3 см не представляют трудности для эхографической диагностики, новообразования от 1,5 до 3 см выявляются в 80% случаев, размеры менее 1,5 см ограничивают визуализацию при УЗИ. Наибольшие трудности вызывают небольшие изоэхогенные образования с интрапаренхиматозным расположением. Часто такие опухоли выявляются только при деформации контура почки. В этой ситуации может помочь определение гиперваскуляризации при доплерографии, однако, 20–25% злокачественных опухолей почек гипо- или аваскулярны (Novick A.C., Campbell S.C 2002).

На УЗС Почечно-клеточная карцинома визуализируется как плотная паренхиматозная масса, часто с участками кровотечения и некроза. Может присутствовать неравномерный кальциноз опухоли, а также кистозные и комбинированные участки. Это заболевание проявляется как эхогенное объемное образование с гипозхогенными областями. Эхогенность не связана с наличием кровеносных сосудов. Может наблюдаться смещение мочевыводящей системы и облитерация почечных синусов и околопочечной жировой прослойки. (Virendra Josbi 1999)

Точность УЗ в выявлении малых очагов (< 3см) рака почки составляет 79% по сравнению с 67% при использовании экскреторной урографии. Дифференциальный диагноз между опухолями менее 3 см в диаметре и ангиолипомой невозможен в 32% случаев. Очаг почечно-клеточного рака при внутривенном введении микропузырьковой контрастирующей субстанции становится более темным, с венчиком светлой псевдокапсулы (Низамов Д.Ф 2018; Halpern E. J 2016). УЗС с применением 2-й тканевой гармоники широко используется в диагностике новообразований почек. С ее помощью удастся четко визуализировать не только паренхиматозную опухоль, но и её псевдокапсулу. Данные о ее распространенности имеют

исключительную значимость при определении целесообразности органосохраняющего пособия при почечно-клеточном раке (Negi E. 2000).

Анализ диагностических возможностей современных доплеровских методик ультразвукового исследования показал, что с помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) можно визуализировать крупные сосуды почек: почечную артерию, разделяющуюся в почечном синусе на несколько сегментарных артерий, междольковые артерии, являющиеся продолжением сегментарных сосудов и проходящие в паренхиме между пирамидками. Энергетическое картирование дает возможность получать картину кровотока в мелких дуговых и междольковых сосудах паренхимы почки, визуализировать сеть патологически измененных сосудов в подозрительных участках.

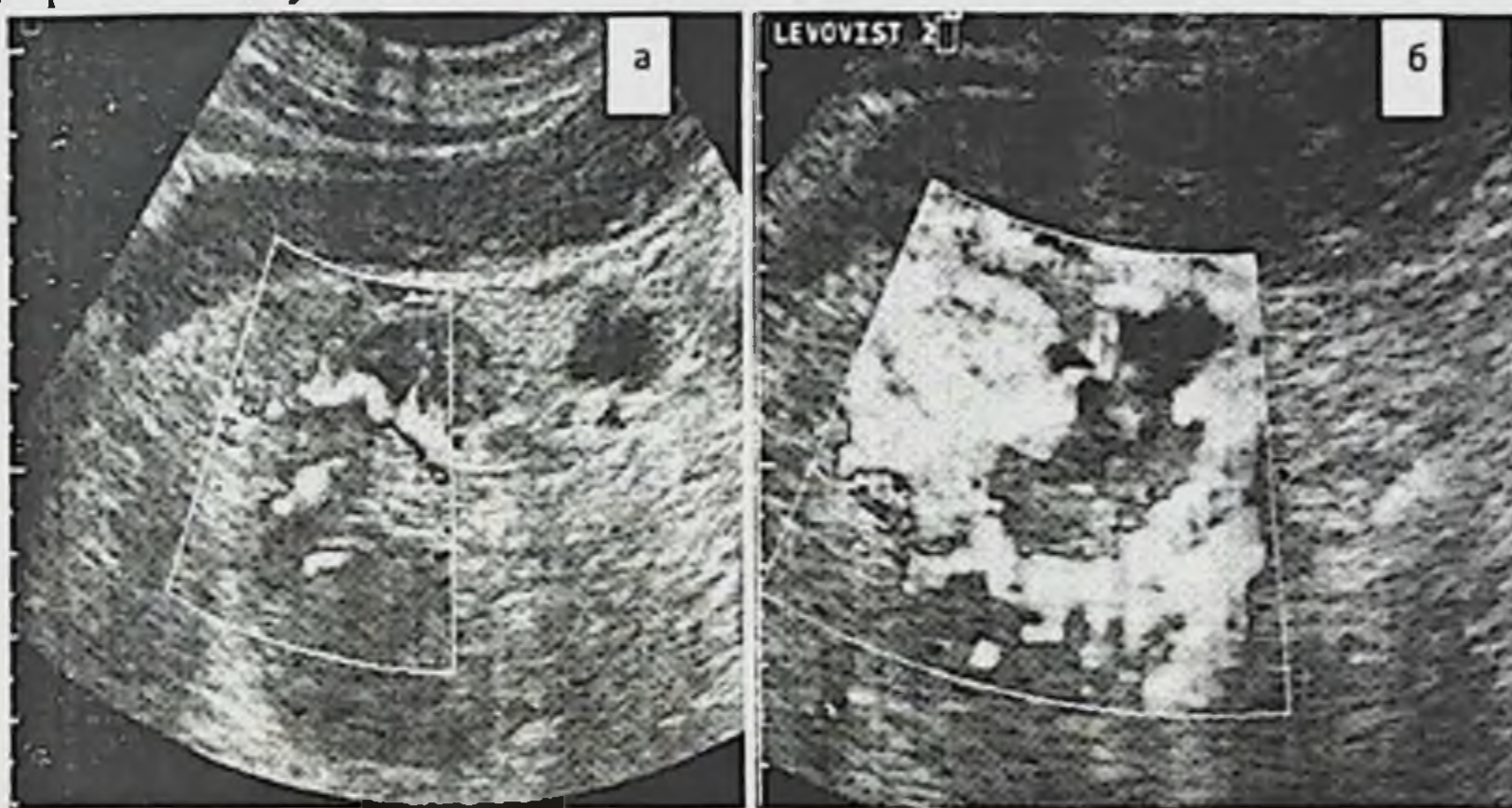


Рисунок 5.1 Опухоль правой почки. а – УЗА в режиме энергетического картирования. По наружному контуру правой почки определяется гиповаскулярная опухоль (стрелки). б – контрастная эхография. После введения контрастного вещества в раннюю артериальную фазу видно, что опухоль гипervasкулярная.

Что касается импульсной доплерографии, то, количественные показатели кровотока в патологических и нормальных сосудах почки не несут в себе большой диагностической информации. Предсказуемость положительного теста доплеровских методик исследования, включающих контрастную эхографию, в диагностике объемных образований почки составила 93%, предсказуемость отрицательного теста - 100%, чувствительность - 100%, специфичность - 85% (Зубарев А.В 1999). УЗИ с использованием современных технологий тканевой и второй гармоник, цветового доплеровского и энергетического картирования и динамической эхоконтрастной ангиографии при опухолях паренхимы почек дает

показатели чувствительности 100%, при специфичности 92%, предсказуемости положительного теста 98% и отрицательного – 100% (В. Зубарев, В.Е 2013)

Опухоли почки представляют собой новообразования, которые отличаются высокой частотой метастазирования в забрюшинные лимфатические коллекторы. Процент лимфогенного метастазирования, по данным литературы, варьирует от 4 до 43 %, однако эти цифры зависят от объема проведенной лимфаденэктомии и тщательности микроскопического исследования (Рахимов Н.М., Абдукаримов Т.О 2015; Belldegun A 1998; Kramer LA 2000)

Некоторые авторы предлагают классифицировать лимфоузлы размерами до 1 см как нормальные, от 1 до 2 см. - неопределенные и более 2 см. - подозрительные. Метастазы в увеличенных лимфатических узлах обнаруживаются только в 31-42% случаев (Belldegun A 1998).

УЗИ информативно при выявлении воспалительных и неопластических лимфоаденопатий на шее, в брюшной полости, в конечностях (чувствительность для полостных лимфатических узлов 71-92%, специфичность 65-94%, точность - до 90%). Оно уступает КТ в отображении глубоко расположенных лимфатических узлов забрюшинного пространства и таза. Фиброзные лимфатические узлы при УЗИ не визуализируются.

При УЗИ с ЦДК (ЭДК), особенно дополненном контрастированием и трехмерным сбором данных, визуализируются кровеносные сосуды лимфатических узлов (капсулярные и в воротах). Этот метод, отображающий детали ангиоархитектоники, признан лучшим для определения злокачественных лимфоаденопатий в забрюшинных лимфоузлах .

5.2. Компьютерная томография лимфатических коллекторов почки

Следующим этапом диагностики рака почки является КТ. Отцами - основателями компьютерной томографии являются математик Кормак, теоретически обосновавший возможность получения информации в построения КТ-изображения, и инженер – практик Хаунсфилд, реализовавший идею на практике, за что они были удостоены Нобелевской премии. Гогфри Н. Хунсфилд (Gogfrey N. Hounsfield), "EMI Limited", в Англии создал первый компьютерный томограф в 1972. Высокая скорость получения изображения и использование болюсного внутривенного введения контрастного вещества (КВ) позволяют за одно исследование оценить анатомо-функциональное состояние почек во все четыре фазы контрастирования (артериальную (АФ), кортикомедуллярную (КМФ).

нефрографическую (НФ) и экскреторную). Это даёт возможность не только установить диагноз опухоли, но и определить стадию процесса, оценить особенности анатомии сосудистой системы и мочевыводящих путей.

Почечный рак на КТ визуализируется как объемное образование с гомогенной или неоднородной внутренней структурой, по плотности несколько выше или ниже нормальной паренхимы ($\pm 5-10$ ед. Hounsfield).

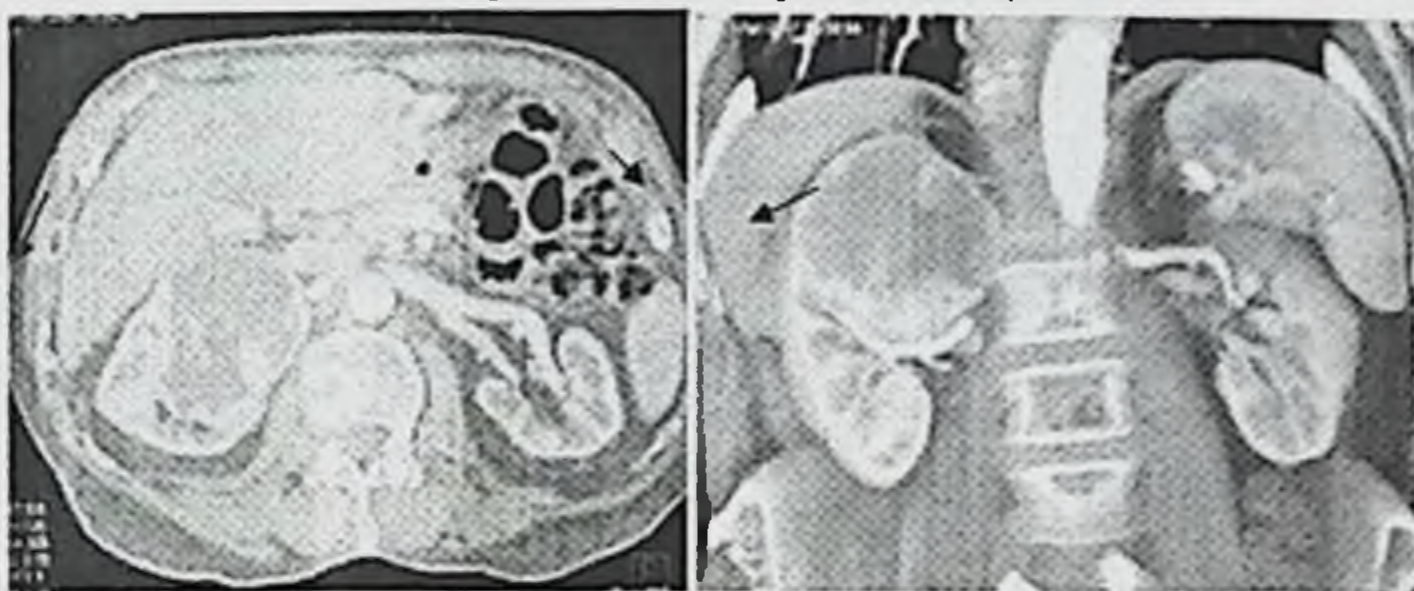


Рисунок.5.2 Магнитнорезонансная томография рака правой почки .

При контрастном усилении рак почки в большинстве случаев характеризуется меньшим усилением плотности, чем нормальная паренхима. Приблизительно в 10% исследований интерпретировать картину, получаемую во время УЗИ и КТ, невозможно вследствие визуализации изоэхогенного образования, которое чаще располагается в среднем сегменте почки и представляется псевдоопухолью. По данным УЗИ и КТ, в абсолютном большинстве случаев можно дифференцировать диагноз между раком почки и ангиомиолипомой (АМЛ). Хорошо очерченная гиперэхогенная структура с интенсивными яркими включениями без дорожки ослабления эхосигнала наиболее характерна для АМЛ, но в 32% наблюдений при малых размерах образования дифференциальный диагноз по данным УЗИ невозможен. В редких ситуациях, когда в ткани рака почки выявляются островки жира, дифференциальный диагноз проводится на основании участков кальцификации, которые всегда при этом присутствуют в ткани опухоли и никогда не встречаются в АМЛ. Применение КТ ангиографии, венографии, 3D_объемной реконструкции позволяет до операции определить пространственную локализацию, распространенность, сосудистую архитектуру опухоли, состояние нижней полой вены и регионарных лимфатических узлов (Catherin R., et al 2013).

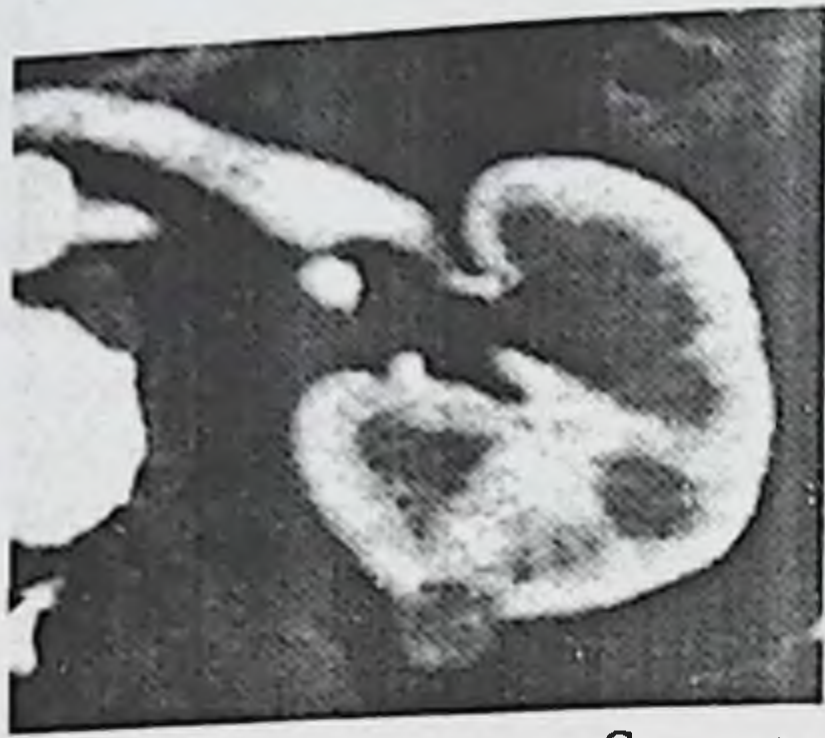


Рисунок 5.3 Гиповаскулярная опухоль левой почки. Спиральная КТ с внутривенным болюсным контрастированием. Артериальная фаза контрастирования почечной паренхимы. Гиповаскулярная опухоль по наружному контуру левой почки (Зубарев А.В. 2013).

При почечно-клеточной карциноме может наблюдаться центральное объемное образование мягких тканей с центральным аморфным кальцинозом, который также может иметь сферическую форму. Кроме того, можно обнаружить лизирующие костные метастазы. На КТ при почечно-клеточной карциноме обнаруживается аморфный или центральный кальциноз, кальцификация лимфатических узлов; гетерогенное в пределах 20- 30 HU объемное образование, дающее усиление меньшее, чем нормальная паренхима; резко суживающаяся из-за опухолевого тромбоза расширенная почечная вена.

Признаки злокачественного развития:

- центральный аморфный кальциноз, лизис и прорастание костей метастазами; смещение почек. обструкция мочевыводящих путей, ослабление или инвазия мочевыводящей системы; объемное образование, сочетающееся со сгустком крови в мочевыводящей системе.
- экзогенное объемное образование, смещающее мочевыводящую систему и обтурирующее почечные синусы и перинефральный жировой слой; распространение опухолевого тромба на почечную и нижнюю полую вены.
- Гетерогенный дефект, накапливающий контрастное вещество, со средним уровнем ослабления 20-30 HU и облитерацией или утолщением фасции Герота.
- Гиперваскуляризированное объемное образование с венозными озерами, раннее заполнение в венозную фазу и новообразование сосудов. Интересно, что исследование пациентов с выраженными склеротическими изменениями в паренхиме почек и явлениями почечной недостаточности даёт противоположные результаты в отношении информативности фаз

контрастирования. Так, по данным Takebayashi S., Hidai H., Chiba T., et al. у 23 из 24 (96%) пациентов опухоли почек были выявлены в КМФ, в то время, как только у 20 (83%) - в НФ. Авторы объясняют этот факт лишь незначительным контрастированием почечной паренхимы во время КМФ. При этом почечно-клеточная карцинома, которая в 80% гипervasкулярна, легко дифференцируется от почечной паренхимы. Спутать же гиповаскулярную опухоль у пациентов с истончённой паренхимой сложно в связи с тем, что опухоль просцируется как на корковое, так и на мозговое вещество почек. При НФ из-за снижения функции почек и малого контрастирования паренхимы опухоль часто становится изоденсной с паренхимой. МСКТ с последующими двухмерными и трёхмерными реконструкциями изображений может использоваться для предоставления урологу «сосудистой карты» перед операцией. Соотношение опухоли и почечной артерии и её ветвей изучается в артериальная фаза, а почечная вена и её ветвей в кортикомедулярной фазе. Эта информация особенно важна при планировании органосохраняющей операции на почке. В настоящее время нет единого мнения о том, насколько АФ может заменить прямую ангиографию в оценке сосудистой анатомии почек (Айрапетова Г. Д., 2006; Закиров Р.Х 2004; Тилляшайхов М.Н 2018; Roy C 2009). КТ выявляет новообразования почек в 90–97% случаев, размеры, доступные для диагностики этим методом, ограничиваются 0,5–1,0 см.

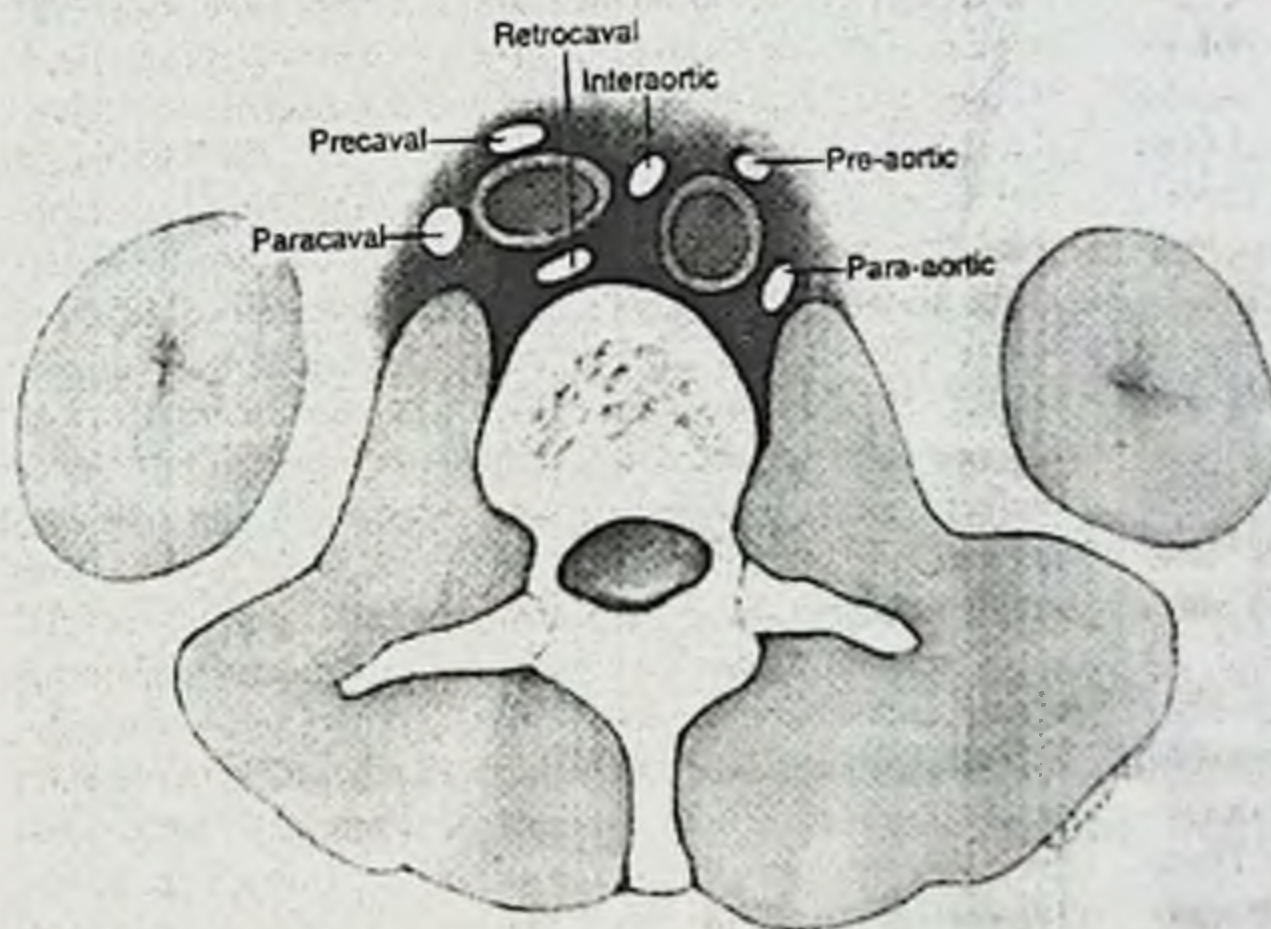


Рис.5.4 Схематическое расположение забрюшинных лимфоузлов на КТ и МРТ

Динамическая МРТ в урологии наиболее часто применяется в диагностике новообразований почки. Метод подразумевает проведение серии исследований в разные сроки после внутривенного введения гадолиниевого контрастного препарата с изучением особенностей его накопления здоровой и опухолевой тканями. Преимуществом динамической МРТ является высокая точность определения локализации и размеров злокачественных новообразований, а также стадии онкологического процесса. Более тонкая оценка инвазии рака почки за пределы капсулы почки достигается при дополнительном применении режима подавления сигнала от жировой ткани. (Григорьев Н. А, 2004).

МР-виртуальная эндоскопия – еще один высокоразрешающий и неинвазивный метод осмотра мочевых путей, который чаще всего не требует применения дорогостоящих контрастных парамагнетиков. Для снижения вероятности артефактов целесообразно внутривенное введение М-холиноблокатора скополамина. МР-виртуальная эндоскопия выполняется менее чем за 20 мин и наиболее применима в диагностике папиллярных новообразований (Negi E.2000).

Как утверждает авторский коллектив под Harisinghani M. G (2006) принципиальное новое контрастное препарат для МРТ, содержащего ферумокстран-10, позволяет сегодня почти со 100% эффективностью обнаруживать метастазы онкологических поражений мочеполовой системы в лимфатические узлы размером >3 мм. Данное вещество состоит из микрочастиц оксида железа, который не накапливается лимфоидной тканью, пораженной опухолью.

Продолжается разработка МР-эластографии. Данный метод, как и его УЗ-аналог, позволит картировать паренхиматозные органы в зависимости от разницы в плотности тканей. По мнению экспертов, наибольшее применение МР-эластография получит в диагностике заболеваний почки (Ketner J 2014)

При МРТ лимфатические узлы также хорошо выделяются на фоне окружающего жира; дифференцировать их от сосудов часто удастся и без внутривенного контрастирования. Фиброзные лимфатические узлы можно отличать от воспалительных и неопластических. Зато не всегда выявляются обызвествления в них. МРТ предпочтительнее КТ в следующих случаях:

- повышенный риск применения йодсодержащих КВ;
- трудности дифференцирования от сосудов при недоступности болюсного контрастирования.



Рисунок.5.6 В режиме T1 лимфатические узлы выглядят гипозоногенным

При МРТ увеличенные лимфоузлы представлены объемными образованиями округлой формы, расположенными по ходу аорты, нижней полой вены и магистральных почечных сосудов. На T1-ВИ они имели среднюю интенсивность сигнала, как правило, однородной структуры. Увеличенные ретроперитонеальные лимфоузлы хорошо дифференцируются от соседних расширенных коллатеральных венозных сосудов. На T2-ВИ лимфоузлы имеют среднюю или низкую интенсивность сигнала. При этом у лимфоузлов размерами более 2 см в диаметре наблюдается ободок сигнала низкой интенсивности вокруг узла, что позволяет четко отличить последний от окружающих тканей и соседних увеличенных лимфатических структур. Порой лимфатические узлы представляют собой обширный конгломерат с неровными контурами и неоднородной структурой. Характеристики МР-сигнала не позволяют четко отличить неопластическую лимфаденопатию от доброкачественной. Неспецифически измененные лимфоузлы обладают теми же признаками, что и метастазы в лимфоузлах. Основным отличием является только размеры лимфоузлов. Главная причина этого физиологические артефакты, связанные с дыханием и перистальтикой кишечника. Одной из причин ложноположительных заключений является многоузловые опухоли. При этом иногда неопластические узлы ошибочно принимаются за лимфоузлы. Суммарные показатели информативности МРТ в исследовании забрюшинной лимфаденопатии при раке почки, составляют: точность - 93,5%, чувствительность - 90,6%, специфичность - 94,7%. (А.С. Переверзев 2010).

Сочетание УЗТ с последующей МРТ является оптимальным и достаточным набором диагностических методов для определения как характера объемных новообразований в почках, так и уточнения степени местной и регионарной распространенности опухолевого процесса, что позволяет адекватно определять объем и/или целесообразность

хирургических вмешательств и сократить период предоперационного обследования пациентов.

В настоящее время существует множество клинических рекомендаций по диагностике и лечению рака почки. Однако не все из них основаны на результатах, полученных в исследованиях, отвечающих всем требованиям доказательной медицины. Поэтому существуют достаточно противоречивые данные об эффективности разных лечебно-диагностических методов. Вследствие этого, разработка алгоритмов диагностики и лечения рака почки, основанных на принципах доказательной медицины, является очень актуальной задачей.

Главная цель современной диагностики рака почки: раннее выявление и морфологическое подтверждение новообразования, а так же определение стадии опухолевого процесса.

5.4. Сравнительная оценка диагностической информативности УЗИ, КТ и МРТ регионарных лимфатических узлов почечно-клеточного рака

В своём исследовании мы провели сравнительный анализ диагностической информативности ультразвукового, компьютерно-томографического и магнитно-резонансного методов. Достоверность информации, полученной при УЗИ, КТ и МРТ оценивали путём сравнения с результатами данных интраоперационной находки.

Поводом для проведения исследования диагностической информативности послужило то, что поражение (метастатическое и/или реактивное) лимфоузлов забрюшинного пространства при раке почки серьезно затрудняет, а зачастую делает невозможным проведение радикального оперативного лечения.

Для сравнения диагностических возможностей методов УЗИ, КТ и МРТ при определении местной распространенности почечноклеточного рака почки на основании полученных данных были рассчитаны величины показателей диагностической эффективности. Наиболее полно отвечают этим задачам такие понятия как чувствительность, специфичность и точность.

Возможны следующие варианты результатов:

- «положительный» у больных с наличием данной болезни - истинно положительные случаи (ИП).
- «отрицательный» у пациентов без заболевания - истинно отрицательные случаи (ИО).

• «положительный» у пациентов, не имеющих болезнь - ложноположительные случаи (ЛП) - ошибки гипердиагностики, или «ложные тревоги».

• «отрицательный» у больных с заболеванием - ложноотрицательные случаи (ЛО) - ошибки гиподиагностики, или «пропуски».

Ложноположительные и ложноотрицательные ошибки представляют собой потери системы диагностики, они снижают диагностическую эффективность исследования.

Чувствительность - вероятность положительного результата теста у лиц с заболеванием. Чем выше чувствительность метода, тем чаще с его помощью выявляют патологические изменения, тем, следовательно, он более эффективен.

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \cdot 100\%$$

Специфичность - вероятность отрицательного результата у лиц без заболевания. Чем выше специфичность метода, тем надежнее с его помощью подтверждается заболевание, то есть он более эффективен.

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \cdot 100\%$$

Диагностическая точность - пропорция правильных результатов (положительных и отрицательных) среди всех обследованных.

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}} \cdot 100\%$$

Изучению были подвергнуты 90 больных с подозрением на увеличенные лимфатические узлы. Исходя из того, что правая и левая почки имеют свои лимфоколлекторы, при изучении возможностей диагностических мероприятий делали упор на эти регионарные лимфоузлы.

Таким образом имело место рак правой почки у 59 больных, рак левой почки у 37 больных. Учитывая что, аортокавальные лимфоузлы являются регионарными для обеих почек мы изучали его у всех больных 3 группы.

Из 60 случаев, когда с помощью УЗИ была установлена наличие увеличенных узлов до 1 см, в 40 случаях интраоперационно была подтверждена, но в 17 случаях обнаружена увеличение до 1,5 см и в 1 случае – до 2 см, т.е. в 18 случаях УЗИ не смогла обнаружить более большие конгломераты лимфатических узлов (ЛУ), а в 2 случаях были получены ложноположительные результаты.

Из 21 случая, при которых с помощью УЗИ выявлен увеличение до 1,5 см ЛУ, интраоперационное подтверждение получено в 15 случаях, в 3 случаях

интраоперационно установлена увеличение до 2 см, и кроме того, в 3 случаях не была диагностирована увеличение размера ЛУ.

Из 5 случаев, при которых с помощью УЗИ выявлен увеличенный ЛУ 2 см и более, интраоперационное подтверждение степени распространения опухоли получено только в 2 случаях, а в 3 случаях интраоперационно установлена менее низкие размеры.

При оценке значений результатов УЗИ по стадии N0-1 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 10 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 86 случаях, ложноотрицательные – в 6 случаях, ложноположительных результатов не было (табл.5.1).

Таблица 5.1.

Оценка значений результатов УЗИ в сравнении с результатами интраоперационной находки (n=104)

Размер лимфатического узла	Истинно положит. Значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. Значение
до 1 см	10	2	86	0	6
1-1,5 см	34	6	44	2	18
2 см и более	11	4	83	3	3

Полученные значения теста при ультразвуковом исследовании в определении степени распространения опухоли в таблице 5.2.

Ультразвукового исследования больных с опухолями почки показали, что чувствительность УЗС при определении увеличения лимфатического лимфоузла до 1 см составляет 66,7%, 1-1,5 см – 68,9%, более 2 см – 73,3%. Специфичность УЗС в определении увеличения ЛУ до 1 см. -81,1%, 1-1,5 см – 85,7%, более 2 см – 86,5%. Диагностическая точность в определении увеличения ЛУ до 1 см. -84,2%, 1-1,5 см –80,8%, более 2 см – 84,2%.

По данным МСКТ и интраоперационной находки операционного материала увеличения лимфатического лимфоузла до 1 см выявлена в 10 случаях, в 49 случаях - увеличения лимфатического лимфоузла 1-5 см, в 28 случаях - увеличения лимфатического лимфоузла 2 см и более.

Из 10 случаев, при которых с помощью КТ выявлено наличие увеличенных узлов до 1 см интраоперационное подтверждение получено в 9 случаях, а в 1 случае интраоперационно установлена увеличение ЛУ 1,5 см, т.е. результаты КТ в 1 случае оказались ложноотрицательными.

Из 39 случаев, когда с помощью МСКТ была установлено увеличение ЛУ 1-1,5 см, что во всех 39 случаях интраоперационно была подтверждено.

Значения теста при ультразвуковом исследовании в определении размера лимфатического узла

Показатель	Значение теста при ультразвуковом исследовании по стадиям		
	До 1 см (%)	1-1.5 см (%)	2,0см и более (%)
Чувствительность	66,7±3,9	68,9±3,8	73,3±2,1*
Специфичность	81,1±5,8	85,7±5,4	86,5±6,1
Точность	84,2±6,6	80,8±6,8	84,2±6,1

Примечание: * - различия по сравнению с данными лимфоузлами до 1 см значимы (* - $P < 0,05$); различия между данными УЗИ для лимфоузлов 1-1.5 см и более 2 см незначимы ($P > 0,05$)

Из 27 случаев, при которых с помощью КТ выявлен увеличение ЛУ 2 см и более интраоперационное подтверждение получено в 18 случаях, а в 9 случаях интраоперационно установлена увеличение до 1 см, т.е. результаты КТ в 9 случаях оказались ложноположительными.

При оценке значений результатов КТ в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 7 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 79 случаях, ложноотрицательные – в 1 случае, ложноположительных результатов не было (табл. 5.3).

Полученные данные по сравнительной оценке результатов КТ исследования больных с опухолями почки показали, что чувствительность КТ при определении увеличения лимфатических узлов до 1 см составляет 90%, 1-1,5 см – 97,5%, а при увеличении 2 см и более – 100%. Специфичность КТ в определении увеличения лимфатических узлов до 1 см 87,3%, 1-1.5 см – 88,5% и 2 см и более – 100%. Диагностическая точность КТ в определении увеличения лимфоузлов до 1 см равна 87,6%, 1-1,5 см – 89,9%, 2 см и более – 98,9%.

Таблица 5.3.

Оценка значимости результатов КТ в сравнении с результатами
интраоперационной находки (n=89)

Окончательный диагноз	Истинно положит. значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
до 1 см	7	2	79	0	1
1-1,5 см	35	4	49	0	1
2 см и более	15	3	62	9	0

Изучение результатов магнито-резонансной томографии почек и мочевыводящих путей, печени и забрюшинных лимфоузлов проведено 22 оперированным больным.

На основании проведенных МРТ исследований в 2 случаях больным была установлено увеличение лимфатических узлов до 1 см, в 6 случаях – 1-1,5 см, в 14 случаях – увеличение ЛУ 2 см и более

По данным интраоперационной находки операционного материала увеличение ЛУ до 1 см выявлено в 2 случаях, в 7 случаях – 1-1,5 см, в 13 случаях – увеличение ЛУ более 2 см.

Таблица 5.4.

Значения теста при компьютерной томографии в определении степени
увеличенных лимфоузлах

Показатель	Значение теста при компьютерной томографии по		
	До 1 см (%)	1-1.5 см (%)	2,0 см и более (%)
Чувствительность	90±3,5	97,5±2,2	100*
Специфичность	87,3±4,1	88,5±3,5*	100*
Точность	87,6±4,2	89,9±4,3*	98,9*

Примечание: * - различия по сравнению с данными лимфоузлами значимы (* - $P < 0,05$); различия между данными МСКТ для лимфоузлов незначимы ($P > 0,05$)

Из 6 случаев, когда с помощью МРТ была установлена увеличение ЛУ до 1 см, в 5 случаях интраоперационно подтверждена, а в 1 случае результат МРТ был ложно отрицательным.

Из 11 случаев, при которых с помощью МРТ был выявлено увеличение ЛУ 1-1,5 см интраоперационное подтверждение получено в 9 случаях, а в 2

случаях интраоперационно установлена увеличение до 1 см, т.е. результаты МРТ в 2 случаях оказались ложноположительными.

При оценке значений результатов МРТ по увеличению 2 см и более в сравнении с результатами интраоперационной находки операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 20 случаях, истинно подозрительных, ложноотрицательных и ложноположительных результатов не было.

Таблица 5.5

Оценка значений результатов МРТ в сравнении с результатами интраоперационной находки (n=22)

Окончательный диагноз	Истинно положит. значение	Истинно подозрит. значение	Истинно отриц. значение	Ложно положит. значение	Ложно отриц. значение
до 1 см	2	0	20	0	0
1-1,5 см	4	1	16	0	1
2 см и более	7	2	11	2	0

При оценке значений результатов МРТ по стадии T2 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 4 случаях, истинно подозрительные – в 1 случае, истинно отрицательные – в 16 случаях, ложноотрицательные – в 1 случае, ложноположительных результатов не было (табл. 5,5).

При оценке значений результатов МРТ по стадии T3 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 7 случаях, истинно подозрительные – в 2 случаях, истинно отрицательные – в 11 случаях, ложноположительные – в 2 случаях и ложноотрицательных результатов не было (табл. 5.6).

При оценке значений результатов МРТ по стадии T4 в сравнении с результатами интраоперационной находки и гистологического исследования операционного материала истинно положительные результаты получены в 2 случаях, истинно отрицательные – в 19 случаях, ложноположительные – в 1 случае, истинно подозрительных результатов и ложноотрицательных результатов не было (табл. 5.6).

Таблица 5.6

Значения теста при магнитнорезонансной томографии в определении степени распространения опухоли почки по стадиям T

Показатель	Значение теста при магнитнорезонансной томографии		
	До 1 см (%)	1-1.5 см (%)	2,0см и более (%)
Чувствительность	83,3±4,3	100	100*
Специфичность	80,5±3,8	84,6±3,1*	95
Точность	90,5±2,3	93,9±2,3*	95,5

Примечание: * - различия по сравнению с данными лимфоузлами значимы (* - $P < 0,05$); различия между данными МСКТ для лимфоузлов незначимы ($P > 0,05$)

Таблица 5.7

Сравнительное изучение показателей выявляемости УЗИ, КТ и МРТ при оценке поражения регионарных лимфатических узлов

Признак распространённости		ИП	ИО	ЛП	ЛО
Увеличение лимфоузлов	Паракавадные				
	УЗИ, n=59	15	24	11	11
	КТ, n=59	22	25	7	5
	МРТ, n=59	28	25	3	3
	Аортокавадных				
	УЗИ, n=96	32	33	16	15
	КТ, n=96	42	38	7	9
	МРТ, n=96	46	43	3	4
	Аортальных				
	УЗИ, n=37	12	13	8	4
	КТ, n=37	14	16	4	3
	МРТ, n=37	16	19	1	1

При оценке критерия метастазирования в регионарные лимфоузлы при

раке почки получены следующие результаты.

По данным УЗИ получено 15 ИП результатов, 24 - ИО, 11 - ЛП и 11 - ЛО результата. При КТ ИП результаты выявлены в 22 случаях, ИО в 25, ЛП в 7 и ЛО в 5 случаях. При МРТ, ИП результаты получены в 28 случаях, ИО в 25, ЛП в 3 и ЛО в 3 случаях (табл. 5.7). Чувствительность МРТ – 90,3%, при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 81% и выше УЗИ – 57,7%. Специфичность УЗИ – 68,6% оказалась ниже, чем специфичность КТ – 78,1% ($P < 0,01$) и МРТ – 89,2% ($P < 0,001$), точность МРТ – 89,8% оказалось выше при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 79,6 и выше УЗИ – 63,9%. (табл. 5.7).

Таблица 5.8

Сравнительное изучение показателей информативности УЗИ, КТ и МРТ при оценке поражения регионарных лимфоузлов

		УЗИ		
		Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Увеличение	Паракавадных	57,7±6,4	68,6±7,3	63,9±7,5
	Аортокавадных	68,8±5,4	67,3±6,9	67,7±6,4
	Аортальных	75±5,4	61,9±6,9	67,6±6,4
		КТ		
		Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
не лимфоуз	Паракавадных	81,0±8,9	78,1±9,0**	79,6±9,0
	Аортокавадных	82,4±7,0	84,4±8,9	83,3±8,0
	Аортальных	82,3±7,0	80±8,9	81,0±8,0

		МРТ		
		Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
Увеличение	Прекавадных	90,3±7,2	89,2±7,5***	89,8,0±7,3**
	Аортокавадных	92±5,0	93,4±6,0*	92,7±5,4*
	Аортальных	94,1±5,0	95,0±6,0*	94,5±5,4*

Примечание: * - различия по сравнению с данными УЗИ значимы ($P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$); различия между данными КТ и МРТ незначимы ($P > 0,05$)

При оценке критерия метастазирования в аортокавадные лимфоузлы получены следующие результаты. При УЗИ получено 32 ИП результатов, 39

- ИО, 16- ЛП и 15 - ЛО результата. При проведении КТ ИП результаты выявлены в 42 случаях, ИО в 38, ЛП-7 и ЛО 9 случая. При МРТ, ИП результаты получены в 46 случаях, ИО в 43, ЛП в 3 и ЛО в 4 случаях (см. табл. 3.1). Чувствительность МРТ – 92,0%, при диагностике этого критерия, также оказалась практически одинаковой с КТ – 82,3% и выше УЗИ – 68,0% ($P < 0,05$). Специфичность УЗИ – 67,3% оказалась ниже, чем специфичность КТ – 84,4% и МРТ 93,4%, точность МРТ-92,7% оказалось выше при диагностике этого критерия, оказалась практически одинаковой с КТ – 83,3 и выше УЗИ – 67,7%. (табл. 5.9).

Практически аналогичные результаты получены и при выявлении лимфатических узлов аортальной областей.

При УЗИ получено 12 истинно положительных результатов, 13 – истинно отрицательных, 8 – ложноположительных и 4 ложноотрицательных результата. При КТ получено: ИП – 14 результатов, ИО – 16, ЛП – 4 и ЛО – 3 результата. По данным МРТ, ИП результат установлен в 16 случаях, ИО в 19 и по 1 ЛП и ЛО результату (табл. 8). При определении этого критерия распространенности, наиболее лучшие результаты получены при проведении магнитно-резонансной томографии. Чувствительность МРТ 94,1% оказалась выше чем как КТ – 82,3%, так и УЗИ – 75%. Однако, специфичность также оказалось более выше у МРТ-95%, чем у КТ – 80% и 61,9% соответственно, и также выше чем у УЗИ – 67,6%.

В качестве иллюстрации приводим следующие фотографии.



Рис. 5.7. Ультразвуковая картина рака левой почки

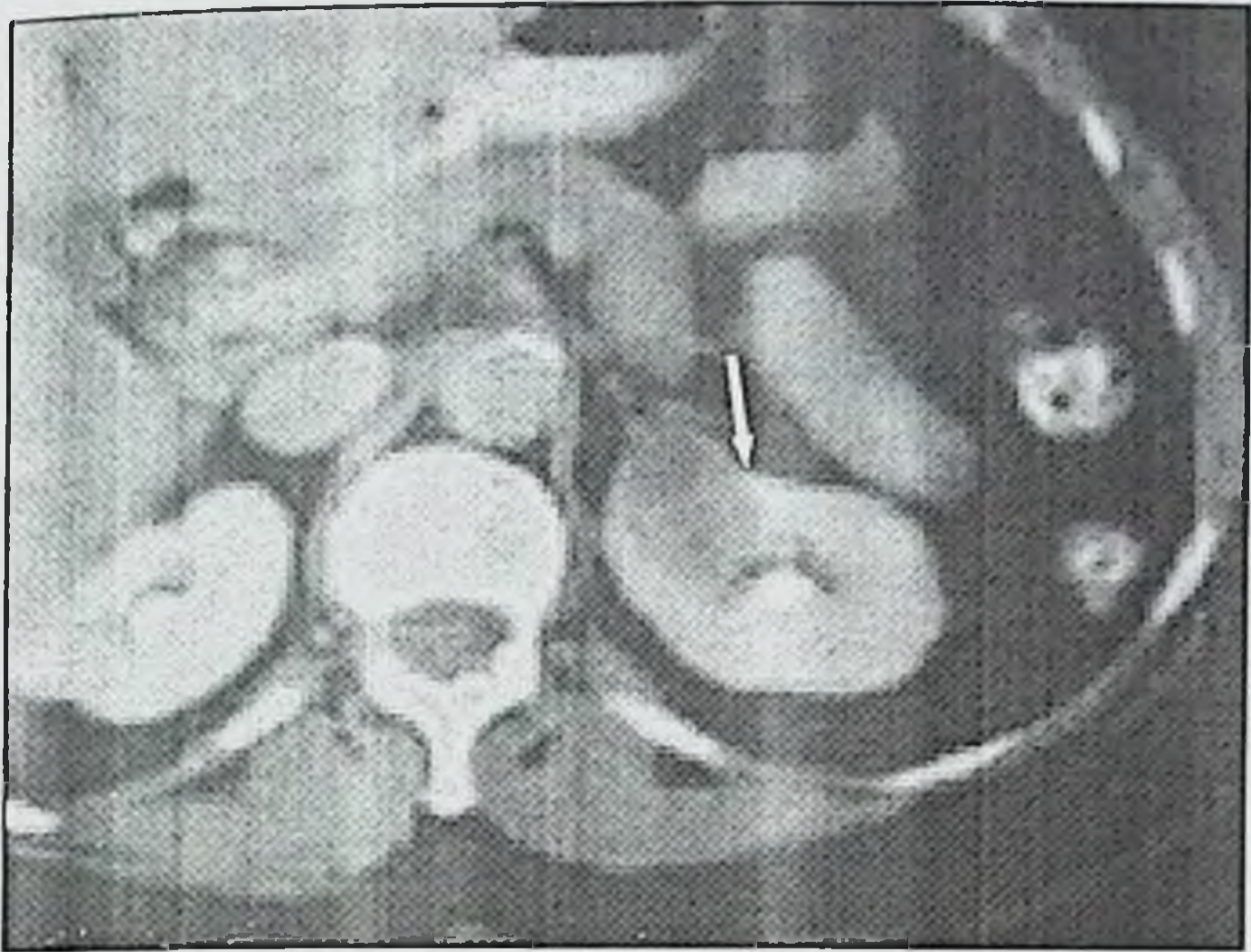


Рис. 5.8. Компьютерно-томографическая картина рака почки

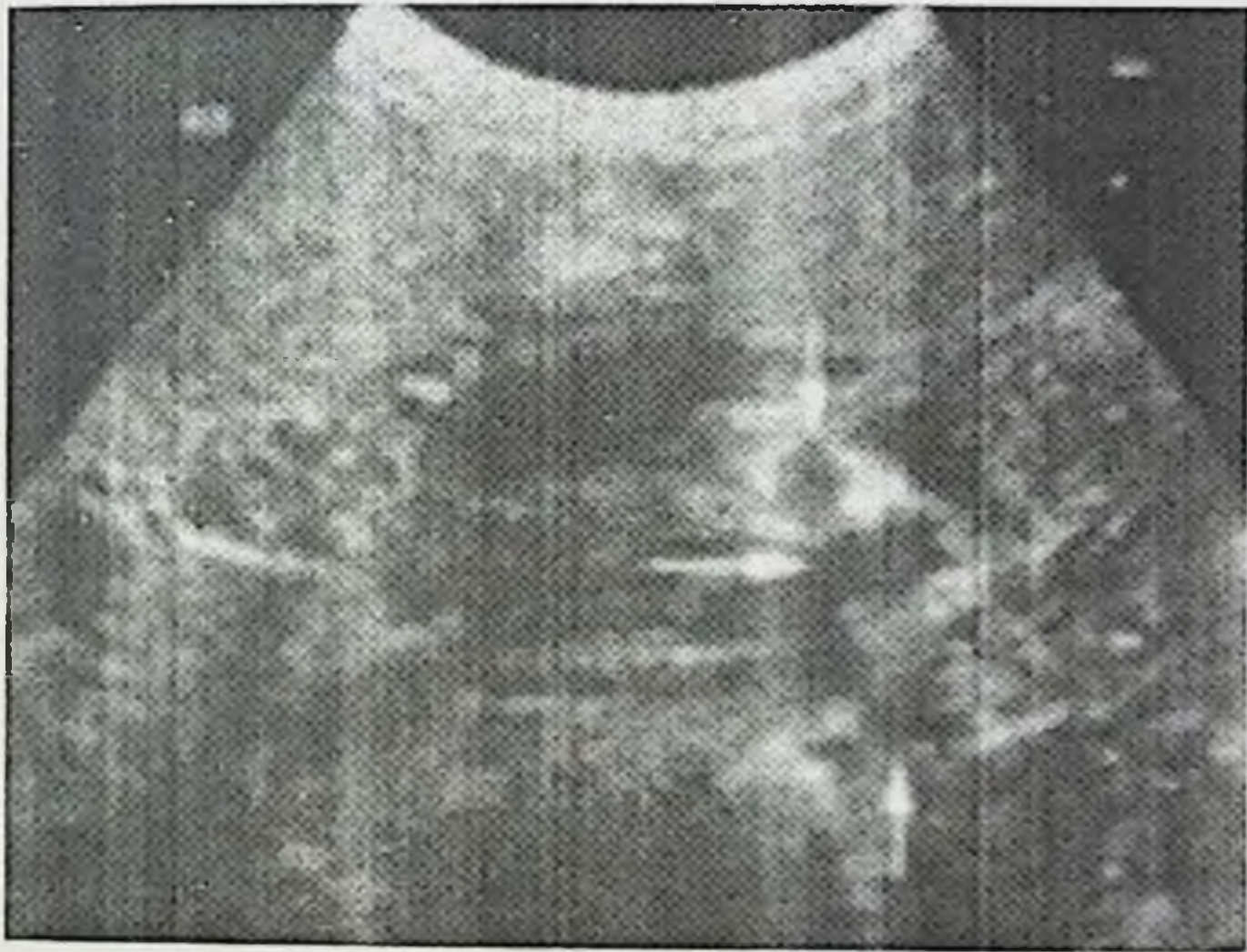


Рис. 5.9. Ультразвуковая картина увеличенных аортальных лимфоузлов

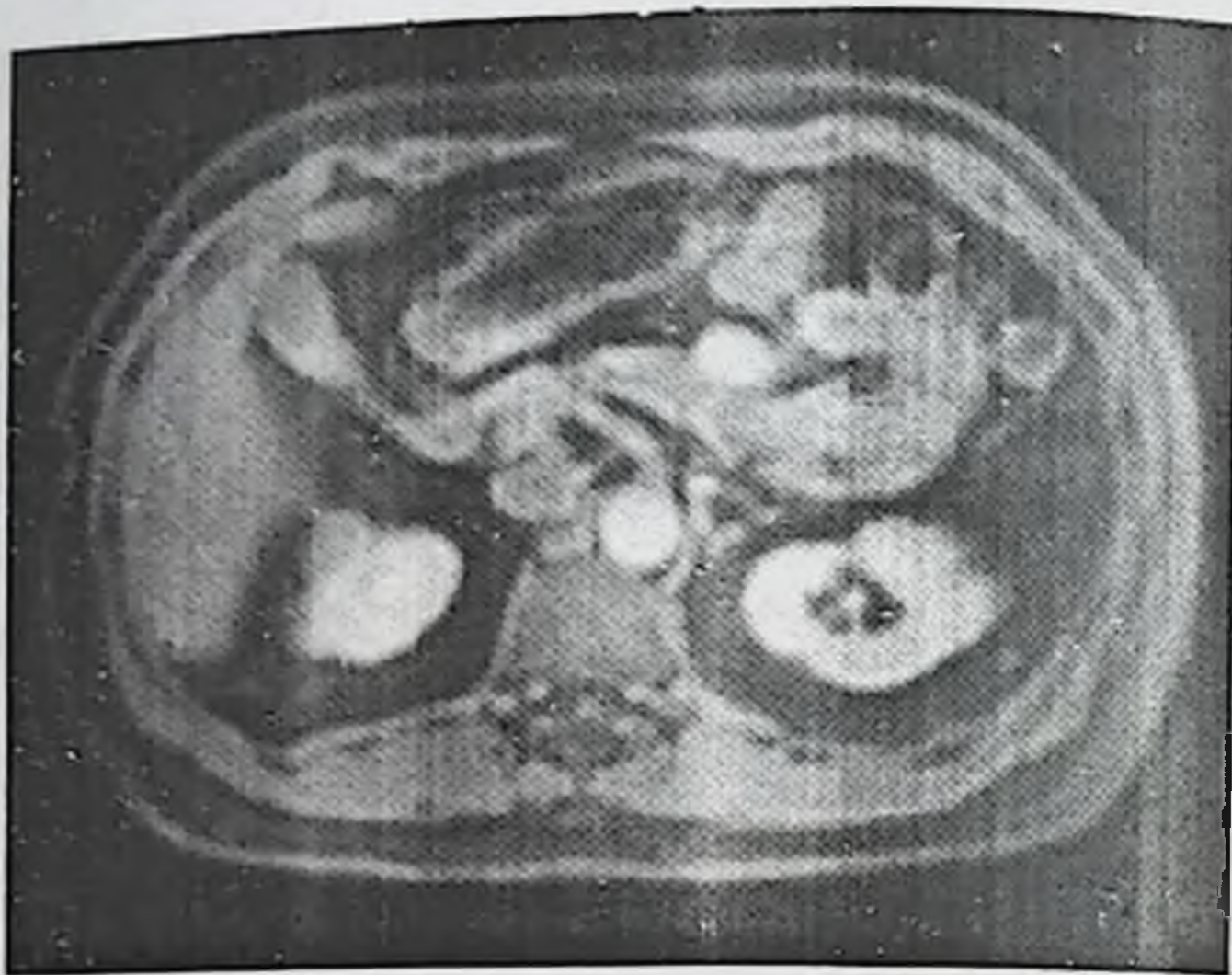


Рис. 5.10 Компьютерно-томографическая картина увеличенных аортальных лимфоузлов



Рис. 5.11. Магнитнорезонансная томография – картина рака почки

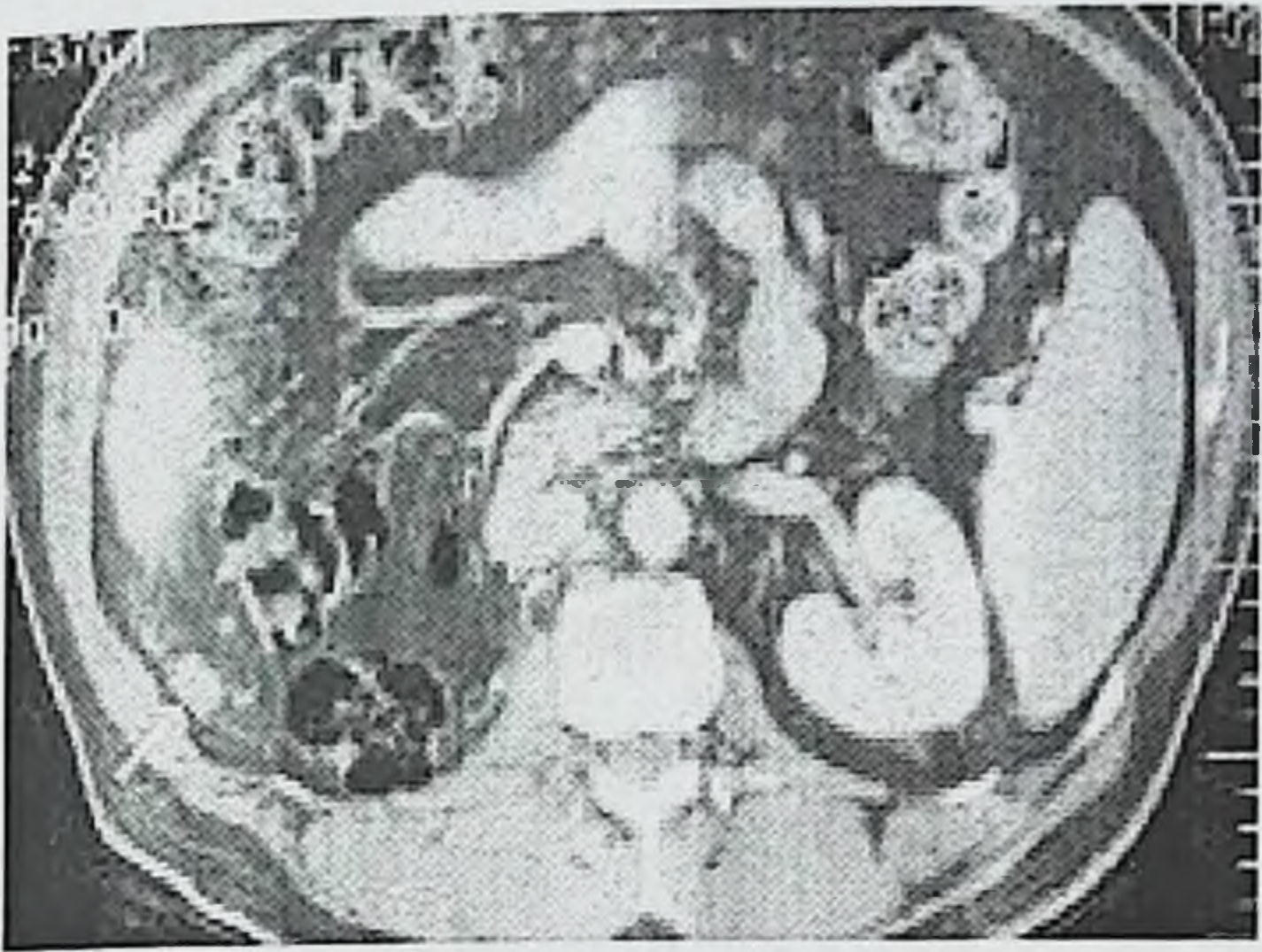


Рис. 5.12. КТ картина рецидива рака почки после обычной нефрэктомии

5.5. Экономическая эффективность методов диагностики

Экономический эффект был определен по формуле

$Эф = [(Б1 * Тдр * Р) + (Л1 * Тдк * Р)]$, где

Б1- среднегодовой размер пособия по временной нетрудоспособности 1 работника за счет средств социального страхования. Согласно указу Президента Республики Узбекистан от 26.08.2016 года №УП-4672 «О повышении размеров заработной платы, пенсий и стипендий и социальных пособий», с 1 сентября 2016 года установлены минимальные размеры по пособию престарелым и нетрудоспособным гражданам, не имеющим необходимого стажа работы, в размере 156.310 сумов в месяц

Таблица 5.9

Расход на диагностические мероприятия для одного больного сумовом эквиваленте (2017г.)

	Анализ	с МСКТ (мультиконтрастная компьютерная томография)	С МРТ (магнитно- резонансная томография)
1	Консультация онколога	46670	46670
2	УЗД брюшной полости	84411	84411
3	УЗД мочеполовой системы	74151	74151
4	УЗД забрюшинных узлов	42328	42328
5	Доплерография	43000	43000
6	ВИЧ-СПИД	86682	86682
7	Гепатит С	73119	73119
8	Гепатит В	82884	82884
9	Реакция Вассермана	69486	69486
10	Группа крови	31694	31694
11	Биохимия крови	227361	227361
12	Резус фактор	26596	26596
13	Коагулограмма	70063	70063
14	Общий анализ крови	35686	35686
15	Общий анализ мочи	36088	36088
16	Время свертывания крови	11501	11501
17	ФГДЭС	118563	118563
18	ЭКГ	76520	76520
19	Экскреторная урография	0	122000
20	МСКТ с внутривенным контрастированием	137000	нет
21	МРТ	0	130000
	Всего	1373803	1488803

Тдк - Разница в продолжительности лечения больного в данном периоде по сравнению с базисным периодом в календарных днях

Тдр - разница в продолжительности лечения в рабочих днях

Р - число пролеченных больных

Л1 - фактическая стоимость 1 койка дня в стационаре

Экономическая эффективность рассчитана по формуле

$Эф = Э/З$, где

Э - экономический эффект, 2 - затраты на 1 больного за сутки пребывания в стационаре.

Так в нашем исследовании Эф составил для МСКТ

$$Эф = ((156310 * 12 * 130) + (1373803 * 1 * 130)) / 1021996,3 = 4033,34 \text{ сум}$$

Эф для МРТ

$$Эф = ((156310 * 12 * 130) + (1488803 * 1 * 130)) / 1021996,3 = 427,97 \text{ сум}$$

$$427,97 - 403,34 = 24,63 \text{ сумов}$$

Таким образом, проведение МСКТ способствовало снижению затрат на 1 пациента за 1 день пребывания в стационаре на 24 сумов, следовательно, при проведении данного исследования у 130 пациентов за 1 день пребывания в стационаре было сэкономлено за 131 койка дней составила 3621348,9 сумов. Это было достигнуто тем, что во время проведения МСКТ нет необходимости проводить экскреторную урографию, так как при МСКТ проводится одновременно и контрастное исследование мочевых путей. При МРТ такой возможности нет, поэтому для изучения функциональной особенности почек приходится выполнять экскреторную урографию, что приводит к увеличению затрат.

На основании сопоставления данных УЗИ, КТ и МРТ с результатами интраоперационных ревизий, вычислены показатели диагностической информативности при оценке местно-регионарной распространённости рака почки для каждого из приведённых методов исследования.

Полученные данные нашего исследования показывают, что включение в комплексный план обследования больных раком почки КТ и/или МРТ позволяет повысить эффективность диагностики изменений в лимфатических узлах у этой сложной категории больных. Установлено, что при установлении стадии заболевания актуальным является сочетание всех методов исследования.

Резюмируя всё вышесказанное, мы пришли к выводу, что диагностическая ценность КТ и МРТ являются эффективным инструментом в диагностике местной распространённости рака почки и должны иметься в арсенале всех клиник, занимающихся хирургическим лечением данной патологии.

Объем удаления лимфоузлов должен определяться региональным оттоком лимфы от почек. Расширенное ипсилатеральное удаление узлов может показать, во-первых, степень обсеменения, во-вторых, способствовать улучшению выживаемости и в конечном итоге позволяет точно установить стадию опухолевого процесса. Степень обсеменения лимфоузлов зависит от тщательности и обширности морфологического исследования. Вероятность поражения регионального лимфатического аппарата почки зависит от размеров первичной опухоли.

Использованием современных визуализирующих методов диагностики, обладающих высокой информативностью, возможно определить увеличение лимфоузлов. Однако ответить утвердительно на вопрос, есть ли в них метастазы, в начальных стадиях метастазирования довольно проблематично. Биопсия почки - прижизненное морфологическое исследование почечной ткани с помощью чрескожной пункции (закрытая биопсия) или оперативным методом (открытая, полуоткрытая биопсия). Биопсия почки должна производиться только в специализированных нефрологических отделениях по строгим показаниям.

5.6 Показания к биопсии почки

I. Уточнение диагноза:

при клубочковой или канальцевой органической протеинурии, нефротическом синдроме - для разграничения гломерулонефрита, амилоидоза, диабетической нефропатии, хронического интерстициального нефрита, пиелонефрита;

при почечной двусторонней гематурии (после исключения урологического источника кровотечения) с целью дифференциальной диагностики между диффузным пролиферативным гломерулонефритом, болезнью Берже, наследственными нефритами, хроническими интерстициальными нефритами;

при быстро прогрессирующей почечной недостаточности с нормальными размерами почек (при наличии условий для срочного гемодиализа в случае осложнений биопсии) для разграничения подострого нефрита, синдрома Гудпасчера, острого интерстициального нефрита, острого канальцевого некроза, кортикального некроза, гемолитически-уремического синдрома;

при тубулопатии неясного генеза.

II. С целью подбора терапии.

Для уточнения активности, исключения морфологических вариантов нефрита, делающих массивную иммунодепрессивную терапию бесперспективной, определения выраженности фибропластической трансформации почечной ткани:

при брайтовом хроническом гломерулонефрите с выраженным мочевым или нефротическим синдромом;
при волчаночном нефрите с умеренным мочевым синдромом или с начальными признаками почечной недостаточности;
при быстро прогрессирующем нефрите.

III. С целью динамического наблюдения (повторные биопсии):

для контроля за эффективностью терапии при брайтовом и волчаночном гломерулонефрите, амилоидозе;

для контроля за состоянием трансплантата при пересадке почки.

Результат биопсии почки в 20% случаев принципиально изменяет клинический диагноз при дифференциальной диагностике нефрита и амилоидоза почек. В 30% биопсия почки, не меняя клинический диагноз, существенно влияет на терапевтическую тактику, выявляя стероидорезистентные формы гломерулонефрита.

Меньшее значение имеет биопсия в разграничении брайдова нефрита с паранеопластической нефропатией, с нефритом при системных заболеваниях соединительной ткани, бактериальном эндокардите.

Противопоказания к биопсии почки

Абсолютные противопоказания: наличие у больного единственной функционирующей почки, непереносимость новокаина, нарушения свертывающей системы крови (гипокоагуляция, тромбоцитопения, геморрагические диатезы), аневризма почечной артерии, тромбоз почечных вен, повышение венозного давления в большом круге кровообращения (правожелудочковая недостаточность), гнойный перинефрит, гидро(пио)нефроз, кавернозный туберкулез почки, опухоль почки.

Процедура не может проводиться больным, с которыми нельзя вступить в контакт (кома, психоз, деменция).

Относительные противопоказания к биопсии почки: тяжелая диастолическая гипертония (выше 110 мм рт. ст.), выраженная почечная недостаточность (содержание креатинина в сыворотке более 0,5 ммоль/л), далеко зашедший общий атеросклероз, узелковый периартериит, миеломная болезнь, нефроптоз, патологическая подвижность почки.

Подготовка к чрескожной (закрытой) биопсии почки: Для проведения биопсии необходимы данные о "состоянии свертывающей системы крови (коагулограмма, время кровотечения, число тромбоцитов), а также о суммарной и отдельной функциональной способности почек, их расположении и подвижности (внутривенная урография в положении лежа и стоя, радионуклидная ренография, эхография). Обязательно определение группы крови и резус-фактора. При тяжелом гипертоническом синдроме

применяется управляемая гипотония в период биопсии и в течение 1-3 сут после пункции.

Методика биопсии почки: Для определения места и глубины биопсии используется расчет урограммы по Kark и двухмерная эхография. Поиск почки проводится под местной послеинной анестезией 50-70 мл 0,25% раствора новокаина. Появление косвенных признаков (маятникообразные, связанные с дыханием движения поисковой иглы, ощущение прокола почечной капсулы, кровотечение из иглы) свидетельствует об обнаружении почки. В момент биопсии больного просят держать дыхание.

Для профилактики осложнений больной в течение 3 ч лежит на пузыре со льдом, в течение последующих 2 сут сохраняется строгий постельный режим, назначают гемостатические средства (викасол, хлорид кальция) и антистафилококковые антибиотики.

Эффективность биопсии повышается при использовании эхографии, особенно при применении метода секторального сканирования с контролем поиска почки иглой с помощью дисплея. Крайне важен немедленный визуальный контроль за качеством биоптата (наличием клубочков) с помощью лупы. Биоптат, содержащий 8-10 клубочков, количество, необходимое для морфологического заключения, может быть получен при закрытой биопсии в 90% случаев.

Осложнения биопсии почки: Кровотечение в почечную лоханку, мочевые пути, проявляющееся микрогематурией, наблюдается в половине случаев, реже развивается макрогематурия. Последняя может протекать бессимптомно, нередко сопровождается почечной коликой. Длительная макрогематурия (более 3 сут) обычно вызвана инфарктом почки. Массивное кровотечение под капсулу, в паранефральную клетчатку с образованием периренальной гематомы наблюдается в 0,5-1,3% случаев, клинически проявляется интенсивными болями в пояснице, снижением АД и гемоглобина крови, при рассасывании сопровождается лихорадкой. Это осложнение выявляется при эхографии и внутривенной урографии ("смазанность" контуров *m.psoas*, отсутствие смещаемости почки при дыхании). Периренальная гематома (даже массивная) редко требует хирургического вмешательства.

К редким осложнениям биопсии почки относятся разрыв ее нижнего полюса, гнойный паранефрит, образование артериовенозной внутрипочечной фистулы, повреждения других органов (печени, селезенки, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, плевры и легких, мочеточников, нижней полой вены). Летальность при биопсии составляет 0,05-0,17%.

Использованная литература

1. Айрапетова Г. Д., Лукьянченко А. Б., Матвеев В. Б. - Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике кистозных форм рака почки// - Медицинская визуализация 2006, N5, стр. 61-67.
2. Айрапетова Г. Д., Лукьянченко А. Б., Матвеев В. Б. - Возможности МРТ в диагностике венозного тромбоза при злокачественных опухолях почек// - Материалы IV съезда онкологов и радиологов СНГ. Баку, 28.09 – 01.10.2006, с. 71.
3. Айрапетова Г. Д., Лукьянченко А. Б., Матвеев В. Б. - Магнитно-резонансная томография в диагностике почечно-клеточного рака// - Вестник онкологии, 2007, N1, стр.26-31
4. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. //Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. – М., 2001. – 192 с.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А., Григорьев Н.А. и др// Особенности диагностики новообразования почки до 4 см. Медицинская визуализация 2003; 2: 33-38.
6. Беличенко О.И., Синицын В.Е., Стукалова О.В., Терновой С.К. //Клиническое применение магнитно-резонансной томографии. // Русский медицинский журнал 1996 г, том 3, № 7
7. Григорьев Н. А. Диагностика урологических заболеваний с использованием магнитно-резонансной томографии. Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2004
8. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Зайцева Е.В., Диагностические возможности магнитно-резонансной, ультразвуковой и рентгенографии при исследовании сосудов почек Медицинская визуализация №1. 2003, стр 106-119
9. Закиров Р.Х., Камалов И.И., Галсеев Р.Х. и др. СКТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований почек. В кн.: Материалы Всероссийского научного форума «Достижения и перспективы лучевой диагностики», Москва 2004, 69-70.
10. Зубарев А.В., Козлов В.П., Насникова И.Ю., Сальников Д.В., Гришин М.А. Новые доплеровские методики в диагностике объемных образований почек// Кремлевская медицина. Клинический вестник 2, 1999
11. Зубарев А.В., Гажонова В.Е., Зайцева Е.В., Перепада Е.В., Диагностические возможности магнитно-резонансной, ультразвуковой и рентгенографии при исследовании сосудов почек Медицинская визуализация №1, 2003, стр 106-119
12. Зубарев А.В., Насникова И.Ю., Козлов В.П. и соавт.// Современная ультразвуковая диагностика объемных образований почек.- В кн.: 3-ий съезд Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине.-Тезисы докладов.-Москва.-25-28 октября 1999 г.-с.117
13. .В. Зубарев, В.Е. Гажонова, Е.В. Зайцева, Е.В. Перепада, Д.В. Сальников Диагностические возможности магнитно-резонансной, ультразвуковой и рентгенографии при исследовании сосудов почек Медицинская визуализация №1, 2003, стр 106-119
14. Низамов Д.Ф., Рахимов Н.М. Диагностическая эффективность методов визуализации почечно-клеточного рака по данным операционного материала// Доктор ахборотномаси. – Самарканд. 2018.- №2. - С. 62-70

15. А.С. Переверзев, Д.В. Шукин Ю.А. Переверзев //Роль МРТ в диагностике
забрюшинной лимфаденопатии при ангиолипоме и раке почки// Онкология . Т. 2 .
№ 4 . 2010
16. Петричко М.И. Миллер А.М., Глазун Л.О. и др. Особенности клиники, диагностики
и лечения опухолей почек в современных условиях // Дальневосточный мед. журн.
2000. « 4. С. 14—18
17. Рахимов Н.М., Абдукаримов Т.О. «Современные методы диагностики и лечения
рака почки» // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2015.- №1. - С. 38-41.
18. Рахимов Н.М., Абдукаримов Т.О. Выбор неинвазивного метода визуализации
регионарных лимфоузлов ПКР // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд,
2015.- №2. - С. 98-102
19. Сергеев Н.И //Магнитно-резонансная томография в диагностике метастатического
поражения позвоночника, костей таза// Вестник N 7 РНЦРР МЗ РФ
20. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Абдукаримов М.Г, Алоев Б.Б.,
Хасанов Ш.Т. Компьютерная томография в диагностике опухолевого тромбоза
почечной и нижней полой вены// Проблемы биологии и медицины. – Самарканд,
2018.- №3. - С. 117-120
21. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М. Неинвазивные методы
диагностики регионарных лимфатических узлов и интралюминарных венозных
тромбозов почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент,
2018. - с.31
22. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Лучевая диагностика лимфогенного метастаза
почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - с.30
23. Фёдоров В.В., Кармазановский Г.Г., Гусева Е.Б. и др.// Хирургическое
моделирование на основе данных компьютерной томографии. М: Видар; 2003
24. Харченко В.П., Каприн А.Д., Ананьев А.П.// Значение ангиографии в диагностике
рака почки. Вестник рентгенологии и радиологии 2001; 1: 50-54.
25. Belldegrun A and deKernion JB // Renal tumors.// In:Campbell.s Urology, Phyladelphia:
W.B.Saunders Co, 1998; 3, chap1.76: 2283.325.
26. Birendra Josbi. "Визуализация объемных образований почек" // "SonoAcc-
International" N4, 1999 г
27. Catherin R., Xavier B., Sofiane el Ghali. Imaging in renal cell cancer // EUA Update
Series. – 2013. – Vol. 1. – P. 209_214
28. Choyke P.L. Detection and staging of renal cancer // Magn. Reson. Imaging. Clin. North.
Amer. – 1997. – Vol. 5. – P. 29–47
29. Gettman MT, Blute ML, Iocca AJ, et al. Significance of the 1997 TNM staging system
for pathologic classification of renal cell carcinoma. J Urol 1999; 161:193, abst. 735
30. Halpern E. J. Contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer // Rev. Urol. –
2006; 8 (1): 29–37
31. Harisinghani M. G., Saksena M. A., Hahn P. F. et al. Ferumoxtran-10-enhanced MR
lymphangiography: does contrast-enhanced imaging alone suffice for accurate lymph
node characterization? // AJR Am J. Roentgenol. – 2006; 186 (1): 144–148
32. Henderson R.J., Germany R., Peavy P.W. et al. Fat density in renal cell carcinoma:
Demonstration with computerized tomography // J. Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 1347–
1348

33. Kabala J, Gillatt D, Persad R, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of the renal carcinoma. *Br J Radiol* 1991; 64: 683-9
34. Kemper J., Sinkus R., Lorenzen J. et al. //MR elastography of the prostate: initial in-vivo application // *Rofo.* – 2014; 176 (8): 1094–1099
35. Kramer LA. Magnetic resonance imaging of renal masses. *World J Urol* 1998; 16: 22-8
Neri E., Boraschi P., Caramella D. et al. MR virtual endoscopy of the upper urinary tract // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2000; 175 (6): 1697–1702
36. McCleannan B.L., Deyoe L.A. The imaging evaluation of renal cell carcinoma. diagnosis and staging // *Radiol. Clin. North. Amer.* – 1994. – Vol. 32. – P. 55_69]
37. Neri E., Boraschi P., Caramella D. et al. MR virtual endoscopy of the upper urinary tract // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2000; 175 (6): 1697–1702
38. Novick A.C., Campbell S.C. //Renal tumors/ *Campbell,s Urology / Ed. Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D.* – Philadelphia:Saunders, 2002. – P. 2672_2731
39. Pannu H.K., Fishman E.K. Multidetector computed tomographic evaluation of the renal artery // *Abdom. Imaging.* 2002. V. 27. P. 611–619.
40. Roy C., Tuchman C., Morel M., et al. Is there still a place for angiography in the management of renal mass lesions? *Eur Radiol* 2009. vol 9, №2, 329-335
41. Seaman E., Goluboff E.T., Ross S., Sawczuk I.S. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma // *Urology.* – 2006. – Vol. 48. – P. 692–695
42. Szolar D.H., Zebedin D., Unger B. et al. Radiologic staging of renal cell carcinoma // *Radiologe.* – 1999. –Vol. 39. – P. 584_590
43. Takebayashi S., Hidai H., Chiba T., et al. Using helical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis: value of early enhanced images. *AJR* 1999; 172: 429-433
44. Zagoria R.J., Bechtold R.E., Dyer R.B. Staging of renal adenocarcinoma: role of various imaging procedures. *AJR* 1995; 164: 363-370

Глава 6. Патолого-анатомическое строение рака почки

1. Конвенционный (типичный, светлоклеточный) ПКР — наиболее распространенная форма рака почки (60–65 % всех почечноклеточных опухолей и 70–75 % случаев ПКР). Макроскопически опухоль обычно представлена солитарным узлом, размер которого может варьировать в широких пределах, на разрезе золотисто-желтого, охряно-желтого или серовато-желтого цвета (рис. 4). Названные оттенки желтого цвета обусловлены наличием в опухолевых клетках значительного количества липидов, а также гликогена. Гистологически приблизительно 50 % всех случаев конвенционного ПКР построены исключительно из солидных и ацинарных структур, остальные имеют смешанное строение с наличием кистозных, папиллярных, псевдопапиллярных (лишенных выраженной фиброваскулярной основы), тубулярных, а также саркомоподобных участков. В большинстве случаев выявляются опухолевые клетки полигональной или кубической формы. Цитоплазма их оптически пустая (светлая), что связано с растворением в процессе гистологической проводки и вымыванием из цитоплазмы клеток липидов и гликогена; или эозинофильная, гранулярная — в случае наличия значительного количества митохондрий; строма — нежно-волокнистая, богата тонкостенными кровеносными сосудами. Цито- и молекулярно-генетически конвенционный ПКР характеризуется, прежде всего, высокой частотой делеций и реже — транслокаций короткого плеча хромосомы 3 (3p), в особенности: 3p12-13, 3p14.2-3, 3p12-21, 3p21-23 и 3p25-26 локусов. (Magyarlaci T. 2001; Nagashima Y. 2009).

Иммуногистохимически конвенционный ПКР коэкспрессирует ЦКР №№ 8, 18 и 19, ЭМА (мембранное окрашивание), а также виментин, что отличает его от адренокортикального рака, который всегда ЦКР- и ЭМА-негативен. Кроме того, отмечается позитивная реакция с антителами к N-кадгерину и негативная — для E-кадгерина. Также негативная экспрессия характерна для лектинов: UEA-1 — дрока английского (*Ulex europaeus agglutinin*) и PNA (Chao D., 2002).

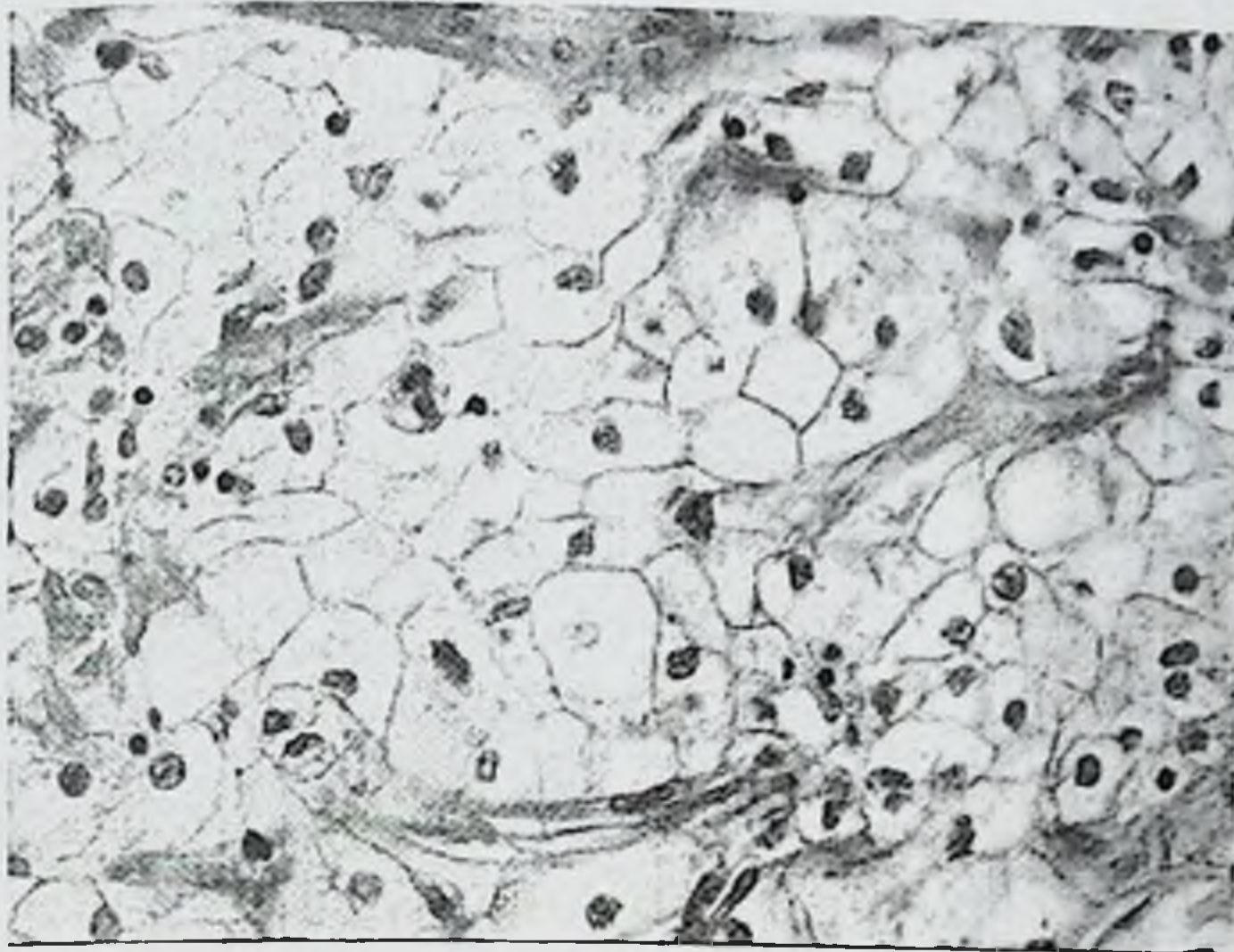


Рисунок 6.1. Светлоклеточный тип почечно-клеточного рака

2. Папиллярный ПКР. Ранее его называли “хромофильным почечноклеточным раком” (классификация Mainz) или “тубуло-папиллярным раком”. Опухолевый узел, как правило, округлой формы, достаточно хорошо отграничен от окружающих тканей, на разрезе светло-серого цвета с зернистой поверхностью. При наличии в строме опухоли значительных скоплений пенистых макрофагов возможны различные оттенки желтого цвета. Нередко в опухоли отмечаются вторичные кисты (рис. 2). Микроскопическое строение более чем в 90 % случаев папиллярное или тубуло-папиллярное. Сосочки с нежной фиброваскулярной стромой покрыты одним слоем опухолевых клеток. Тип I папиллярного ПКР характеризуется наличием мелких базофильных клеток с относительно большими мономорфными ядрами, тип II — клетками больших размеров с эозинофильной цитоплазмой и в большей мере варьирующими в размере ядрами, нередко лежащими на разных уровнях. В строме часто выявляются поля пенистых макрофагов, особенно при типе I, иногда встречаются псаммомные тельца.

Генетически папиллярный ПКР демонстрирует трисомии или тетрасомии хромосом 7 и 17, также отмечаются трисомии других хромосом (+12, +16, +20) и потеря хромосомы Y в 80 % случаев. Установлен аллельный дисбаланс локусов хромосомы 7, хромосомы 17, 3q и 14q в 28–51 % наблюдений. Важно отметить, что указанные нарушения выявляются также в

тех участках, где "папиллярность" слабо выражена. Для семейного папиллярного ПКР строго типичны амплификации *c-met* (Ch. Вагта 2003). Иммуногистохимически для папиллярного ПКР характерна экспрессия ЦКР №№ 8, 18 и 19, ЭМА (мембранная), а также виментина. Данные лектиновой гистохимии свидетельствуют о негативной реакции с UEA-1 — маркером собирательных протоков, что позволяет отличать папиллярный ПКР от рака собирательных протоков папиллярного строения (Романенко А. М. 2004).

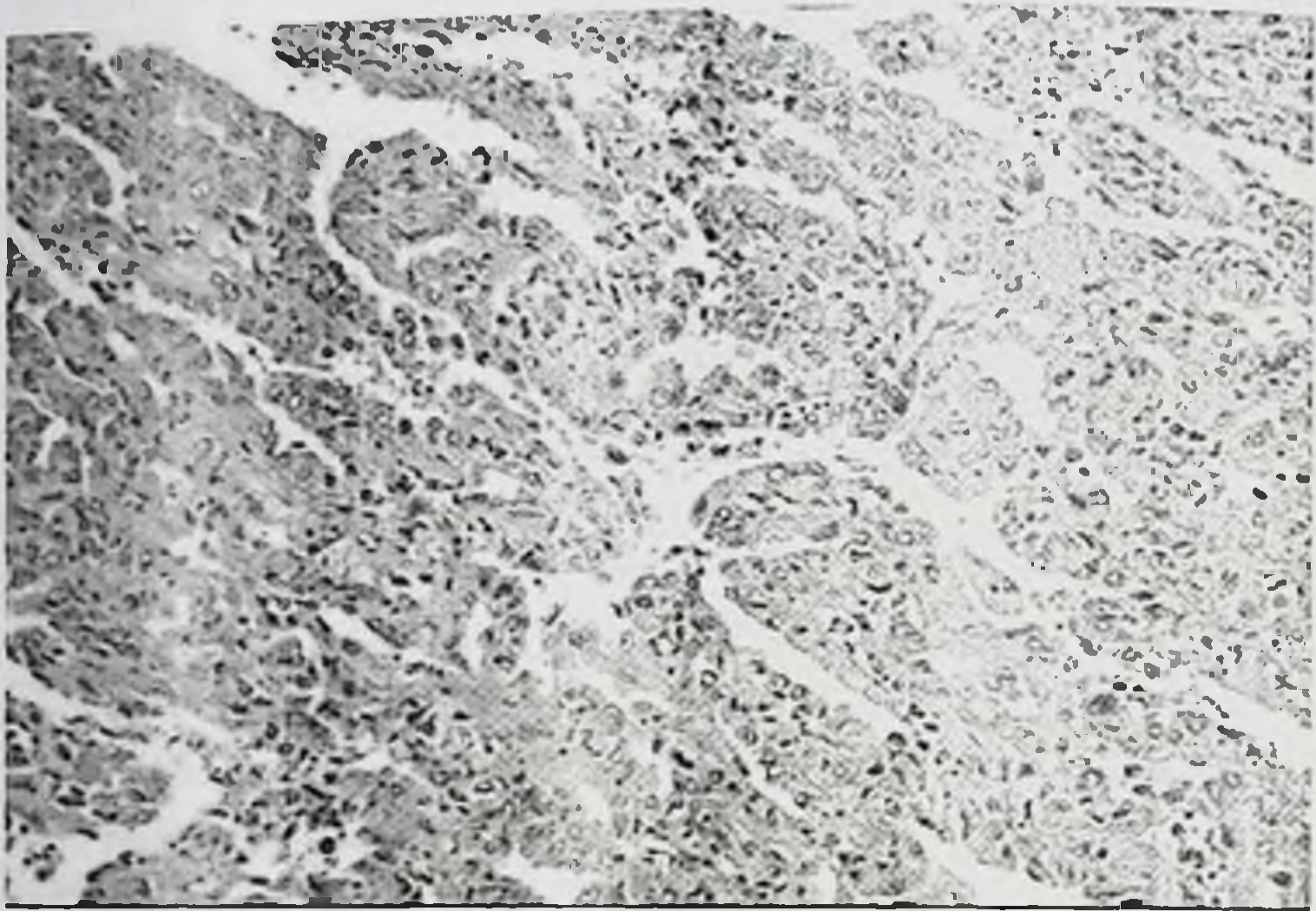


Рисунок 6.2. Папиллярный тип почечно-клеточного рака

3. Хромофобный ПКР. Макроскопически опухолевый узел округлой формы, на разрезе имеет различные оттенки коричневого цвета. Кистозные изменения при хромофобном раке редки. Гистологически наиболее типичен солидный рост. Опухолевые клетки широко варьируют в размерах в пределах одного поля, цитоплазма их слабозозинофильная, зернистая, клеточная мембрана резко подчеркнута, ядра характеризуются достаточно выраженным полиморфизмом. Характерно также, что наиболее крупные опухолевые клетки располагаются вдоль кровеносных сосудов. Важным дифференциально-диагностическим признаком хромофобного ПКР является наличие в цитоплазме опухолевых клеток множественных микровезикул (150–300 нм), окрашивающихся коллоидным железом по Хейлу (Halc) в голубой цвет.

Генетические изменения отличаются моносомией многих хромосом (как правило -10, -13, -17, -21; реже -1, -2, -6, -Y) или делециями отдельных

областей в них, в частности, -1p (в 75–95 % случаев), -6q (75–88 % наблюдений) (Kuroda N. 2003).

Иммуногистохимически хромофобный ПКР коэкспрессирует ЦКР №№ 8, 18, а также ЦКР № 19, E-кадхерин, ЭМА (мембранное и цитоплазматическое окрашивание), но N-кадхерин- и виментин-негативный.

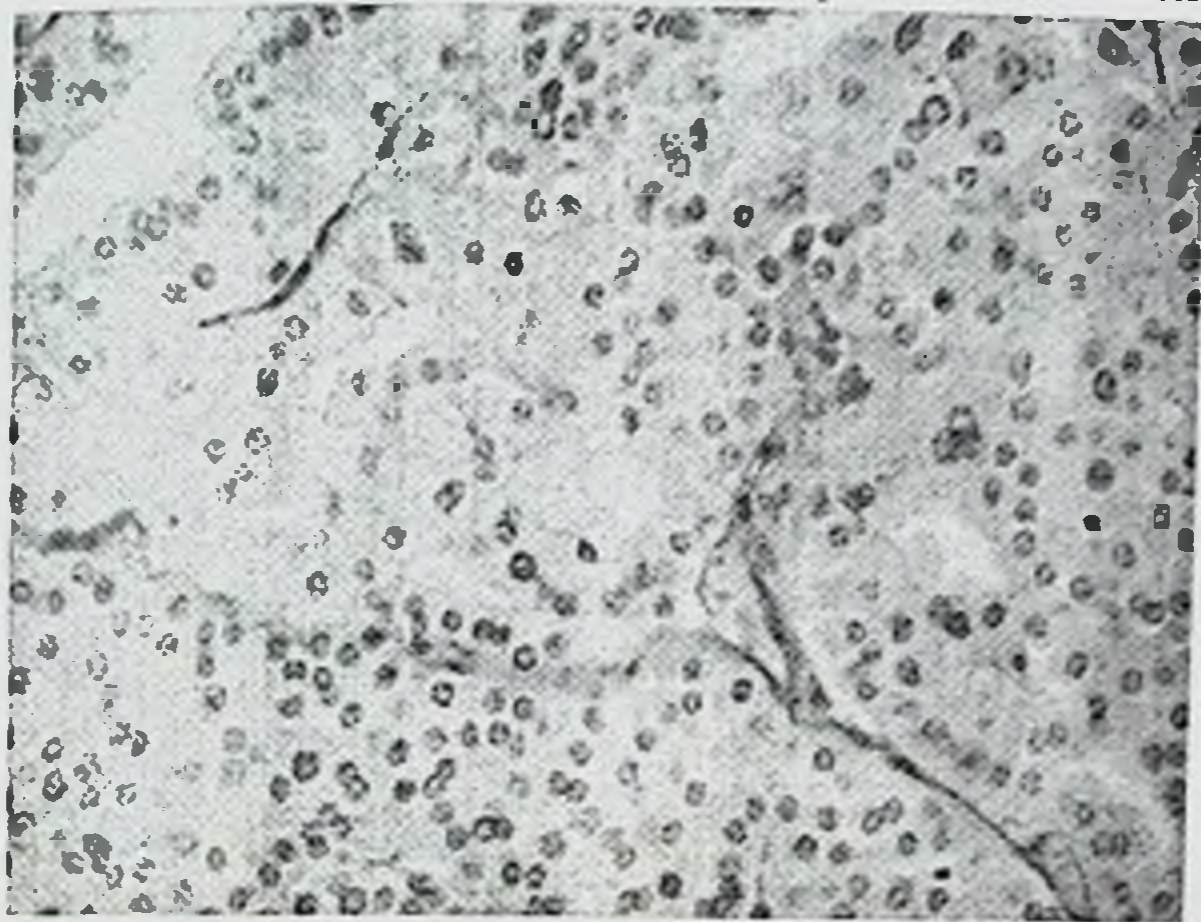


Рисунок 6.3. Хромофобный тип почечно-клеточного рака

4. Рак собирательных протоков (рак протоков Беллини) составляет менее 1 % всех почечноклеточных опухолей. Опухоль, как правило, имеет отчетливую связь с внутренней медуллярной зоной почки, однако исключительно в мозговом веществе обнаруживаются только мелкие опухоли. В большинстве случаев рак собирательных протоков распространяется в направлении коркового вещества или синуса почки. На разрезе опухоль белесовато-серого цвета (рис. 7), часто мелкокистозная. Гистологически опухоль построена из протоковоподобных структур, выстланных атипичным эпителием. Строма выглядит несколько более грубой, чем при других вариантах ПКР. Воспалительная реакция в строме обычно не отмечается. Важным признаком является наличие диспластических процессов в соседних собирательных трубочках.

Раку собирательных протоков присущи делеции -8p и -13q (более чем в половине случаев), возможны моносомии (-1, -2, -6 и -19) (Chao D., 2002). Иммуногистохимически для рака собирательных протоков характерна экспрессия ЦКР №№ 8, 18 и 19, ЭМА (мембранная). Реакция с антителами к виментину отрицательная. Данные лектиновой гистохимии свидетельствуют о позитивной реакции с лектинами: UEA-1 и PNA.



Рисунок 6.4. Рак собирательных протоков Беллини.

5. Неклассифицируемый ПКР. В эту категорию следует относить случаи ПКР, которые не могут быть с уверенностью отнесены ни к одному из вышеприведенных вариантов, в том числе: саркомоподобный рак с отсутствием отчетливых эпителиальных элементов (рис. 8), слизеобразующие опухоли, а также случаи с недифференцируемыми клеточными формами (Nagashima Y).

В заключение следует подчеркнуть несколько наиболее важных выводов:

В отличие от предшествующих классификаций почечно-клеточных опухолей, основываясь на результатах генетических исследований, из Гейдельбергской классификации исключены такие в прошлом самостоятельные формы ПКР, как “зернистоклеточный рак” (поскольку его генетические альтерации идентичны светлоклеточному варианту), а также “саркомоподобный рак” — выявление саркомоподобных изменений при наличии участков аденокарциномы рассматривается как веретеновидноклеточная метаплазия при соответствующей форме ПКР.

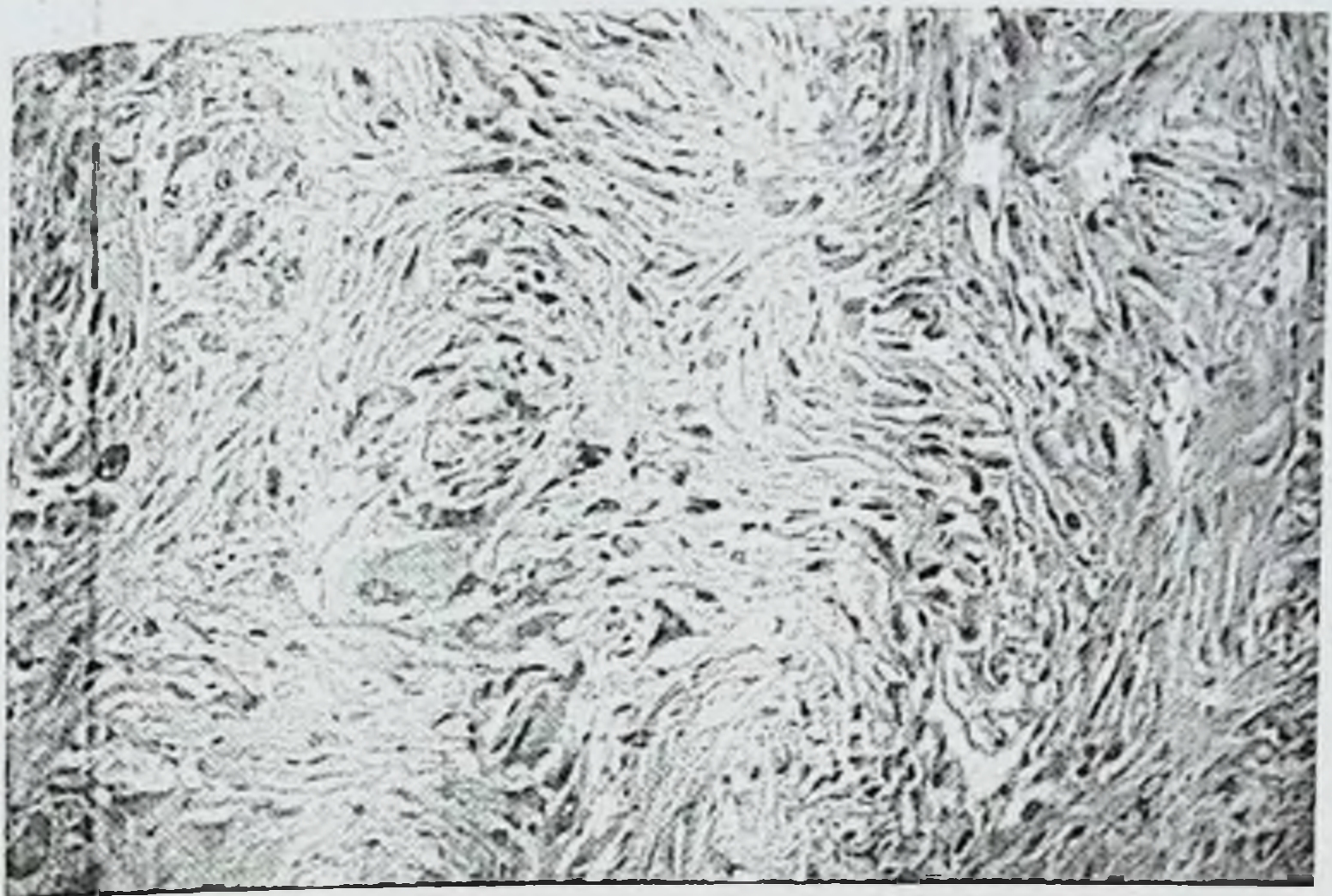


Рисунок 6.5 Неклассифицируемый почечно-клеточный рак.

Среди доброкачественных почечноклеточных опухолей нет светлоклеточной аденомы, т.к. в настоящее время считается, что даже небольшие светлоклеточные опухоли (3 см в диаметре и меньше) являются конвенционным ПКР.

Часто выявляемая гетерогенность изменений генома в образцах ПКР, помимо типичных генетических повреждений для выделенных в Гейдельбергской классификации вариантов ПКР, скорее является “необходимым” биологическим атрибутом непрерывной опухолевой прогрессии, нежели имеющими место неизбежными техническими артефактами (например, возможными ложноположительными результатами при сравнительной геномной гибридизации).

Литература

1. Возианов А. Ф., Романенко А. М., Сайдакова Н. А. и др. Экологический патоморфоз почечноклеточного рака у жителей загрязненных радионуклидами регионов Украины// Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, № 1. – С. 120–131.
2. Романенко А. М., Ломбарт-Бош А. Иммуногистохимическая диагностика опухолей почек. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2004. – С. 93–100.
3. Chao D., Zisman A., Pantuck A. et al. Collecting duct renal cell carcinoma: clinical study of a rare tumor// J. Urol. – 2002. – V. 167. – P. 71–74.
4. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide/ IARC CancerBase № 5. – Lyon: IARC Press, 2001.
5. Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. Cancer Statistics, 2002// Cancer J. Clin. – 2002. – V. 52. – P. 23–47.

6. Kuroda N., Toi M., Hiroi M. et al. Review of chromophobe renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects// *Histol. Histopathol.* – 2003. – V. 18. – P. 165–171.
7. Magyarlaki T., Buzogany I., Kaiser L. et al. Prognostic histological and immune markers of renal cell carcinoma// *Pathol. Oncol. Res.* – 2001. – V. 3. – P. 118–124.
8. Nagashima Y., Inayama Y., Kato Y. et al. Pathological and molecular biological aspects of the renal epithelial neoplasms, up-to-date// *Pathol. Intern.* – 2009. – V. 54. – P. 377–387.
9. Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research an update/ Ed. by Ch. Bangma and D. Newling. – NY: Parphenon Publishing Group, 2003.

Глава 7. Клиническое течение рака почки с метастазами в лимфатические узлы

Большинство опухолей, ограниченных почкой, остаются бессимптомными и не пальпируемыми, до тех пор, пока новообразование не достигнет больших размеров и не распространится на соседние анатомические структуры. Длительное бессимптомное течение обусловлено большим объемом забрюшинного пространства и значительным количеством паранефральной жировой клетчатки. В связи с длительным отсутствием жалоб, пациенты поздно обращаются за медицинской помощью, что плохо сказывается на результатах лечения. С началом активного использования в 80-х годах прошлого столетия таких малоинвазивных методов диагностики, как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ), около 50% опухолей почки выявляются случайно в бессимптомной стадии, в связи, с чем их называют «radiologists tumor» (Motzer R.J., 2000). Среди случайно выявленных опухолей 85% составляют локализованные формы, тогда как при наличии клинических симптомов ограниченными почкой оказываются только 40–45% новообразований (Pantuck A.J. 2001). Развитие симптомов рака почки обусловлено локальным опухолевым ростом, системными проявлениями, паранеопластическим синдромом и метастатическим поражением. Классическая триада симптомов (макрогематурия, боль в боку и пальпируемое объемное образование), описываемая ранее в 15–20% случаев, в настоящее время встречается редко, не превышая 10%. Jayson M (1994) называет комплекс этих симптомов «поздней триадой», так как она всегда соответствует распространенным стадиям опухолевого процесса.

Признаками значительного распространения опухоли также являются:

- 1) системные проявления: усталость, недомогание, потеря массы тела, лихорадка, ночная потливость, тошнота, потеря аппетита;
- 2) не исчезающее в горизонтальном положении одно или двустороннее варикоцеле и билатеральные отеки нижних конечностей как проявление синдрома сдавления нижней полой вены;
- 3) проявления метастатического процесса: боли в костях, персистирующий кашель и центральная неврологическая симптоматика.

7.1. Локальные симптомы

Наиболее часто первым проявлением болезни становится тотальная макрогематурия, а наличие при этом червеобразных сгустков может достоверно свидетельствовать в пользу опухоли почки. Макрогематурия

иногда сопровождается симптомами почечной колики вследствие обтурации мочеточника сгустками, а у пациентов мужского пола сгустки крови могут задерживаться в мочевом пузыре, вызывая его тампонаду, что проявляется невозможностью самостоятельного мочеиспускания, тенезмами, болью над лоном и увеличением в размерах мочевого пузыря.

Интенсивное окрашивание мочи кровью отчетливо фиксируется пациентом, однако редко заставляет сразу обратиться к врачу. Это обусловлено тем, что гематурия бывает однократной, часто кратковременной, преимущественно «безболевой» и купируется самостоятельно.

Прекратившись, кровотечение может повториться через неопределенное время; чем короче этот интервал, тем раньше пациент обратится к врачу. Иногда больные запаздывают с визитом до года и более. При макрогематурии, обусловленной опухолями почек небольших размеров, например, при гемангиомах, их визуализация с помощью УЗИ и КТ затруднена. В этом случае важным методом исследования становится цистоскопия, которая позволяет с достоверностью определить сторону поражения и провести целенаправленное обследование. Пациенту предлагают при повторном появлении крови в моче немедленно явиться в клинику для выполнения цистоскопии.

Причины возникновения макрогематурии различны. Большинство авторов считают ее следствием деструкции сосудов и опухолевой ткани [Трапезникова М.Ф. 2000; Матвеев Б.П. 2010]. Обязательным условием при этом должно быть нарушение целостности стенки лоханки или чашечек. Опухоли, не прорастающие в лоханку, могут сдавливать сегментарные кровеносные сосуды, вследствие чего возникает кровотечение из форникальных вен. Фактором, предрасполагающим к гематурии, является также нарушение свертываемости крови, обусловленное токсическим воздействием продуктов опухолевого распада и синтезируемых биологически активных веществ.

Выявление микрогематурии в клинической практике требует исключения опухолей почек, однако, сопровождает их казуистически редко и наблюдается только в 2,9% случаев. В случае выявления у пациента микрогематурии Американская Ассоциация Урологов рекомендует выполнение в первую очередь КТ или обзорной и выделительной урографии (ОВУ), как более эффективных методов обследования почек, чем УЗИ. Однако А.Н. Dikranian и соавт (2015) сравнили диагностическую ценность ОВУ и УЗИ у пациентов с микрогематурией. Заболевания почек выявлены у 8 из 247 обследованных (3,2%). Рак почки диагностирован у 2 больных.

причем, только по результатам УЗИ; ОВУ была неинформативна. Поэтому УЗИ следует выполнять всем больным с подозрением на опухоль почки. Даже при выявленной опухоли почки микрогематурия требует тщательного дополнительного обследования мочеполовой системы для исключения другой причины этого симптома (*Messing E.M 2007*).

Боли в пояснице и животе возникают при инвазии или компрессии опухолью соседних анатомических структур. Боль встречается в 40–45% случаев опухолей почек. Можно выделить три наиболее характерные формы проявления боли:

- 1) умеренная или слабая, тупая, периодически исчезающая или усиливающаяся;
- 2) типичная почечная колика;
- 3) интенсивная и жгучая с иррадиацией в бедро и пах, по ходу нервных стволов.

Постоянная боль и ее интенсивность обусловлены выраженностью прорастания опухолью фиброзной капсулы почки, которая содержит большое количество болевых рецепторов, а также степенью постоянного давления на окружающие органы (поджелудочную железу, толстую кишку, печень и селезенку). Усиление боли в вертикальном положении обуславливается натяжением сосудистой ножки и возникновением ишемии. Почечная колика возникает при обтурации мочеточника кровяными сгустками. Острая боль может быть также следствием кровоизлияния в ткань опухоли или паренхиму, что ведет к быстрому увеличению размеров пораженной почки и резкому усилению давления на окружающие анатомические структуры. Кровоизлияние может быть причиной разрыва опухоли и формирования забрюшинной гематомы. При прорастании новообразования в нервные поясничные сплетения возникают мучительные боли с иррадиацией в бедро, крыло подвздошной кости и половые органы. Пальпируемая опухоль – третий классический местный симптом рака почки определяется у одной трети взрослых пациентов, тогда как у детей этот симптом выявляется в 80–85% случаев (*Матвеев Б.П 1998*). Определение смещаемости почки при пальпации порой имеет решающее значение в определении степени инфильтрации окружающих тканей. Исследование подвижности почки значительно облегчается в положении пациента на противоположном боку, а также стоя или в колено-локтевом положении. Неподвижность и несмещаемость почки может быть обусловлена несколькими причинами: наличием метастазов в забрюшинных лимфатических узлах сосудистой ножки, врастанием опухолевого узла в мышцы задней брюшной стенки, прорастанием опухоли в толстую кишку и

хвост поджелудочной железы. Понятно, что чем больше опухоль, тем меньше ее подвижность. Варикоцеле (расширение вен лозовидного сплетения мошонки) отмечено у 3,3% больных (Пушкарь Д.Ю 2014). Симптом определялся у 17% мужчин, из которых 6% имели двусторонние изменения. Причина этого симптома – гипертензия во внутренней яичковой вене как следствие опухолевого тромба нижней поллой вены или ее компрессию опухолью и увеличенными лимфатическими узлами. В отличие от идиопатического варикоцеле, выявляемого преимущественно слева, варикоцеле при опухолях нередко является двусторонним, не пропадает в положении лежа, имеет большие размеры и чаще встречается на 5–7-м десятилетии жизни.

Варикоцеле является частью синдрома сдавления нижней поллой вены, для которого также характерны: двусторонние стойкие отеки и тромбоз вен нижних конечностей, расширение поверхностных вен передней брюшной стенки и мошонки, протеинурия, тромбоэмболия легочных артерий, отсутствие функции вовлеченной почки. Синдром развивается в 50% наблюдений при вовлечении в опухолевый процесс нижней поллой вены [16].

7.2. Паранеопластический синдром

В обычном состоянии почечная ткань синтезирует большое количество биологически активных веществ, которые участвуют в регулировании гомеостаза: активная форма витамина D (1,2,5(OH)₂D₃), ренин, эритропоэтин, различные простагландины, простаглицлины, тромбоксаны. Клетки почечноклеточного рака способны синтезировать их же в патологических количествах, а также другие физиологически активные вещества: инсулин, глюкагон, паратиреоидный гормон, человеческий хорионический гонадотропин, различные цитокины и медиаторы воспаления (Ingrid Yanga 2017). Избыточное действие этих регуляторов гомеостаза и является причиной развития паранеопластического синдрома, который наблюдается в 20–50% случаев опухолей почек (Naeft E 2015).

Гиперкальциемия встречается в 10–20% случаев рака почки и возникает вследствие паранеопластического феномена или как результат развития остеолитических костных метастазов (Salako A 2017). Основным паранеопластическим фактором является продукция паратиреоидного гормонподобного пептида, а также активной формы витамина D и простаглицлинов (Ikuеgowa 2019). K. Parworth и соавт. показали позитивную корреляцию между уровнем паратиреоидного гормона и повышением уровня кальция ($\geq 2,6$ ммоль/л) сыворотки крови; феномен отмечен в 15% опухолей почки. При этом только гиперкальциемия коррелировала со стадией

заболевания и имела независимую прогностическую ценность [37]. Клинические проявления гиперкальциемии неспецифичны и включают: тошноту, потерю аппетита, сонливость, снижение глубоких сухожильных рефлексов, судороги.

Артериальная гипертензия беспокоит больных при опухолях почек в 15% случаев. Классическим проявлением считается наличие частых гипертонических кризов с высокими цифрами как систолического, так и диастолического артериального давления (220–230/160–180 мм рт.ст.), которое не поддается медикаментозному лечению. Причины роста артериального давления различны; основным фактором считается ишемия паренхимы почки, которая приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ишемия возникает как следствие сдавления почечных артерий или их ветвей, натяжения сосудов почечной ножки при ее смещении, артериовенозного шунтирования. Увеличение уровня ренина в венозной крови, оттекающей от почки, может также быть обусловлено его патологическим синтезом в ткани опухоли, особенно при новообразованиях, исходящих из юкстагломерулярной зоны. Менее частыми причинами гипертензии могут являться гиперкальциемия, уретеральная обструкция и увеличение внутричерепного давления, обусловленное метастазами в головной мозг (Negemann M 2018).

Эритроцитоз – повышение уровня эритроцитов, достигающее 8 млн./л, при нормальном уровне других клеток крови и нормальном размере селезенки. Наблюдается у 2–12% больных раком почки и обусловлен как патологическим синтезом эритропоэтина опухолью, так и повышением его выработки нормальной паренхимой почки в ответ на ишемию [21].

Синдром Штауффера, имеющий второе название «нефрогенная гепатопатия» включает: повышение уровня щелочной фосфатазы сыворотки крови, удлинение протромбинового времени, гиперглобулинемию, гипоальбуминемию, повышение билирубина, повышение трансаминаз и IL₆. Часто сопровождается лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, анемией, гиперкальциемией. После нефрэктомии проявления этого синдрома проходят в 60–70% наблюдений. Выявление вышеперечисленных симптомов и синдромов может быть единственным проявлением рака почки, при этом их наличие не подразумевает метастатического поражения и может являться первичным признаком локализованного заболевания (Negemann M. 2018). После радикального удаления опухоли паранеопластические симптомы, как правило, исчезают, что является хорошим прогностическим критерием. Персистенция или возобновление симптомов свидетельствуют о рецидиве заболевания и плохом прогнозе. Метастазы в легкие проявляются

повышением температуры тела, кашлем с мокротой, иногда с примесью крови, болью в боку или за грудиной. Рентгенологически они выявляются в виде округлых, часто множественных, теней различных размеров, иногда в виде одиночного солитарного узла, который длительное время может клинически не проявляться. В последнем случае возможно хирургическое удаление метастаза (Трапезникова М.Ф., 1978; Минкин Р.Б., 1990).

7.3. Клиника отдаленных метастазов почечно-клеточного рака

Метастазы в легкие могут явиться первым симптомом заболевания при отсутствии признаков, указывающих на опухоль почки. По данным Е.С. Лушникова и соавт. (1959), метастазы в легкое, как первое проявление заболевания наблюдались в 3-4%.

Рентгенологически метастазы в легкие наиболее часто имеют шаровидную форму и преимущественно бывают множественные и двухсторонние (Рыбакова Н.И., 1964; Самсонов В.А., 1970). Разница в размерах отдельных метастатических образований в легких, округлая их форма характерна для метастазов опухолей почек. Иногда метастаз в легкое имеет вид солитарного узла, который длительное время может не давать клинических проявлений и нередко не имеет тенденции к прогрессированию (Трапезникова М.Ф., 1978).

Второе по частоте место среди отдаленных метастазов опухолей почек занимают костные метастазы, их частота составляет 30-35%. Наиболее характерной локализацией костных метастазов являются диафизы трубчатых костей (плечо, бедро), а также плоские кости: подвздошная кость, ребра, грудина, лопатка, череп, позвонки и другие.

По данным Шугабейкера Х.Г. и соавт. (1996) в локализации костных метастазов преобладают поражения позвоночника (70%), таза (40%) и длинных трубчатых костей (25%). В структуре метастатического поражения длинных трубчатых костей бедренная кость является наиболее частой «мишенью», ее разрушение встречается у 45-60% больных (Aliiev M.D. et al., 2004; Dijkstra P.D.S., 2001; Durr H.R. et al., 1999; Ennking W.F. et al., 1993; Wallaes S. et al., 1994).

Первые и основные симптомы при поражении длинных трубчатых костях - это боль, нарушение функции конечности, припухлость над очагом поражения, возможна деформация кости. Болевой синдром имеет постепенно нарастающий характер, не зависит от активности пациента и часто может возникать в покое. Обычно боль тупая, ноющая и нередко достигает такой интенсивности, что лишает больных сна, причиняет сильные страдания и вынуждает прибегать к наркотикам. Особенно сильная боль наблюдается при метастазах в позвоночник. При этом она может иметь невралгический

характер вследствие сдавления опухолью нервных корешков. При разрушении позвонка опухолью, сдавлении спинного мозга возникают нарушения двигательной функции и расстройства чувствительности (Алиев М.Д. и соавт., 2001; Ennking W.F. et al., 1993; Dijkstra P.D.S., 2001; Eckardt J.J. et al., 2003).

Другой симптом – патологический перелом, который может явиться первым симптомом опухоли почки, и у 9% больных требуют проведение хирургического лечения (American Cancer Society, 2004; Durr H.R. et al., 1999; Ennking W.F. et al., 1993). Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Dijkstra P.D.S. указывает, что перелом является неизбежным при разрушении кортикального слоя более чем на 50% (Dijkstra P.D.S., 2001).

По мере роста метастатическая опухоль прорастает в соседние органы и ткани. Нередко симптомы метастатической опухоли проявляются раньше основного новообразования (Трапезникова М.Ф., 1978).

Основные лабораторные показатели, косвенно свидетельствующие о вторичном неопластическом процессе в костях: лейкоцитоз, повышение уровня щелочной и кислой фосфатаз костной фракции сыворотки крови, гиперкальциемия (Schmidbauer G. et al., 2002).

Характерно, что при раке почки, в отличие от других опухолей, метастазы в легких бывают обычно солитарными, костные метастазы чаще всего возникают в костях таза, позвоночника, конечностей, в ребрах. Лимфогенные метастазы возникают, прежде всего, в лимфатических узлах области почечных пазух, затем парааортальных, ворот печени, изредка - средостения, шейных. Опухоль может прорасти в околопочечную клетчатку, мышцы стенки живота (Maldazys J.D. et al., 1986).

Возникновение метастазов в различных органах, в первую очередь в легких, костях, печени, обусловлено наличием богатой венозной системы почки с основными магистральными сосудами грудной и брюшной полости, а также с венозной сетью костной системы. Лимфогенным путем в первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы, дренирующие почку. Реже поражаются абдоминальные, медиастинальные, надключичные, шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. Нижняя полая вена является основным каналом метастазирования рака почек в легкие. Наличие опухолевых клеток в почечной или нижней полой вене – обычно серьезный прогностический признак (Трапезникова М.Ф., 1978).

По данным Трапезниковой М.Ф. (1978) метастазы опухолей почек в легкие встречаются наиболее часто. Частота их колеблется от 34,7 до 55,7%.

Метастазы в легкие проявляются повышением температуры тела, кашлем с мокротой, иногда с примесью крови, болью в боку или за грудиной. Рентгенологически они выявляются в виде округлых, часто множественных, теней различных размеров, иногда в виде одиночного солитарного узла, который длительное время может клинически не проявляться. В последнем случае возможно хирургическое удаление метастаза (Трапезникова М.Ф., 1978; Минкин Р.Б., 1990).

Метастазы в легкие могут явиться первым симптомом заболевания при отсутствии признаков, указывающих на опухоль почки. По данным Е.С. Лушникова и соавт. (1959), метастазы в легкое, как первое проявление заболевания наблюдались в 3-4%.

Рентгенологически метастазы в легкие наиболее часто имеют шаровидную форму и преимущественно бывают множественные и двухсторонние (Рыбакова Н.И., 1964; Самсонов В.А., 1970). Разница в размерах отдельных метастатических образований в легких, округлая их форма характерна для метастазов опухолей почек. Иногда метастаз в легкое имеет вид солитарного узла, который длительное время может не давать клинических проявлений и нередко не имеет тенденцию к прогрессированию (Трапезникова М.Ф., 1978).

Второе по частоте место среди отдаленных метастазов опухолей почек занимают костные метастазы, их частота составляет 30-35%. Наиболее характерной локализацией костных метастазов являются диафизы трубчатых костей (плечо, бедро), а также плоские кости: подвздошная кость, ребра, грудина, лопатка, череп, позвонки и другие.

По данным Шугабейкера Х.Г. и соавт. (1996) в локализации костных метастазов преобладают поражения позвоночника (70%), таза (40%) и длинных трубчатых костей (25%). В структуре метастатического поражения длинных трубчатых костей бедренная кость является наиболее частой «мишенью», ее разрушение встречается у 45-60% больных (Aliiev M.D. et al., 2004; Dijkstra P.D.S., 2001; Durr H.R. et al., 1999; Ennking W.F. et al., 1993; Wallaes S. et al., 1994).

Другой симптом – патологический перелом, который может явиться первым симптомом опухоли почки, и у 9% больных требуют проведение хирургического лечения (American Cancer Society, 2004; Durr H.R. et al., 1999; Ennking W.F. et al., 1993). Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Dijkstra P.D.S. указывает, что перелом является неизбежным при разрушении кортикального слоя более чем на 50% (Dijkstra P.D.S., 2001).

По мере роста метастатическая опухоль прорастает в соседние органы и ткани. Нередко симптомы метастатической опухоли проявляются раньше основного новообразования (Трапезникова М.Ф., 1978).

Основные лабораторные показатели, косвенно свидетельствующие о вторичном неопластическом процессе в костях: лейкоцитоз, повышение уровня щелочной и кислой фосфатаз костной фракции сыворотки крови, гиперкальциемия (Schmidbauer G. et al., 2002).

При стандартной рентгенографии для метастазов рака почки характерен остеолитический характер, встречающийся у 76-88% больных, и протяженность поражения до 10-15см (Шугабейкер Х.Г., 1996; Schmidbauer G. et al., 2002).

Сцинтиграфия костей имеет высокую разрешающую способность в диагностике локализации, протяженности поражения и степени диссеминации опухолевого процесса по костной системе, оцениваемой по шкале Soloway M.S. (Алиев М.Д. и соавт., 2006).

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяет детализировать изменения костной ткани, уточнять границы внутри- и внекостного распространения опухолевого процесса, тем самым помогая определить предполагаемый уровень резекции кости и объем удаляемых мягких тканей (Шугабейкер Х.Г. и соавт., 1996; Wallaes S. et al., 1994; Schmidbauer G. et al., 2002).

Ангиография служит для определения степени вовлечения в процесс магистральных сосудов и показывает характер васкуляризации метастазов. При помощи ангиографии возможно проведение селективной эмболизации патологических сосудов, которыми обычно богаты костные метастазы РП. Этим достигается уменьшение риска и объема интраоперационной кровопотери (Wallaes S. et al., 1994; Schmidbauer G. et al., 2002).

Метастазы в печень могут быть одиночными или множественными, при этом функция органа может не нарушаться, отмечаются повышение температуры тела, слабость, потливость, похудание. Назначение НПВС часто не эффективно (Трапезникова М.Ф., 1978).

Метастазы в контрлатеральную почку отмечены в 4,2% случаев. Клинически может проявляться гематурией, почечной недостаточностью либо протекать бессимптомно (Трапезникова М.Ф., 1978).

По данным Самсонова В.А. (1970) метастазы в ЦНС наблюдаются у 13,6% больных. Метастазы в ЦНС обычно локализуются в полушариях головного мозга, мозжечка, реже в спинном мозге. Клиника зависит от локализации патологического очага (Трапезникова М.Ф., 1978).

Иногда метастазы опухолей почек локализуются в половых органах. Вагинальные метастазы чаще всего проявляются кровотечениями из узлов в стенках влагалища, нередко инфильтрирующих подлежащие ткани. У мужчин метастазы могут поражать кавернозные тела полового члена с развитием приапизма. Метастазы в половые органы появляются обычно поздно и свидетельствуют о генерализации процесса (Трапезникова М.Ф., 1978). Описаны метастазы рака почки в щитовидную железу. Самсонов В.А. (1970) наблюдал метастазы 10 таких больных (2,8%). Эти метастазы нередко принимают за первичный очаг. Метастазы рака почки в сердце не являются редкостью. Обычно они не сопровождаются выраженными клиническими проявлениями, в связи, с чем диагностика их затруднительна.

Метастазы опухолей почек обладают различными темпами роста. Так, метастазы, выявленные в более отдаленные сроки после оперативного вмешательства, имели более благоприятное течение, в то время как метастазы, обнаруженные при поступлении и в первые месяцы после операции, как правило, давали тяжелую клиническую картину, свидетельствующую о раковой интоксикации и быстром прогрессировании (Трапезникова М.Ф., 1978).

7.4. Собственные клинические наблюдения

При анализе клинического проявления опухоли почки выявлено, что наиболее частыми манифестациями были боль и гематурия. Данные симптомы наблюдались у 37 (28,5%) и 36 (27,7%) пациентов, соответственно. Следующими по частоте симптомами были похудание и слабость (табл. 8.1).

Длительность заболевания до госпитализации в отделение была следующей: до 3 месяцев – 74 (56,9%), от 3 до 6 месяцев – 23 (17,7%), от 6 месяцев до 9 месяцев – 2 (1,5%) и 10-12 месяцев – 9 (6,9%), свыше 1 года – 14 (10,8%). Как видно, большое число пациентов поступали в сроки до 6 месяцев. Количество этих больных составило 74,6%, что является прогностическим неблагоприятным фактором. Необходимо отметить, что у 118 (90,7%) больных имелись сопутствующие хронические заболевания, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы – у 78 (60,0%) больных: ПИКС – 5 (3,8%), гипертоническая болезнь 68 (52,3%), ИБС 36 (27,7%); ожирение у 12 (9,2%). Причём у 32 (24,6%) из них отмечено сочетание двух и более сопутствующих заболеваний.

Таблица 8.1

Распределение больных в зависимости от характера клинических симптомов
опухоли почки

Основные симптомы опухоли почки	(n=130)	
	Абс.	%
Гематурия	17	13,1
Боль	55	42,3
Сочетание гематурии и боли	32	24,6
Похудание	7	5,4
Слабость	19	14,6
Повышение температуры тела	6	4,6
Повышение давления	7	5,4

При анализе клинического проявления опухоли почки выявлено, что наиболее частым признаком болезни была общая слабость. Данный симптом наблюдался, у больных с локальным раком почки, в 43,6% случаев, а у пациентов с первично-генерализованной формой рака – в 90,4% случаев. Вторым по частоте симптомом была боль в поясничной области на пораженной стороне – в 40% и 85,2%, в соответствующих группах (табл. 8.2).

Таблица 8.2.

Распределение больных в зависимости от характера клинических
симптомов опухоли почки.

Основные симптомы опухоли почки	Локальный рак (n=55)		Первично-генерализованная форма (n=115)	
	Абс.число	%	Абс.число	%
Общая слабость	24	43,6	104	90,4
Боль в поясничной области на пораженной стороне	22	40,0	98	85,2
Снижение аппетита	9	16,4	29	25,2
Гематурия	7	12,7	29	25,2
Повышение температуры тела	4	7,3	12	10,4
Нарушение мочеиспускания	4	7,3	12	10,4
Наличие образования в проекции почки	2	3,6	10	8,7
Повышение АД.	1	1,8	11	9,6

	1	1,8	5	4,3
Головные боли			30	26,1
Похудание			20	17,4
Боль в костях			16	13,9
Кашель			6	5,2
Диспепсические признаки (тошнота, рвота, запоры)			8	7,0
Боль в грудной клетке			7	6,1
Невозможность самостоятельно передвигаться			6	5,2
Одышка			4	3,5
Бессоница			3	2,6
Наличие кровянистой мокроты			3	2,6
Наличие образования в мягких тканях			3	2,6
Отечность нижних конечностей			1	0,9
Нарушение речи				

Следует отметить, что у пациентов с первично-генерализованной формой рака клинические симптомы болезни встречались с большей частотой, чем у больных с локальным раком. Кроме того, у больных с первично-генерализованной формой рака клинически появились симптомы метастазов опухоли (табл.2.2).

Также следует отметить, что у 4 (2,3%) больных опухоль почки была обнаружена случайно, при профилактических осмотрах, и клинически не проявлялась никакими признаками.

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 6_9.
2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Газимиев М.А. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике. – М., 2001. – 192 с.
3. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местнораспространенный рак почки: нефрэктомия или резекция? // Онкоурология. – 2005. – № 1. – С. 10_15.
4. Матвеев Б.П. Рак почки // Руководство по урологии / Под ред. Н.А.Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – С. 199
5. Матвеев В.Б. Клиника, диагностика и стадирование рака почки // Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П.Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 39_45.
6. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей. – Харьков, 1997. – 392 с.
7. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А. Опухоли почек // «РМЖ» № 17, 2014 стр 2-10

8. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек. – М., 2000. – 183 с.
9. TNM: Классификация злокачественных опухолей.: 6_с изд. / Под ред. Н.Н. Блинова. – СПб.: Эскулап, 2003. – С. 197_199.
10. Bosniak M.A., Birnbaum B.A., Krinsky G.A., Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: Further observations of growth. // Radiology. – 1995. – Vol. 197. – P. 589–597.
11. Bosniak M.A., Megibow A.J., Hulnick D.H. et al. CT diagnosis of renal angiomyolipoma: The importance of detecting small amounts of fat // AJR. Amer. J. Roentgenol. – 1998. – Vol. 151. – P. 497–501.
12. Butler B.P., Novick A.C., Miller D.P. et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron_sparing surgery // Urology. – 1994. – Vol. 45. – P. 34–41.
13. Cao Y., Paner G.P., Perry K.T. et al. Renal neoplasms in younger adults: analysis of 112 tumors from a single institution according to the new 2004 World Health Organization classification and 2002 American Joint Committee on Cancer Staging System // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2005. – Vol. 129. – P. 487_491.
14. Catherin R., Xavier B., Sofiane el Ghali. Imaging in renal cell cancer // EUA Update Series. – 2003. – Vol. 1. – P. 209_214.
15. Chiou Y.Y., Hwang J.I., Chou Y.H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma // J. Chin. Med. Assoc. – 2005. – Vol. 68. – P. 221_225.
16. Choyke P.L. Detection and staging of renal cancer // Magn. Reson. Imaging. Clin. North. Amer. – 1997. – Vol. 5. – P. 29–47.
17. Clayman R.V., Gonzales R., Fraley E.E. Renal cell cancer invading the inferior vena cava: clinical review and anatomical approach // J. Urol. – 1980. – Vol. 123. – P. 157.
18. Dikranian A.H., Petitti D.B., Shapiro C.E. et al. Intravenous urography in evaluation of asymptomatic microscopic hematuria // J. Endourol. – 2015. – Vol. 19. – P. 595_597.
19. Gill I.S., Desai M.M., Kaouk J.H. et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques // J. Urol. – 2002. – Vol.167. – P. 469_475.
20. Gillet M.D., Cheville J.C., Karnes R.J. et al. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 1893_1896.
21. Ingrid Yanga, Joanna Jarosb, Danny Begac Paraneoplastic Peripheral Nervous System Manifestations of Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature// Case Rep Neurol 2017;9:22–30
22. Ikurowo SO, Ojewuyil OO, Omisanjo OA, A Paraneoplastic Syndromes and Oncological Outcomes in Renal Cancer// Nigerian Journal of Clinical Practice.- Volume 22.- Issue 9 September 2019 p 1271-1275
23. Henderson R.J., Germany R., Peavy P.W. et al. Fat density in renal cell carcinoma: Demonstration with computerized tomography // J. Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 1347–1348.
24. Hegemann M¹, Kroeger N², Stenzl A¹ Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma// World Journal of Urology June 2018, Volume 36, Issue 6, pp 849–854
25. Jayson M., Sanders H. Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma // Urology. – 1994. – Vol. 51. – P. 203–205.

26. Kirkali Z., Obek C. Clinical aspects of renal cell carcinoma // EAU Update Series. – 2003. – Vol. 1. – P. 189_196.
27. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics: 1999 // CA Cancer J. Clin. – 1999. – Vol. 49. – P. 8–31.
28. Lemaitre L., Claudon M., Dubrulle F., Mazeman E. Imaging of angiomyolipoma // Semin. Ultrasound C.T. M.R. – 1997. – Vol. 18. – P. 100–114.
29. Lerner S.E., Hawkins C.A., Blute M.L. et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 1868–1873.
30. Levine E., Slusher S.L., Grantham J.J., Wetzel L.H. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients // AJR. Amer. J. Rentgenol. – 1991. – Vol. 156. – P. 501–506.
31. Lightfoot N., Conlon M., Kreiger N. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma // Europ. Urol. – 2000. – Vol. 37. – P. 521_527.
32. Lindner V., Lang H., Jacqmin D. Patology and genetics in renal cell cancer // EAU Update Series. – 2003. – Vol. 1. – P. 197_208.
33. McCleannan B.L., Deyoe L.A. The imaging evaluation of renal cell carcinoma, diagnosis and staging // Radiol. Clin. North. Amer. – 1994. – Vol. 32. – P. 55_69.
34. Messing E.M., Young T.B., Hunt V.B. et al. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks // J. Urol. – 2007. – Vol. 137. – P. 919_922.
35. Mihara S., Kuroda K., Yoshioka R., Koyama W. Early detection of renal cell carcinoma by ultrasonographic screening based on the results of 13 years screening in Japan // Ultrasound Med. Biol. – 1999. – Vol. 25. – P. 1033_1039.
36. Motzer R.J., Matzumdar M., Bacik J. et al. Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced Renal Cell Carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 1928_1935.
37. Naert E, De Bleecker JL, Lumen N, Rottey S: Necrotizing myopathy as a paraneoplastic syndrome associated with renal cell carcinoma. Acta Clin Belg 2015;70:61–64.
38. Novick A.C., Campbell S.C. Renal tumors // Campbell's Urology / Ed. Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D. – Philadelphia: Saunders, 2002. – P. 2672_2731.
39. Pantuck A.J., Zisman A., Beldegrun A.S. The changing natural history of renal cell carcinoma // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 1611_162
40. Papworth K., Grankvist K., Ljungberg B. et al. Parathyroid Hormone_Related Protein and Serum Calcium in Patients with Renal Cell Carcinoma // Tumour. Biol. – 2015. – Vol. 26. – P. 201_206.
41. Ritchie A.W., Chisholm G.D. The natural history of renal carcinoma // Semin. Oncol. – 1983. – Vol. 10. – P. 390_400.
42. Salako A, Badmus T, Badmos K, David R, Laoye A, Akinbola I, et al. Renal cell carcinoma in a semi-urban population of south-western Nigeria. East Afr Med J 2017;94:37–43.
43. Seaman E., Goluboff E.T., Ross S., Sawczuk I.S. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma // Urology. – 1996. – Vol. 48. – P. 692–695.

44. Skinner D.G., Colvin R.B., Vermillon C.D. et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma // *Cancer*. – 1971. – Vol. 28. – P. 1165_1177.
45. Sufrin G., Chason S., Golio A., Murphy G.P. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma // *Semin. Urol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 158–171.
46. Szolar D.H., Zebedin D., Unger B. et al. Radiologic staging of renal cell carcinoma // *Radiologe*. – 1999. – Vol. 39. – P. 584_590.

Глава 8. Хирургический доступ к регионарным лимфоузлам при раке почки

Если о необходимости проведения радикальной нефрэктомии при почечно-клеточном раке вопросов не вызывает, то вплоть до настоящего времени сохраняются споры среди урологов о выборе оперативного доступа. Принципиально сравниваются два метода: трансперитонеальный и экстраперитонеальный. (Давыдов М.И., 2003; Журав В.Н., 2010)

При выборе необходимо исходить из того, что доступ должен быть минимально травматичным и обеспечивать максимальную доступность объекта операции.

Применяемые в практической онкологии оперативные доступы к почке можно представить в следующем виде:

1. Трансперитонеальные: продольный (срединная лапаротомия), односторонний, двусторонний подреберный (Шеврон), поперечный, параректальный;

2. Транслюмбальные.

3. Трансторакальные: торакофренолюмбальный, тораколюмбальный, торакоабдоминальный.

Каждый из доступов имеет свои преимущества и недостатки.

1. Положительными сторонами трансперитонеальных доступов являются: физиологическое положение больного на операционном столе; быстрота выполнения доступа (сокращение времени операции); возможность удаления опухоли практически любой локализации и размеров; возможность продления доступа за счет торакотомии (при супрадиафрагмальных тромбах нижней полой вены); возможность выполнения двусторонней лимфодиссекции; быстрая обработка почечных сосудов; возможность выполнить удаление или резекцию заинтересованного органа брюшной полости (комбинированная нефрэктомия). Недостатки: осложнения, обусловленные манипуляциями с кишкой (парез, кишечная непроходимость); недостаточная визуализация верхнелевого отдела брюшной полости (срединная лапаротомия); высокая травматичность и технические трудности при больших опухолях нижнего полюса (Шеврон); а также трудности у тучных пациентов (Петриченко М.И., 2000; Culp H., 2009)

Преимуществом транслюмбальных доступов является отсутствие осложнений, обусловленных вскрытием брюшной полости. Вместе с тем, широкое использование их при операциях по поводу рака почки ограничено техническими трудностями. Возникающими при локализации опухоли в верхнем полюсе почки, опухолях больших размеров и сложностью выполнения лимфодиссекции. В настоящее время показанием для

выполнения радикальной нефрэктомии поясничным доступом является опухоль среднего и нижнего сегментов T1N0M0

Применение различных вариантов трансторакальных доступов позволяет в значительной мере нивелировать недостатки двух предыдущих доступов при одновременном наличии явных преимуществ: хорошая визуализация верхнего полюса почки; возможность работать на нижней полую вене; предварительная перевязка почечных сосудов; возможность выполнения лимфодиссекции. Недостатком трансторакальных доступов является высокая травматичность и частое развитие пневмоторакса.

Culr S и соавт. (2009) сравнили результаты нефрэктомии у 29 пациентов, которым операция была произведена поясничным доступом с результатами 22 пациентов, которым операция была произведена трансабдоминальным доступом. Проведенное исследование показало отсутствие разницы в продолжительности жизни у больных в сравниваемых группах. При этом число интра- и послеоперационных осложнений, а также длительность нахождения больных в стационаре были меньше в случае применения поясничного доступа.

Аналогичное исследование провели P. Ditoppo и соавт. (1997). В их исследовании 5-летняя выживаемость после радикальной нефрэктомии из поясничного доступа составила – при I стадии – 93%, при II – 70%, а в группе больных где операция была произведена трансабдоминальным доступом эти показатели составили 91 и 72% соответственно.

За период с 2015 по 2017 гг. В условиях Республиканского центра урологии и РСНПМЦОиР произведено 302 операции по поводу рака почки.

Характер гистологической формы опухолей почки, установленной после операции морфологическим исследованием был следующим: светлоклеточный рак – у 245 (81,1%), папиллярный рак – у 29 (9,6%), неклассифицируемый рак – у 16 (5,3%), хромофобный рак – у 11 (3,7%) и онкоцитома – у 1 (0,3%) больного.

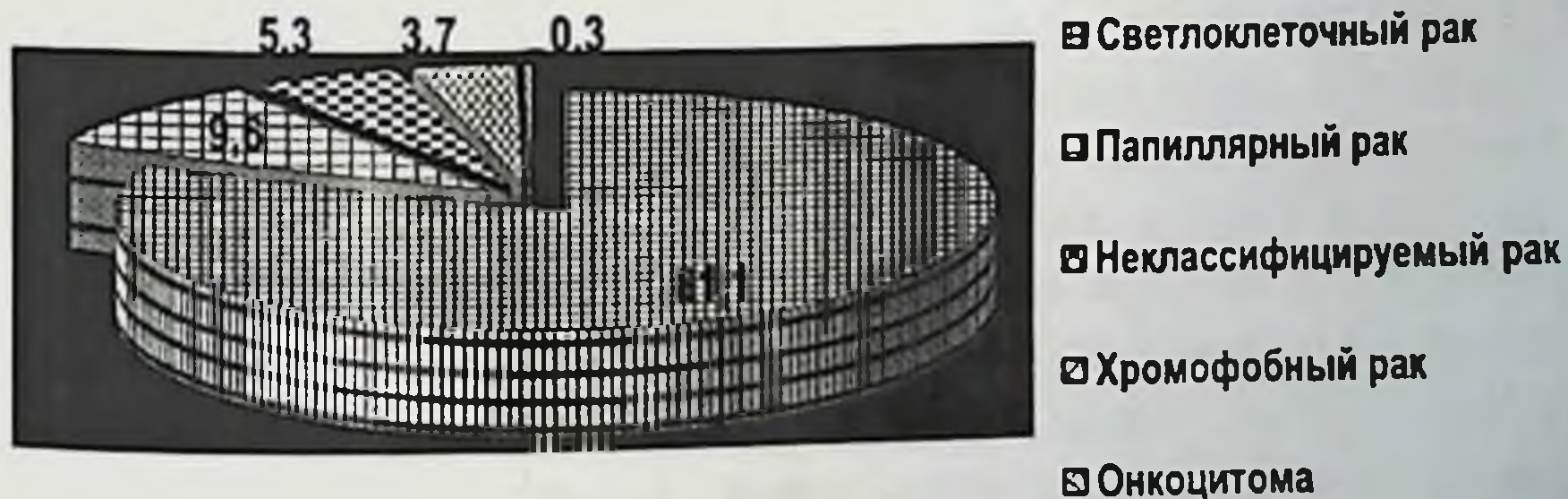


Рис. 8.1 Распределение больных по гистологической структуре опухоли

Выбор хирургического доступа при радикальных операциях у больных раком почки

Разнообразие взглядов на выбор оптимального способа хирургического доступа при радикальных операциях лишний раз подчеркивает преимущества и недостатки каждого из них, которые были подробно описаны в литературном обзоре. Всем 302 больным выполнена нефрэктомия. Характер оперативных доступов представлен в таблице 1, из данных которой прослеживается отчетливое предпочтение параректальному доступу – 157 (52,0%) операций, а затем, срединному – 112 (37,1%). Однако, в группе больных, где производилась расширенная лимфодиссекция (n=97), предпочтение отдавалось срединному доступу – 84 (87,8%).

Таблица 8.1

Распределение больных по характеру хирургического доступа

Вид хирургического доступа	Первая группа		Вторая группа		Третья группа		Всего	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
Срединный	15	10,8%	14	20,9%	80	83,3%	109	36,1%
Параректальный	100	71,9%	44	65,7%	16	16,7%	160	53,0%
Люмботомия	24	17,3%	9	13,4%	0	0	33	10,9%
Итого	139	46,0%	67	22,2%	96	31,8%	302	100,0%

Несомненен тот факт, что срединный доступ является менее травматичным, что является немаловажным у больных с опухолями почек. Предпочтение срединному доступу в последние годы связано с преимуществом первоначального обнажения и лигирования сосудистой почечной ножки в самом начале операции до каких-либо манипуляций на самой почке. При этом сосуды почки перевязывались отдельно (рис. 8.2), после чего рассекалась фасция Герота от задней абдоминальной стенки, диафрагмы и печени (слева – от поджелудочной железы и селезенки) и удалялась почка в едином блоке вместе с паранефральной клетчаткой, впереди- и позадипочечными фасциями и производилась расширенная лимфаденэктомия с удалением лимфоузлов впереди и позади нижней полой вены и аорты, между этими сосудами и удаление латероаортальных и латерокавальных лимфатических узлов.

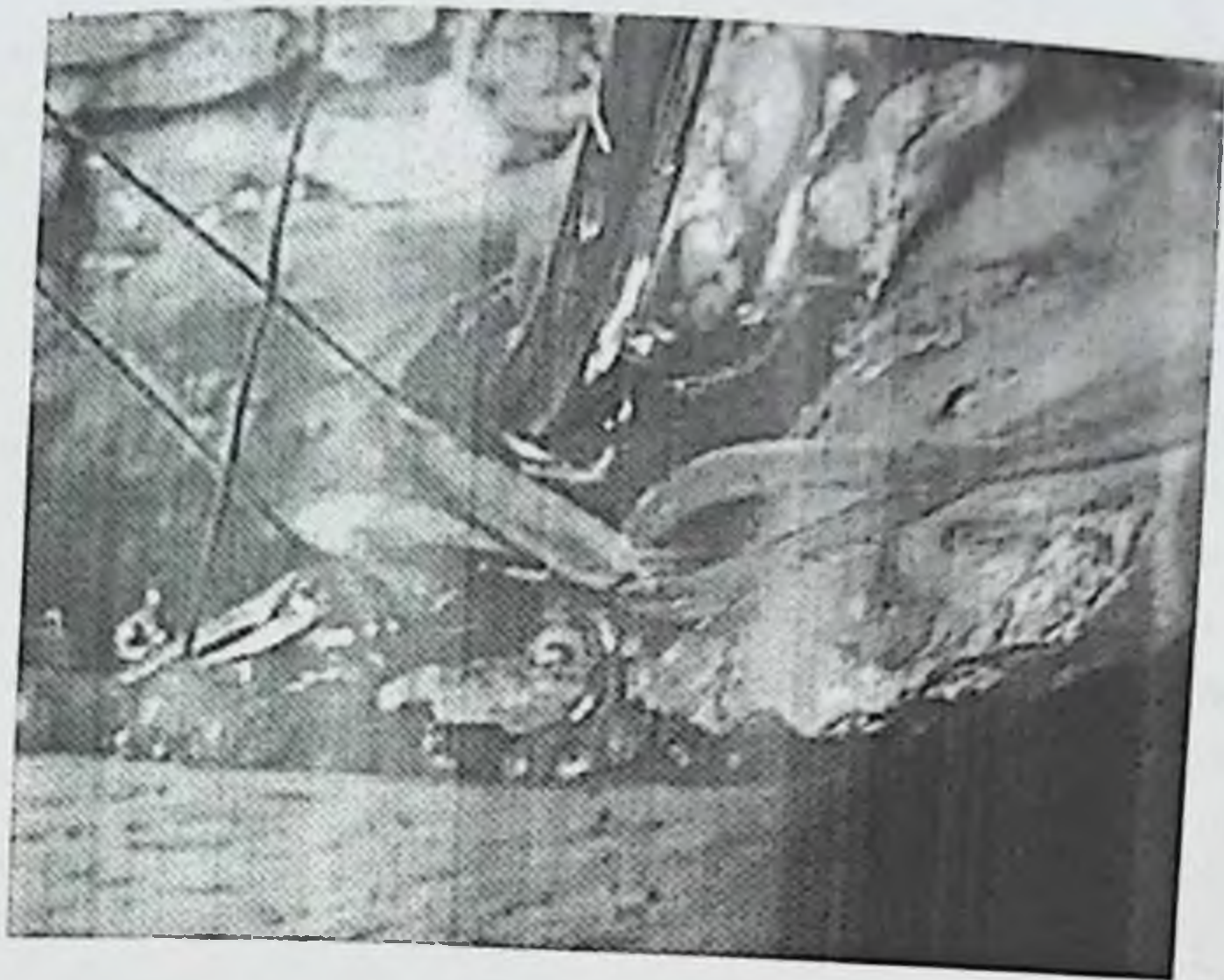


Рис. 8.2. Перевязка почечных сосудов

Правосторонняя нефрэктомия произведена у 167 из 302 больных. Из них у 73 (43,7%) в первой группе, 35 (20,9%) – во второй и у 59 (35,4%) больных в третьей группе (см. табл. 8.2).

Таблица 8.2

Распределение больных в зависимости от произведенных оперативных вмешательств

		Правосторонняя нефрэктомия, n=167		Левосторонняя нефрэктомия, n=135		Всего, n=302	
		Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Первая группа	абс	41	32	40	26	81	58
	%	24,6	19,2	29,6	19,3	26,8	19,2
Вторая группа	абс	20	15	17	15	37	30
	%	12,0	9,0	12,6	11,1	12,3	9,9
Третья группа	абс	26	33	25	12	51	45
	%	15,6	19,8	18,5	8,9	16,9	14,9
Итого	абс	87	80	82	53	169	133
	%	52,1	47,9	60,7	39,3	56,0	44,1

Левосторонняя нефрэктомия произведена у 135 (44,7%) из 302 больных. Из них у 66 (48,9%) в первой группе, 32 (23,7%) – во второй и у 37 (27,4%) больного в третьей группе (см. табл. 2).

Всего правосторонняя нефрэктомия произведена у 87 (52,1%) мужчин и 80 (47,9%) женщин. Левосторонняя нефрэктомия произведена у 82 (60,7%) мужчин и у 53 (39,3%) женщины (см. табл. 2).

Послеоперационное ведение больных. Благоприятный исход операции во многом зависит от правильного ведения послеоперационного периода. Усилия медицинского персонала должно быть направлено на осуществление следующих мероприятий:

- А) восстановление функции важнейших органов;
- Б) коррекция функции почек;
- В) восстановление деятельности желудочно-кишечного тракта.

В нашей клинике уже с первых суток проводятся мероприятия раннего движения и активная дыхательная гимнастика, которая способствуют уменьшению числа послеоперационных осложнений.

Признаком нарушения пассажа мочи является боль в почке, чувство распираания в боку, озноб, повышение температуры тела. Наряду с контролем за функционированием почек важное значение имеет нормализация деятельности желудочно-кишечного тракта. При отсутствии пареза кишечника мы на 3-и сутки разрешаем больным пить сладкий чай, бульон, лимонный сок, жидкий кисель, жидкие питательные смеси. С 5-х суток назначаем протертые овощи, супы, жидкие каши, сырые и крутые яйца. К 8-10 дню больного переводят на обычную легкую пищевую диету.

При необходимости осуществляли парентеральное питание в объеме не менее 1500 ккал /сутки в течение 1–2 суток после операции. Как правило, газы начинают отходить на 2-3 сутки. Самостоятельный стул – на 4–6-е сутки. Со 2–3 дня нашим больным разрешается сидеть в кровати.

Антибактериальное лечение проводили с использованием антибиотиков широкого спектра действия (клафоран, лендацин, роцефин, абактал, офлоксацин) в течение 9-10 дней после операции

С целью профилактики пареза кишечника всем больным в послеоперационном периоде назначался церукал (по 10 мг каждые 6 часов внутримышечно до полного восстановления активности желудочно-кишечного тракта). При необходимости проводилась дополнительная стимуляция кишечника ингибиторами холинэстеразы (прозерин, убретид).

Назогастральное дренирование после операции осуществляли в течение первых суток всем больным, далее – при наличии признаков гастростаза. Нами было разработан и усовершенствован хирургический доступ к

регионарным лимфоколлекторам и магистральным сосудам почки.

Техника выполнения доступа к регионарным лимфоузлам

После ларатомии и ревизии в случае поражения правой почки мобилизуется восходящий и поперечно ободочный отдел толстой кишки, петли кишок отодвигаются влажным полотенцем вверх и левее. После этого вскрывается задний листок брюшины над проекцией аорты от уровня бифуркации аорты верх с рассечением Трейцевой связки раскрываются забрюшинное пространство.

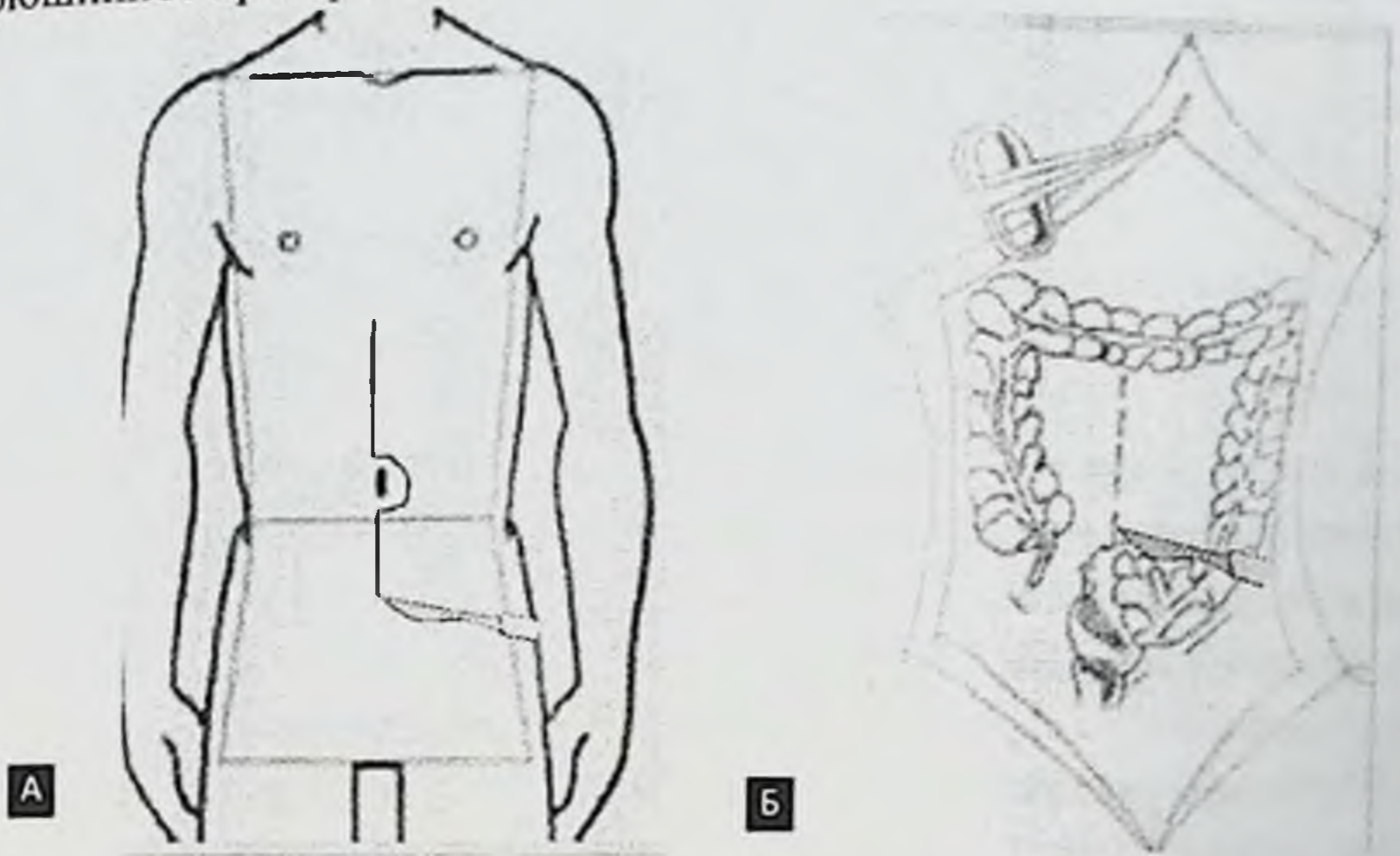


Рисунок 8.3. Этапы нефрэктомии А)Срединный разрез Б) Разрез трейцевой спайки

При левостороннем расположении опухоли мобилизуется нисходящая, поперечная ободочная кишка. Петли кишок отодвигается медиальнее, также мобилизуется поджелудочная железа, клетчатка окружавшая аорту и нижняя полая вена. После этого вскрывается задний листок брюшины над проекцией аорты от уровня бифуркации верх с рассечением Трейцевой связки раскрываются забрюшинное пространство. Выделяется левая почечная вена и берется на турникет после этого начинается лимфодиссекция

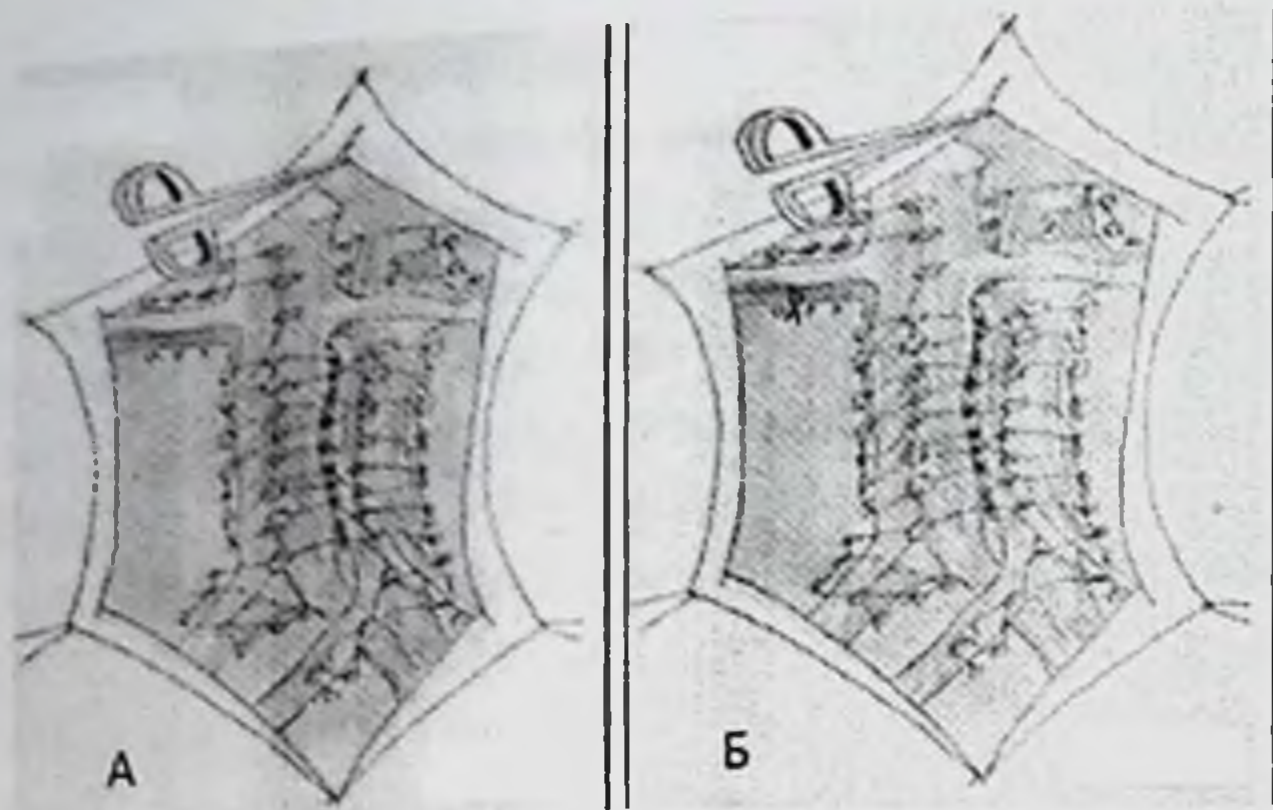


Рис. 8.4. Схема хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и центральным сосудам почки А) Доступ к магистральным сосудам и лимфоколлекторам почки Б) Ранняя перевязка почечной артерии до мобилизации почки

Мы изучили скорость и продолжительность оперативного вмешательства на каждом этапе операции, а именно:

- 1-этап: разрез кожи – лапаротомия (вскрытие хирургической капсулы);
- 2-этап: доступ к сосудистому ножку почки;
- 3-этап: выполнения перевязки почечных сосудов;
- 4-этап: выполнения лимфодиссекции
- 5-этап: нефрэктомия

Разумеется, среди этих этапов самым ответственным и важным является 2- и 3- этапы. Второй – в смысле аккуратного доступа с артерии и вены почки в месте отхождения аорты и нижней полой вены, не задевая паренхиму почки, так как, общеизвестный факт, что во время мобилизации почки приходится выполнять тракцию почки и тем самым провоцируется ятрогенное гематогенное или лимфогенное метастазирование; и третий – само выполнение парааортальных или паракавальных лимфоузлов.

1-этап операции лапаротомия нами оптимизирован и занимает от 7-до 10 мин общего времени операции. Этот этап включал в себя разрез кожи, апоневроза, лапаротомии, наложение рано-расширителя Сигала с ревизией органов брюшной полости.

Таблица 8.3

Время, потраченное на отдельные (длительность отдельных этапов) этапы

Этапы операции	Стандартный метод Время (мин)	Модифицированный доступ Время (мин)
I – разрез кожи – лапаротомия	10	10
II – хирургический доступ к магистральным сосудам и лимфоколлекторам	35-40	15-20
III – перевязка почечных сосудов	8-9	7-8
IV – Лимфодиссекция	25-30	25-30
V - нефрэктомия	15-20	15-20
Всего	93-109	62-78

Как видно из таблицы продолжительность всей операции составляет в целом почти 1,5 часа (90,4, из которых почти 35-40 мин занимает именно хирургический доступ к регионарным лимфоколлекторам и магистральным сосудам. В момент доступа к сосудам почки, первым делом нужно мобилизовать почку, а уже после манипулировать с сосудам. При нашей модификации, после лапаротомии, мобилизуется только 12 перстная кишка, разрезается Трейцевая связка, и обнажается аорта и нижняя полая вена, а также лимфатические узлы. Удобно перевязывать сосуды и параллельно проводить лимфодиссекцию. На этом этапе нет необходимости беспокоить почку с опухолью. Основной причиной затягивания данного этапа операции является именно последние обстоятельства. Укорачивая время операции, мы достигаем уменьшение себестоимости операции, так как расход анестезиологического пособия тоже имеет тенденцию к снижению. Уменьшаются траты на анестезиологические препараты: наркотики, релаксанты, кислород и.т.д.

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения мы использовали общепринятую классификацию Clavien-Dindo

Осложнение хирургического лечения - любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода он подразумевается

- Негативные последствия - это характерные для данного вмешательства отрицательные побочные эффекты, операция может быть выполнена без осложнений, но оставаться неудачной.

- Если исходная цель операции не достигнута, то это не осложнение, но

"несостоятельность лечения" (субъективное ощущение пациента).

Таблица 8.4

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС) *, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.
«d»	Индекс «d» Если больной страдает от осложнения на момент выписки, то индекс «d» (disability – нарушение функции) добавляется к соответствующей степени осложнения. Этот символ указывает на необходимость наблюдения для полной оценки осложнения

Частота послеоперационных осложнений по-прежнему является наиболее часто используемым суррогатным маркером качества в хирургии, однако стандартные руководства и критерии учета хирургических осложнений в урологии отсутствуют.

Послеоперационные осложнения, развившиеся у больных после различных видов нефрэктомии, мы разделили на две группы – ранние и поздние (табл. 9.5 и 9.6).

К ранним послеоперационным осложнениям мы отнесли (табл. 9.5):

1. продолжительная лимфоррея;
2. развитие полиорганной недостаточности;

3. острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
4. нагноение послеоперационной раны;
5. эвентрацию органов брюшной полости.

К поздним послеоперационным осложнениям мы отнесли (табл. 9.6):

1. образование послеоперационной грыжи;
2. развитие хронической почечной недостаточности;
3. формирование свищей.

Раннее послеоперационное осложнение было выявлено у 20 больных (6,6%).

В 1 группе ранние послеоперационные осложнения развились у 9 (6,4%) больных. В послеоперационном периоде полиорганная недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения развились по 1 (0,7%) случаю, эвентрация органов брюшной полости отмечено в 6 (4,3%) случаях при параректальном доступе. Нагноение послеоперационной раны была выявлена у 1 (0,7%) больного. Поздние осложнения в виде послеоперационного свища выявлено у 3 (2,1%) как исход эвентрации органов брюшной полости.

Во 2 группе общее раннее послеоперационное осложнение развилось у 6 (8,9%) больных. Мужчин 3 (4,5%), женщин 3 (4,5%). Развитие эвентрации органов брюшной полости отмечен в 4 (5,9%) случаях при параректальном доступе. Нагноение послеоперационной раны выявлено в 2 (1,5%) случаях. Из поздних осложнений послеоперационная грыжа имело место у 1 (1,5%) больного, развитие хронической почечной недостаточности отмечено у 3 (4,5%) больных. В этой группе всего было 6(8,9%) случая позднего послеоперационного осложнения.

Надо отметить, что при эвентрации органов брюшной полости, которая встречалась у 10 (3,3%) больных повторно выполнялась релапоратомия и ушивание брюшной стенки.

В 3 группе общее раннее послеоперационное осложнение развилось у 5 (5,2%) больных. Продолжительная лимфоррея как осложнение расширенной лимфодиссекции отмечено у 3(2,1%) больных. Полиорганная недостаточность отмечалось у 1 (1,0%) больного. Нагноение послеоперационной раны выявлено в 1 (1,0%) случаях. Из поздних осложнений развитие хронической почечной недостаточности отмечено у 2 (2,1%) больных. В этой группе всего было 2(2,1%) случая позднего послеоперационного осложнения.

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения ПКР в каждой группе показал достаточно высокую частоту развития различных послеоперационных осложнений. Так у 31 пациентов, что составило 10,3%, послеоперационный период протекал с развитием каких-

либо осложнений (табл. 8.5 и 8.6).

Из данных таблицы 5 и 6 установлено, всего ранние послеоперационные осложнения развились у 20 (6,6%) из 302 больных. Следует отметить, что наиболее часто ранние послеоперационные осложнения были установлены у больных перенесших нефрэктомия с селективной лимфодиссекцией – 6 (8,9%) из 67, в то время как в группе больных перенесших простую нефрэктомия без лимфодиссекцией и с расширенной лимфодиссекцией осложнения были констатированы в 14 случаях в сумме (6,4% - п=139 - первая группа; 5,2% - п=96 - третья группа) (табл. 8.5).

Таблица 8.5

Распределение больных в зависимости от развития ранних послеоперационных осложнений

		Первая группа, п=139		Вторая группа, п=67		Третья группа, п=96		Всего, п=302		Итого, п=302
		Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен	
Почечная недостаточность	абс	5	2	0	1	2	0	7	3	10
	%	3,6	1,4	0	1,5	2,1	0	2,3	1,0	3,3
Пиелонефрит единственной почки	абс	4	4	2	1	4	4	10	9	19
	%	2,9	2,9	3,0	1,5	4,2	4,2	3,3	3,0	6,3
Кровотечение	абс	0	0	0	0	2	0	2	0	2
	%	0	0	0	0	2,1	0	0,7	0	0,7
Полиорганная недостаточность	абс	1	0	0	0	1	0	2	0	2
	%	0,7	0	0	0	1,0	0	0,7	0	0,7
ОНМК	абс	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	%	0,7	0	0	0	0	0	0,3	0	0,3
Эвентерация	абс	4	2	1	1	0	0	5	3	8
	%	2,9	1,4	1,5	1,5	0	0	1,7	1,0	2,6
Нагноение послеоперационной раны	абс	1	0	1	0	3	0	5	0	5
	%	0,7	0	1,5	0	3,1	0	1,7	0	1,7
Всего	абс	16	8	4	3	12	4	32	15	47
	%	11,5	5,8	6,0	4,5	12,5	4,2	10,6	5,0	15,6
Итого	абс	24		7		16		47		47
	%	17,3±3,2		10,4±3,2		16,7±3,8		15,6±2,1		15,6

Таблица 8.6

Распределение больных в зависимости от развития поздних
послеоперационных осложнений

		Первая группа, n=139		Вторая группа, n=67		Третья группа, n=96		Всего, n=302	
		Муж	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Послеоперационная грыжа	абс	0	0	0	1	0	0	0	1
	%	0	0	0	1,5	0	0	0	0,3
Пиелонефрит	абс	0	4	1	0	1	2	2	4
	%	0	2,9	1,5	0	1,0	2,1	0,7	1,3
Хроническая почечная недостаточность	абс	0	0	2	1	2	0	4	1
	%	0	0	3,0	1,5	2,1	0	1,3	0,3
Водянка яичек	абс	1	0	0	0	1	0	2	0
	%	0,7	0	0	0	1,0	0	0,7	0
Свищ	абс	2	0	0	0	0	0	2	0
	%	1,4	0	0	0	0	0	0,7	0
Всего	абс	3	4	3	2	4	2	10	6
	%	2,2	2,9	4,5	3,0	4,2	2,1	3,3	2,0
Итого	абс	7		5		6		16	
	%	5,0±1,9		7,5±3,2		6,3±2,5		5,3±1,3	

Наиболее часто встречалась такое осложнение как эвентрация органов брюшной полости 10 (3,3%) случаях из 302. Эвентрация органов брюшной полости отмечено лишь у больных, которым была произведена нефрэктомия параректальным доступом.

Клинический пример 1. Больной А. (63 лет), и/б № 3112/14, поступил на лечение 14.06.2004 г. с диагнозом: Рак левой почки T_{3a}N₀M₀

Жалобы при поступлении: боли в области левой почки, общая слабость.

После консилиумных обсуждений с подозрением на опухоль верхнего сегмента левой почки 13.05.04 года произведена операция «Лапаротомия параректальным

доступом, простая нефрэктомия». При ревизии выявлено, что по верхнему сегменту левой почки определяется образование размером 9×7 см, не спаянная с окружающей тканью. Со стороны органов брюшной полости данных за метастаз нет. Патогистологическое заключение №040873-79 светлоклеточная форма ПКР. В послеоперационном периоде развилась эвентерация органов брюшной полости, в связи, с чем 17.05.2004 выполнена «релапаротомия, ушивание брюшной стенки». Койка день составил 31 дней. В отдаленном периоде у больного отмечался свищ в передней стенке живота.

Предложенный способ хирургического доступа к почке с рассечением Трейцева связку улучшает доступ к магистральным сосудам почки и их раннюю перевязку. Положительными сторонами трансперитонеальных доступов являются: физиологическое положение больного на операционном столе, быстрота выполнения доступа (сокращение времени операции), возможность удаления опухоли практически любой локализации и размеров, возможность продления доступа за счет торакотомии (при супрадиафрагмальных тромбах НПВ), возможность выполнения двусторонней лимфодиссекции, быстрая обработка почечных сосудов, возможность выполнить удаление или резекцию заинтересованного органа брюшной полости (расширенная нефрэктомия). До настоящего времени одним из важнейших принципов выполнения радикальной нефрэктомии по поводу рака почки является первоочередная перевязка почечной артерии. Выполнение этой процедуры позволяет избежать диссеминации опухолевых клеток в ходе операции. Исходя из этого, предложенный нами доступ к почке имеет практическую значимость.

Расходы на операцию радикально-расширенной нефрэктомии с разрезом Трейцевой связки экономически выгоднее, чем стандартным доступом.

Полученные нами результаты в группе больных со срединным лапаротомией отмечается низкое число осложнений при отсутствии послеоперационной летальности.

При параректальном доступе к почке высока возможность развития в раннем послеоперационном периоде эвентерации органов брюшной полости, а в более позднем периоде грыжи, которым необходимо реоперации, ухудшая качество жизни пациентов.

Литература

1. Алексеев Б.Я., Алясова А.В., Волкова М.И., Гуторов С.Л., Матвеев В.Б., Попов А.М., Русаков И.Г., Харкевич Г.Ю. Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам совета

- экспертов. Злокачественные опухоли// в журнале Злокачественные опухоли, том 7, № 3, с. 89-93
2. Бойко Е.В., Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Льлюев Б.Б., Абдусаматов Н.Т Хирургическое лечение почечно-клеточного рака с интратюминарной венозной инвазией// Вестник Ташкентской медицинской академии №3, 2018. Стр 136-141.
 3. Давыдов М. И., Матвеев В. Б., Волкова М. И. Опухоли почечной паренхимы // Клиническая онкоурология. – М.: Вердана, 2003. – С. 5-175.
 4. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Бегалиев А.К., Фоктистов П.И., Кузнецов К.П., Нехаев И.В., Ломидзе С.В., Жужгинова О.В., Огородникова Е.В., Абгарян М.Г., Черняев В.А., Климов А.В. Хирургическое лечение больных раком почки с массивной опухолевой инвазией нижней полой вены. Онкоурология. 2017;13(1):27-36. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-1-27-36>
 5. Журавлев В. Н., Бершадский В. А., Качмазов А. А., Бершадский Я. В. Особенности послеоперационного периода у больных после радикальной нефрэктомии // Достижения и перспективы развития урологии: Материалы конференции. – Екатеринбург, 2000. - С. 169-171
 6. Петричко М. И., Миллер А. М., Глазун Л. О. Особенности клиники, диагностики и лечения опухолей почек в современных условиях // Дальневосточный мед. журн. - 2000. - № 4. - С. 14-18.
 7. Рахимов Н.М. Результаты модифицированного хирургического доступа к регионарным лимфоузлам в лечении рака почки// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018.- №2. - С. 75-81
 8. Рахимов Н.М., Каримова М.Н, Абдукаримов Т.О, Рахмонов Х.А Хирургическая тактика лечения метастатических форм почечно-клеточного рака// Проблемы биологии и медицины №3 (89), 2016г.
 9. Culp S. H., Wood C. G. Should patients undergoing surgery for renal cell carcinoma have a lymph node dissection? // *Nat Clin Pract Urol.* – 2009. – Vol. 6, 3. – P. 126-127
 10. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauth, D. Dindo, et al. // *Ann Surg.* 2009;250:187–96
 11. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250:187-96.
 12. Ditunno P., Saracino G. A., Macchia M. Prospective randomized trial comparing lumbotomic versus laparotomic access in the surgery of renal cell carcinoma // *Brit. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 119-124.
 13. Kageama Y., Fukui I., Goto S. Et. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma // Translumbal versus transabdominal approach. - *Jap. J. Urol.* – 1994. – Vol. 85. – P. 599-603.
 14. Traficante A., Battaglia M. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma // *Prog. Clin. Biol. Res.* – 1992. - Vol. 378. – P. 169–174.

Глава 9. Лимфодиссекция в лечении почечно-клеточного рака

Концепция радикальной нефрэктомии впервые была предложена Gregoire (1905). Широкое применение радикальной нефрэктомии в клинической практике началось с конца 60х годов прошлого столетия благодаря работам C.S. Robson и коллег. Они показали, что наиболее продолжительный период жизни отмечается у больных раком почки, которым была выполнена радикальная нефрэктомия с лимфодиссекцией. Принципы ее выполнения остались неизменны со времен C.S. Robson и традиционно включают в себя раннюю перевязку почечной артерии, последующую перевязку почечной вены и их пересечение, удаление почки вместе с содержимым фасции Герота, адреналэктомию, выполнение расширенной лимфаденэктомии.

На сегодняшний день имеющиеся данные свидетельствуют о том, что расширенная ЛД может быть полезна, когда технически возможно удалить ЛУ у пациентов с локально развитым заболеванием (T2-T3a) и / или неблагоприятными клиническими и патологическими характеристиками (высокий уровень Fuhrman, более крупные опухоли, наличие саркоматоидных признаков и / или коагуляционный некроз опухолей). Хотя при метастазах в лимфоузлы пациенты часто также имеют отдаленные метастазы, большинство ретроспективных нерандомизированных исследований указывают на возможную выгоду региональной ЛД даже для этой группы пациентов (Capitanio U., 2011)

По данным Ganesh S Palapattu et al., роль ЛД для пациентов с диагнозом карцинома почек (ПКР) является неопределенной. ЛД приводит к более точной постановке диагноза и может снизить риск положительного поля, что приведет к меньшему риску локального рецидива. ЛД также может выполняться у пациентов с метастатическими поражениями в виде лимфаденэктомии.

В единственном рандомизированном исследовании, посвященном решению этой проблемы, были высказаны опасения относительно EORTC 30881 и его способности определять роль ЛД вовремя нефрэктомии. Основным ограничением исследования являлся относительно низкий риск пациентов (70% с T1-2 стадией).

По данным некоторых авторов (James R. Porter 2017; Gershman, B 2017; Blom, J.H., 2009) после расширенной ЛД с удалением тазовых лимфатических осложнения наблюдаются в три раза чаще. Другие авторы сообщают о более высокой скорости лимфорен у пациентов, перенесших

лапароскопическую нефрэктомиию с ЛД, по сравнению с пациентами, перенесшими только нефрэктомиию.

По данным Б. Германа не наблюдалось существенных различий в клинико-патологических особенностях между пациентами с ЛД и без них. У пациентов с более крупными опухолями, локально развитой болезнью или метастатическим заболеванием риск инвазии лимфатических узлов высок (от 15% до 50%). Частота выполнения ЛД нефрэктомии снизилась до 5% от всех операций при ПКР в Соединенных Штатах и до 25% в Европе. ЛД не влияет на выживание при небольших почечных массах, и ее роль в более крупных опухолях и поздних стадии заболевания является спорной [В Gershman 2017).

Как утверждает Umberto Capitanio (2018) Лимфадэктомия во время радикальной нефрэктомии редко выполняется у большинства пациентов с опухолями почек, особенно с миграцией болезни на нисходящей стадии. По-видимому, он не дает преимущества выживаемости у пациентов с клинически локализованным заболеванием. Тем не менее, ЛД во время нефрэктомии не ассоциируется со значительно повышенной заболеваемостью () и является оправданным, если имеется достаточное клиническое подозрение на стадию КТ, или если на момент операции обнаружена громоздкая лимфаденопатия. Хотя лимфаденэктомия, несомненно, повышает точность постановки и обеспечивает лучшую прогностическую информацию, мало влияет на без прогрессирования или общую выживаемость у пациентов с клинически локализованной болезнью. Факторы риска могут увеличить вероятность метастазов в лимфатических узлах и могут быть способом более эффективного определения пациентов, которым грозит заражение узлом. Будущие исследования с использованием новых целевых методов лечения могут увеличить показания к ЛД (Gershman B, 2017).

Joseph Edmund Jamal и Thomas William Jarrett (2011) продемонстрировали, что частота положительного ответа в лимфатических узлах выше у пациентов, у которых было удалено больше лимфатических узлов

Хотя общепризнано, что ЛД улучшает постановку диагноза, неясно, повышает ли это на выживаемость. В некоторых исследованиях показано улучшение выживаемости, после ЛД. Это основано на убеждении, что при ЛД удаляются метастатические узлы и может быть целебным эффектом у некоторых пациентов с метастазами в лимфатических узлах (Tegtone C 2003).

В исследованиях, где систематическая ЛД проводилась регулярно и наблюдалось следующее: В исследовании Delacroix SE Jr (2011) было

проведена более 2500 ЛД с с положительными лимфатическими узлами, и в течении 44 месяцев у 22% не отмечалось прогрессии

Диссеминация и рецидив отмечался в большинстве случаев обнаруживался в течение 4 месяцев после нефрэктомии, а у 51% были метастазы в нескольких органах. В исследовании, проведенным Hettlinger A в 1991 году у более чем 500 пациентами с ПКР, отдаленные результаты был значительно лучше, которым была проведена систематическая расширенная ЛД (66%) по сравнению с теми, у кого были удалены только клинически ненормальные увеличенные лимфатические узлы (58%, $p < 0,01$).

В исследовании Pantuck AJ было включено 800 пациентов из них 5% имели положительные лимфатические узлы, 9% с метастатическим потенциалом. ЛД был прогнозом выживаемости при многопараметрическом анализе с положительными лимфоузлами.

Согласно данным Национального исследования SEER из 10.000 пациентов с абсолютными увеличенными лимфоузлами 5 летняя выживаемость увеличилось с 39% до 49% при удалении 10 лимфатических на каждый увеличенный лимфоузел, что указывает на то, что количество удаленных лимфатических узлов коррелирует с улучшением выживаемости у больных ПКР. (Whitson JM 2011)

В ряде исследований не удалось найти подтверждения достоверного увеличения выживаемости пациентов с положительными лимфатическими узлами, которые подверглись ЛД. В целом, очевидно, что пациенты с ПКР с низким риском злокачественности, не нуждаются в лимфаденэктомии. К ним относятся пациенты с клинически локализованной (T1, 7 см или менее) или проверенной биопсией низкой (1 или 2 степени) стадией болезни. ЛД следует выполнять у пациентов с раком почки высокого риска, которые могут иметь положительные лимфатические узлы и, следовательно, извлечь выгоду из их удаления. К ним относятся пациенты с:

- Большие локализованные опухоли: свыше 40% опухолей сT2 (> 7 см) будут иметь патологическое заболевание T3
- Локально-инвазивные опухоли: сT3a или сT4
- Клинически увеличенные лимфатические узлы
- Ограниченное метастатическое заболевание, особенно если изолированный участок может быть подвергнут резекции
- Проверенный на биопсию, полноценный ПКР (класс 3 или 4)

Многие операции по радикальной нефрэктомии могут выполняться лапароскопическим методом, однако ЛД может быть затруднительна при стандартной лапароскопии. Роботизированная лапароскопическая операция

может облегчить ЛД, обеспечив прецизионность при работе вблизи крупных сосудов, но не существует консенсуса относительно ЛД. По мнению Caritani U (2014) именно количество удаленных лимфатических узлов независимо влияет на выживаемость в конкретных подгруппах пациентов с ПКР. В частности, объём ЛД, по-видимому, влияет на раково-специфичную выживаемость при более крупных опухолях с распространением на полую вену в виде тромба или прорастанием за рамки Герота, и когда имеются саркоматоидные компоненты.

До настоящего времени одним из важнейших принципов выполнения радикальной нефрэктомии по поводу рака почки является первоочередная перевязка почечной артерии. Выполнение этой процедуры позволяет избежать диссеминации опухолевых клеток в ходе операции (Moschini M., 2016)

Общая распространенность метастазов в лимфатических узлах при раке почки при хирургических и аутопсийных сериях составляет приблизительно 20%, но в литературе имеется значительная изменчивость. Частота выявления метастазов лимфатических узлов колеблется от 3% в хирургических сериях, до 63,6% в серии аутопсий (1,3-25). Широкая вариация может быть объяснена различиями в выборе пациента, степени ЛД и наличием или отсутствием отдаленных метастазов. Клиническая стадия и патологический класс опухоли характеризуются высокой распространенностью метастазов в лимфатических узлах. При исключении пациентов с метастатическим заболеванием, подвергающимся циторедуктивной нефрэктомии, частота метастазов в лимфатических узлах в хирургических сериях снижается до 3-10%. Отмечено взаимосвязь метастазов стадии и лимфатических узлов. Джулиани и его коллеги сообщили о распространенности участия в узле 13,2% в стадиях pT1-2 и 36,1% в опухолях стадии pT3-4. Пантук и его коллеги сообщили об участии в узле 5,2% против 23,4% для T1-2 и T3-4 соответственно. Аналогичным образом, более высокий уровень опухоли связан также с более высокими показателями положительных узлов (McIntosh. A., 2018; N.Mulcahy 2018; Ristau B.T 2017)

Pantuck et al. сообщили о метастазе в лимфоузлах у 33% случаев по Fuhrman класса 1-2 по сравнению с 68% у пациентов с опухолями 3-4 класса. Заболеваемость с метастазами в лимфатических узлах во время клинического проявления со временем неуклонно снижалась, о чем свидетельствует продольный анализ. Сравнивая частоту метастаза в лимфатических узлах в ранних сериях радикальной нефрэктомии Робсона и др., А также более

поздние данные исследовательской группы EORTC 30881 наблюдалось снижение от 30% до 3,3%. (Boris Gershman 2016).

На выживаемость, вызванную раком, сильно влияет присутствие метастазов в лимфатических узлах. В ранних исследованиях сообщалось о 5-летней частоте выживаемости, связанной с метастазами в лимфатические узлы отмечалось в пределах от 21% до 35%. Совсем недавно Bream Matthew et al. (2016) сообщили в своих исследованиях об общую 5-летнюю выживаемость 23% и 20,9%, соответственно. Они также отметили на многовариантном анализе, что вероятность смерти от ПКР была в 7,8 раз выше при метастазе в лимфатических узлах которым не проводилась ЛД.

9.1 Собственный опыт выполнения лимфодиссекции

В основу нашей данной работы лег ретроспективный анализ результатов обследования и хирургического лечения 130 пациентов с почечно-клеточным раком, госпитализированных в Республиканский специализированный научно-практический центр онкологии и радиологии Узбекистана за период с 2010 по 2017 гг. Все больные были подвергнуты хирургическому лечению.

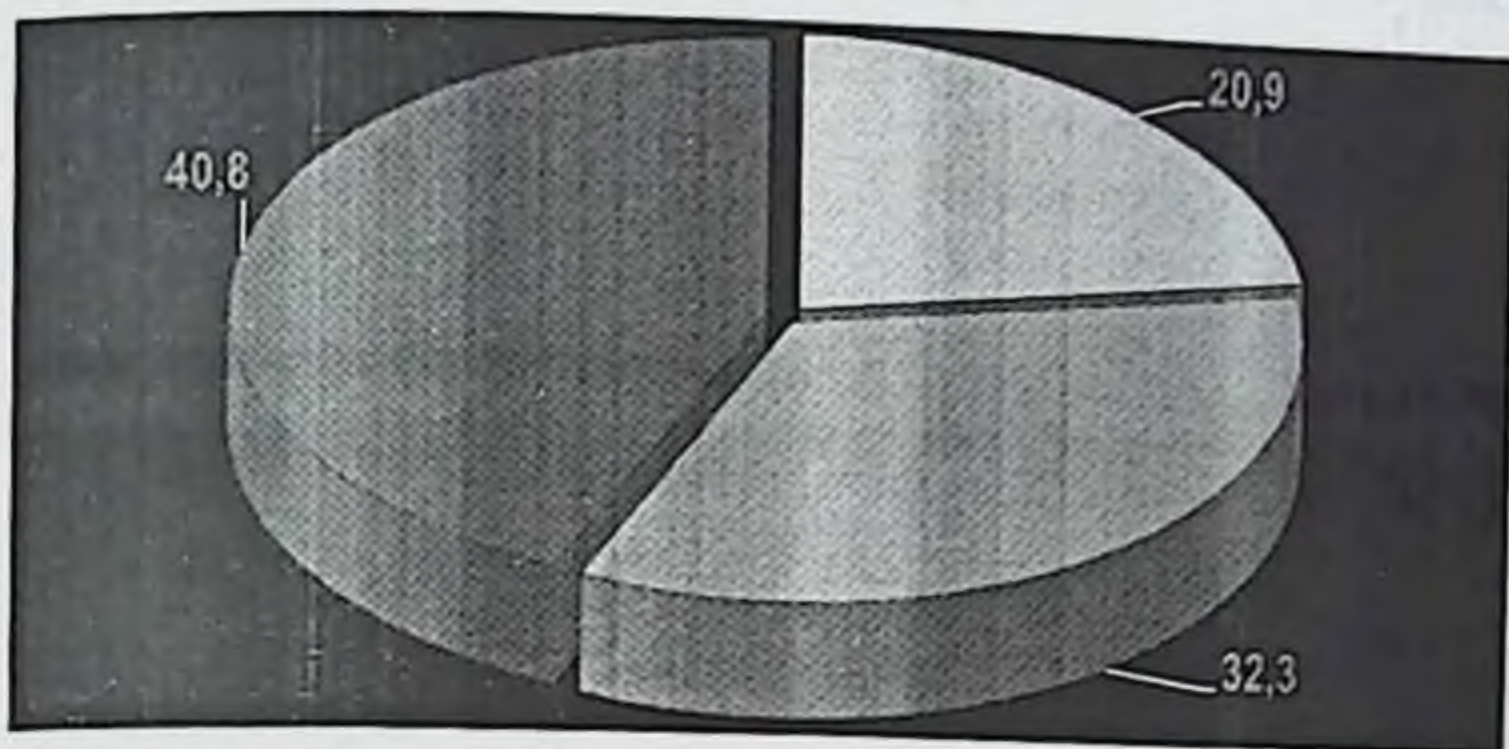
Из общего числа больных мужчин было 78 (60,0%), женщин - 52 (40,0%). Соотношение мужчин и женщин было 1,5:1 соответственно. Поражение правой почки отмечалось в 72 (55,4%), левой- 58 (44,6%) случаях. Средний возраст составил $49,6 \pm 1,4$ лет.

Пациенты условно были разделены на 3 группы, в соответствии с проведёнными объёмами лимфодиссекции (рис. 1).

Первую группу, составили 35 (26,9%) пациентов, которым была произведена обычная (без лимфодиссекции) нефрэктомия.

Вторую группу, составили 42 (32,3%) пациентов, находившихся на лечении в отделении онкоурологии в период 2010 - 2017 гг. Этой группе больных, нефрэктомия была дополнена селективной лимфодиссекцией.

Третью группу, составили 53 (40,8%) пациентов которым производилась нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией.



□ 1 группа □ 2 группа ■ 3 группа

Рис. 9.1. Распределение больных по группам

Таблица 9.1

Распределение больных раком почки в первой группе в зависимости пола и возраста

Возраст	Мужчины		Женщины		χ^2	P	Итого		М/Ж
	абс.	%	абс.	%			абс.	%	
21-39	1	5,9	0	0,0	1,09	0,296	1	2,9	1:0
40-49	1	5,9	1	5,6	0,00	0,967	2	5,7	1:1
50-59	10	58,8	6	33,3	2,29	0,130	16	45,7	1:0,6
60-69	4	23,5	9	50,0	2,62	0,105	13	37,1	1:2,3
Более 70	1	5,9	2	11,1	0,31	0,581	3	8,6	1:2
Итого	17	48,6	18	51,4	0,06	0,811	35	100,0	1:1,1

Распределение больных первой группы по полу и возрастным интервалам представлено в таблице 9.1. Среди пациентов, отмечается преобладание женщин 18 (51,4%) против 17 (48,6%) мужчин, соотношение 1:1,1. Возрастной диапазон – от 21 до 78 лет, средний возраст пациентов составил $55,3 \pm 1,4$ года.

Распределение больных второй группы по полу и возрастным интервалам представлено в таблице 2.2. В этой группе отмечается одинаковое количество мужчин и женщин – 21 (50,0%), соотношение 1:1. Возрастной диапазон – от 21 до 78 лет, средний возраст пациентов составил $54,0 \pm 1,6$ лет.

Итого	72	55,4	58	44,6	130	100,0
-------	----	------	----	------	-----	-------

При анализе локализации опухоли отмечено, что наиболее часто опухоль локализовалась в нижнем полюсе почки – 50,8%. Локализация опухоли в верхнем полюсе выявлена в 22,3% и в средней части – в 26,9% случаев.

Для уточнения распространённости опухолевого процесса и вовлечения регионарных лимфоузлов проводили комплекс диагностических исследований, включающих ультрасонографию, рентгенологическое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также морфологическое исследование операционного материала.

Степень распространённости опухолевого поражения почки оценивали в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей TNM (2009) 7-го пересмотра. Анализ данных таблицы 9.6 показывает со второй стадией – 65 (50.0%) больных: с третьей – 45 (34.6%) и с четвертой - 18 (13.8%) больных. Во всех сравниваемых группах, наибольшее количество больных было с второй стадией заболевания: в первой группе у 10 (30,3%) больных, во второй у 18 (42,8%) больного, а в третьей у 32 (58,2%). Количество больных с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов выявлено: N1 – 32 (24.6%), N2 – 8 (6,2%). У остальных 90 (69,2%) больных регионарные лимфоузлы были интактны.

Таблица 9.6

Распределение больных раком почки по стадии и системе TNM

TNM		Количество больных							
		1 группа n=53		2 группа n=42		3 группа n=35		Всего n=130	
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
T2	абс	18	18	13	12	12	13	43	43
	%	34,0	34,0	31,0	28,6	34,3	37,1	33,1	33,1
T3	абс	8	4	4	6	3	5	15	15
	%	15,1	7,5	9,5	14,3	8,6	14,3	11,5	11,5
T4	абс	2	3	3	2	1	0	6	5
	%	3,1	5,7	7,1	4,8	2,9	0	4,6	3,8
N1	абс	16	10	16	11	9	9	41	30
	%	30,2	18,9	28,6	26,2	25,7	25,7	31,5	23,1
N2	абс	9	9	9	8	6	6	21	23

	%	17,0	17,0	21,4	19,0	17,1	17,1	16,2	19,2
N3	абс	3	6	0	2	2	3	5	11
	%	5,7	11,3	0	4,8	5,7	8,6	3,8	8,5
Всего	абс	18	15	17	25	42	13	75	53
	%	13,8	11,5	13	19,2	32,3	10	57,7	42,3

Результаты гистологического исследования операционного материала, полученного при выполнении нефрэктомии у больных, показали различную гистологическую структуру почечно-клеточного рака (табл. 9.7).

Таблица 9.7

Гистологическая структура ПКР

Гистологическая структура рака	Количество больных	
	абс.	%
Светлоклеточный тип	109	83,8
Хромофильный тип	9	6,9
Хромофобный тип	6	4,6
Железистый тип	6	4,6
Всего:	130	100,0%

Наиболее часто был обнаружен светлоклеточный тип почечноклеточного рака - у 109 (83,8%) больных.

Изучение анамнеза заболевания выявило, что до госпитализации только у 97 (74,6%) больных был установлен правильный диагноз, а у остальных 33 (25,4%) опухоль почки, несмотря на характерную клиническую картину, была выявлена в поликлинике РСНПМЦОиР при ультразвуковом и рентгенологическом обследовании. Практически всем больным, до обращения в поликлинику РСНПМЦОиР МЗ РУз проводилось какое-либо лечение по поводу хронических воспалительных заболеваний почек. Необходимо отметить, что налицо прослеживается запоздалая диагностика и ошибки в лечебной тактике, в связи с чем, пациенты с данной патологией поздно направляются в специализированные учреждения.

Характеристика методов лечения больных

Всем 130 больным были произведены нефрэктомии с или без лимфодиссекцией.

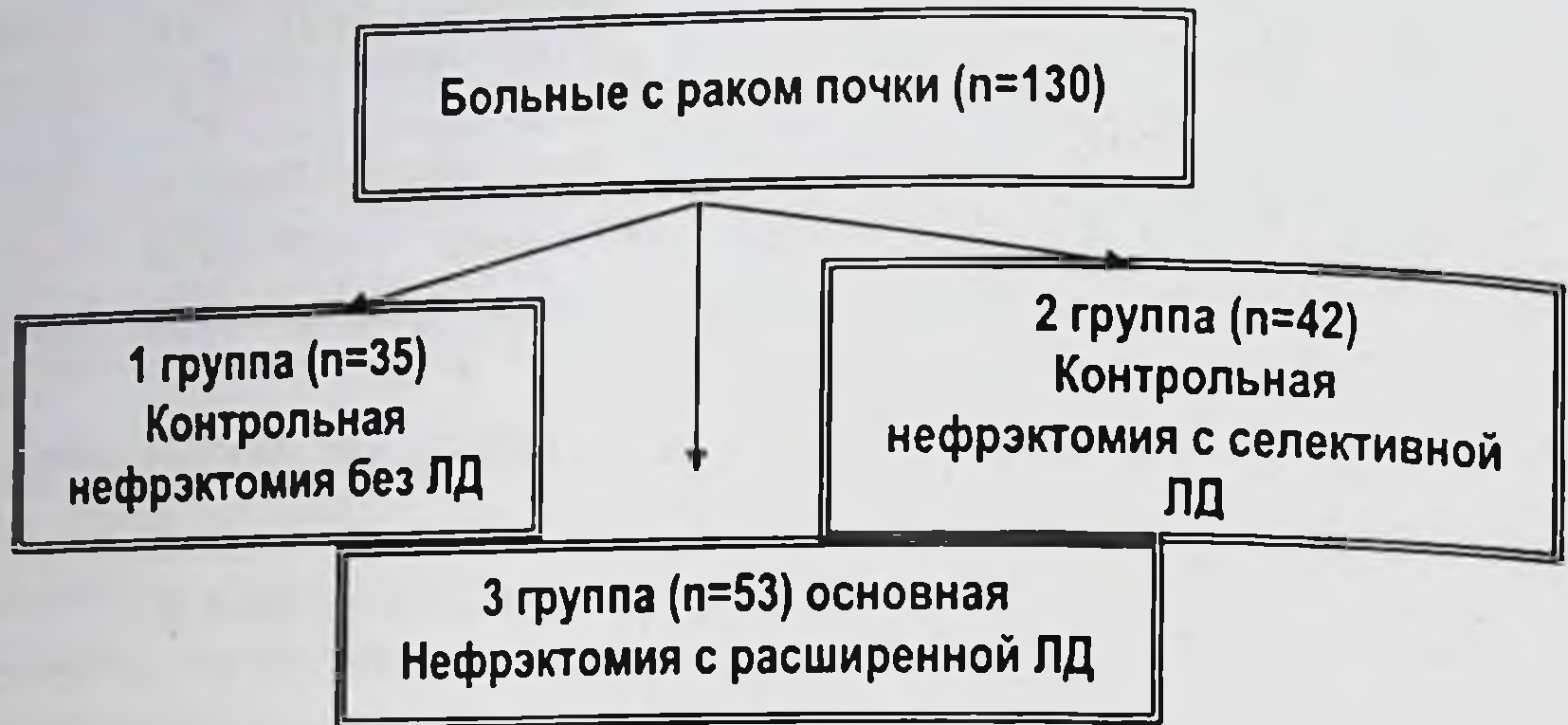


Рис. 9.2 Распределение больных по группам в зависимости от цели и задач

С целью получения адекватной оценки результатов лечения все обследованные больные были разделены на 3 группы в зависимости от объема хирургического лечения (рис. 9.2)

Критерии оценки состояния больных раком почки

С целью оценки эффективности лечения проводили комплексное исследование:

1. До лечения;
2. Спустя 3, 6, 12, 24, 36 месяцев после лечения.

На совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 1990 г., было принято решение считать основным критерием оценки результатов противоопухолевой терапии выживаемость, первичный опухолевый ответ и безрецидивная выживаемость.

Критерии отбора больных:

В исследуемые группы включены следующие больные:

- расположение опухоли по сегментам (верхняя, нижняя, средняя)
- Расположение опухоли по стороне поражения (правая, левая)
- Морфологически верифицированный диагноз (светлоклеточный, хромофобный, хромофильный, злокачественная опухоль, неклассифицируемый ПКР).
- стадия опухолевого процесса должна соответствовать по TNM системе T₁₋₄N₀₋₂M₀

Наличие сопутствующей патологии (сахарный диабет, ИБС, гипертоническая болезнь), возрастной диапазон до 45 лет, старше 46 лет, половая конституция

- Больные лечившийся только хирургическим методом лечения

Методы хирургического лечения

Как было сказано выше, все больные были распределены на группы исходя из объема лимфодиссекции при хирургическом лечении ПКР.

В первой группе была произведена обычная (без лимфодиссекции) нефрэктомия срединным доступом следующим образом. После соответственной обработки операционного поля, лапаротомия производилась верхнее-срединным и средне срединным доступом. После тщательной ревизии забрюшинное пространство вскрывалось по линии Тодта. Раздельно перевязывались, пересекались и прошивались почечная артерия и вена, мочеточник перевязывался и пересекался в нижней трети. Затем мобилизовалась почка и выполнялась нефрэктомия.

Во второй группе нефрэктомия была дополнена селективной лимфодиссекцией. После лапаротомии срединным доступом производилась ревизия брюшной полости. Вскрывалось забрюшинное пространство, затем при увеличении или подозрении на метастатическое поражение лимфатических узлов выполнялась лимфодиссекция одного пакета лимфатических коллекторов, после чего выполнялась нефрэктомия.

В третьей группе производилась нефрэктомия с расширенной лимфодиссекцией. После лапаротомии и ревизии в случае поражения правой почки мобилизуется восходящий и поперечно ободочный отдел толстой кишки, петли кишок отодвигаются влажным полотенцем вверх и левее. После этого вскрывается задний листок брюшины над проекцией аорты от уровня бифуркации аорты вверх с рассечением Трейцевой связки раскрываются за брюшинное пространство. При опухоли правой почки удалялись лимфатические узлы первого порядка: прекавальные в количестве 2-3, латерокавальные - 3-4, ретрокавальные - 2-4, далее лимфатические узлы второго порядка: интераортокавальные в количестве 3 до уровня верхней брыжесочной артерии и 3 верхних подвздошных лимфатических узла, в общей сложности - 14-19 лимфоузлов

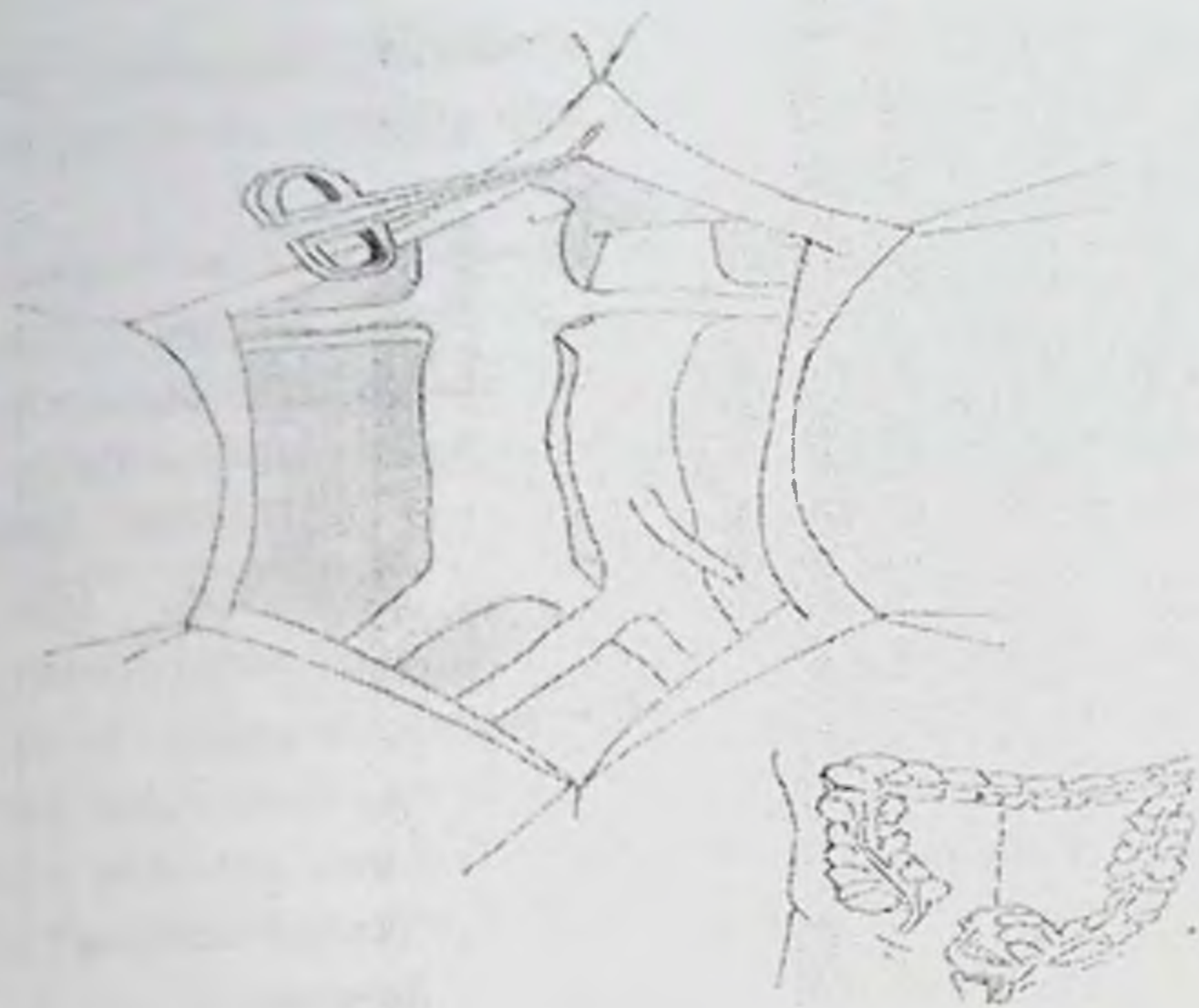


Рис. 9.3. Схема хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и центральным сосудам почки



Рис. 9.4. Схема удаления лимфатических коллекторов при раке правой почки

При левостороннем расположении опухоли мобилизуется нисходящая, поперечная ободочная кишка. Петли кишок отодвигаются медиальнее, также мобилизуется поджелудочная железа, клетчатка окружавшая аорту и нижняя полая вена. После этого вскрывается задний листок брюшины над проекцией аорты от уровня бифуркации вверх с рассечением Трейцевой связки раскрываются забрюшинное пространство. Выделяется левая почечная вена и берется на турникет после этого начинается лимфодиссекция. Удаляются

лимфатические узлы первого порядка латероаортальные лимфатические узлы расположенные от места пересечения аорты левой почечной веной до начала *a.mesenteria inferior* в количестве 6-7, ретроаортальные (1-2), преаортальные (10-12), лимфатические узлы второго порядка: ретрокавальные лимфатические узлы до уровня верхней брыжеечной артерии (2-4), интераортокавальные - 3, верхние подвздошные - 3, в общей сложности - 24-30 лимфоузлов

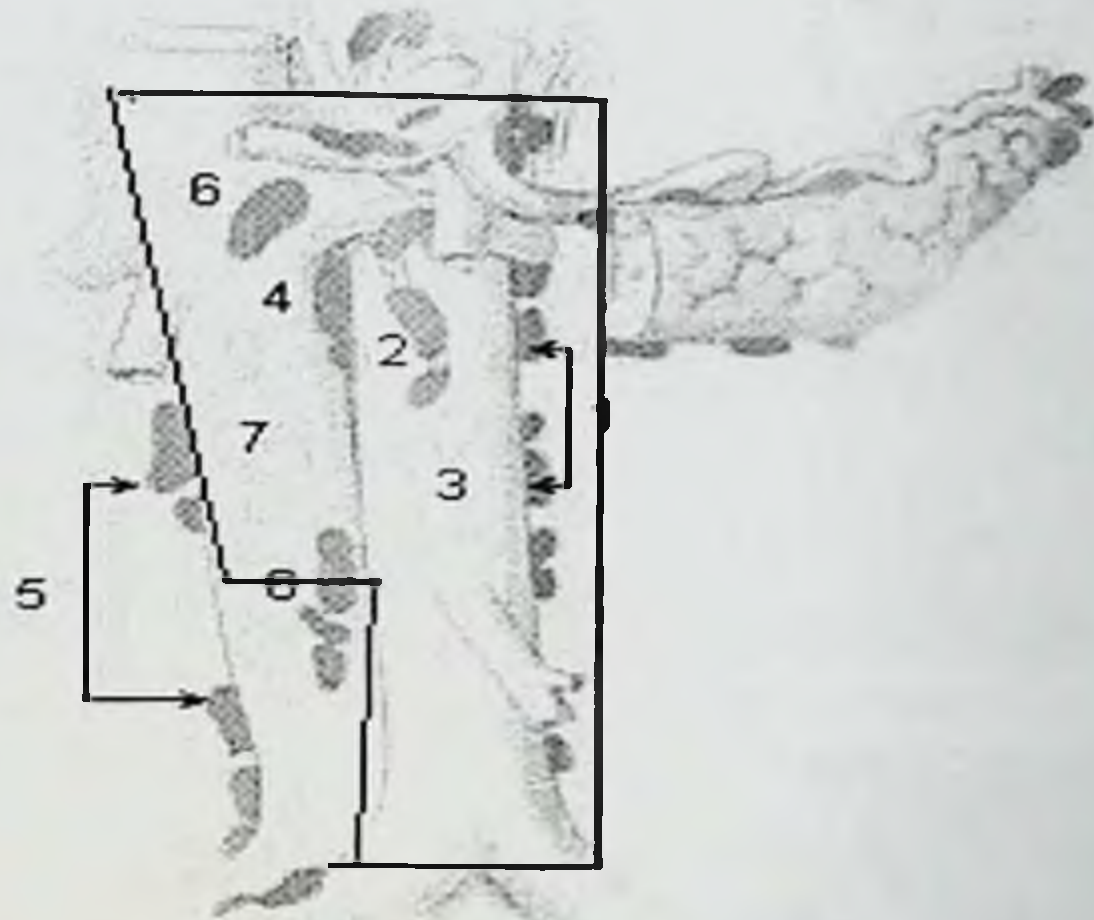


Рис. 9.5. Схема удаления лимфатических коллекторов при раке левой почки

Левые поясничные лимфатические узлы (Парааортальные л/узлы)

1. Латероаортальные
2. Преаортальные
3. Постаортальные
4. Интераортокавальные

Правые поясничные лимфатические узлы (паракавальные л/узлы)

5. Латерокавальные
6. Прекавальные
7. Посткавальные

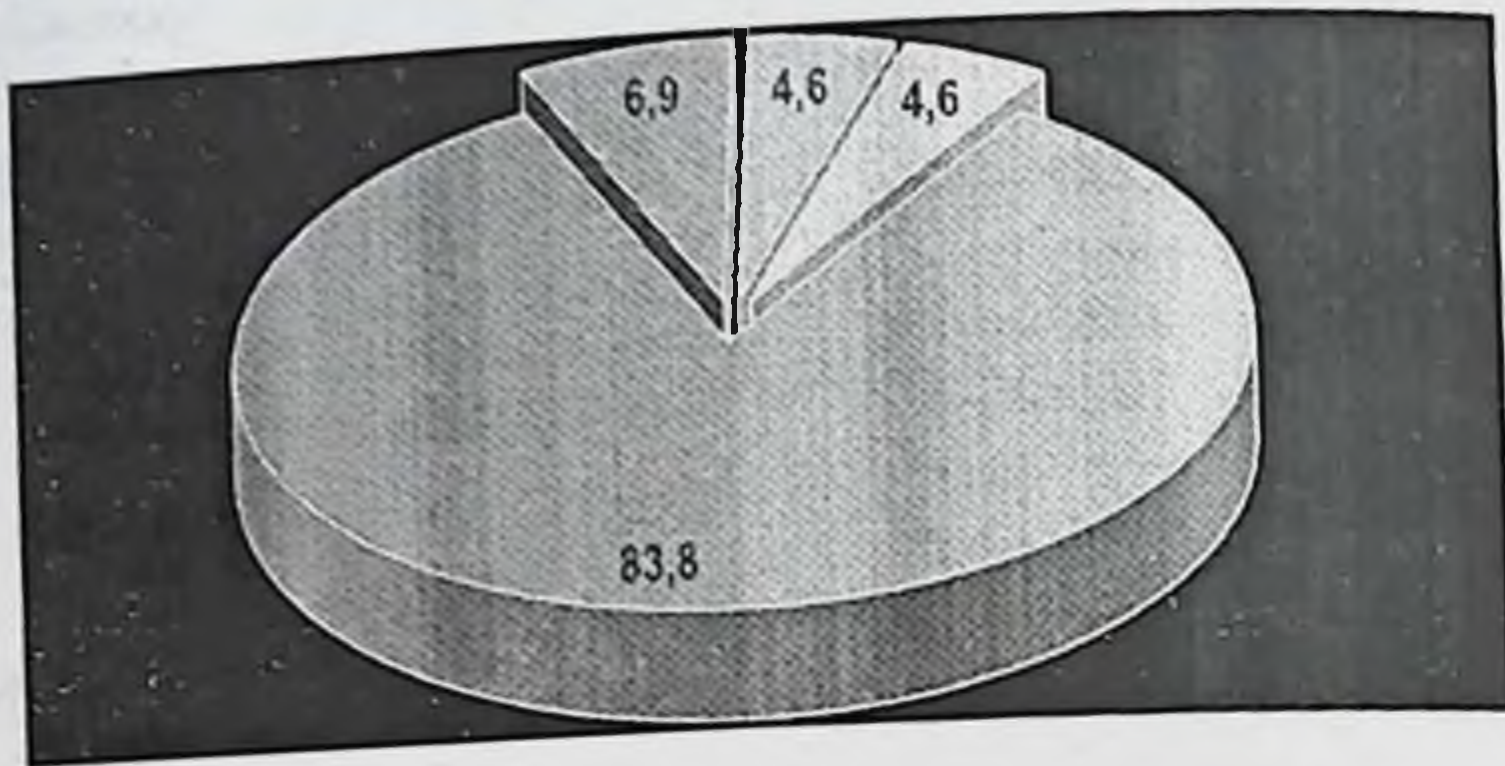
По ходу лимфодиссекции отдельно перевязываются, пересекаются и прошиваются а. и в. *Renalis*. Мобилизуется почка, перевязывается и пересекается гонадная артерия, мочеточник в нижней трети. Производится нефрэктомия.

9.2. Сравнительная оценка непосредственных

результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака

Характер гистологической формы опухолей почки, установленной после операции морфологическим исследованием был следующим: светлоклеточный рак – у 109 (83,8%), хромофильный – у 9 (6,9%), хромофобный – у 6 (4,6%), железистый – у 6 (4,6%) и недеференцированный

– у 0 больного. Необходимо отметить, что окончательный диагноз верифицируется только на основании гистологического исследования.



■ Светлоклеточный ■ Хромофильный ■ Хромофобный ■ Железистый

Рис. 9.6. Распределение больных по гистологической структуре опухоли

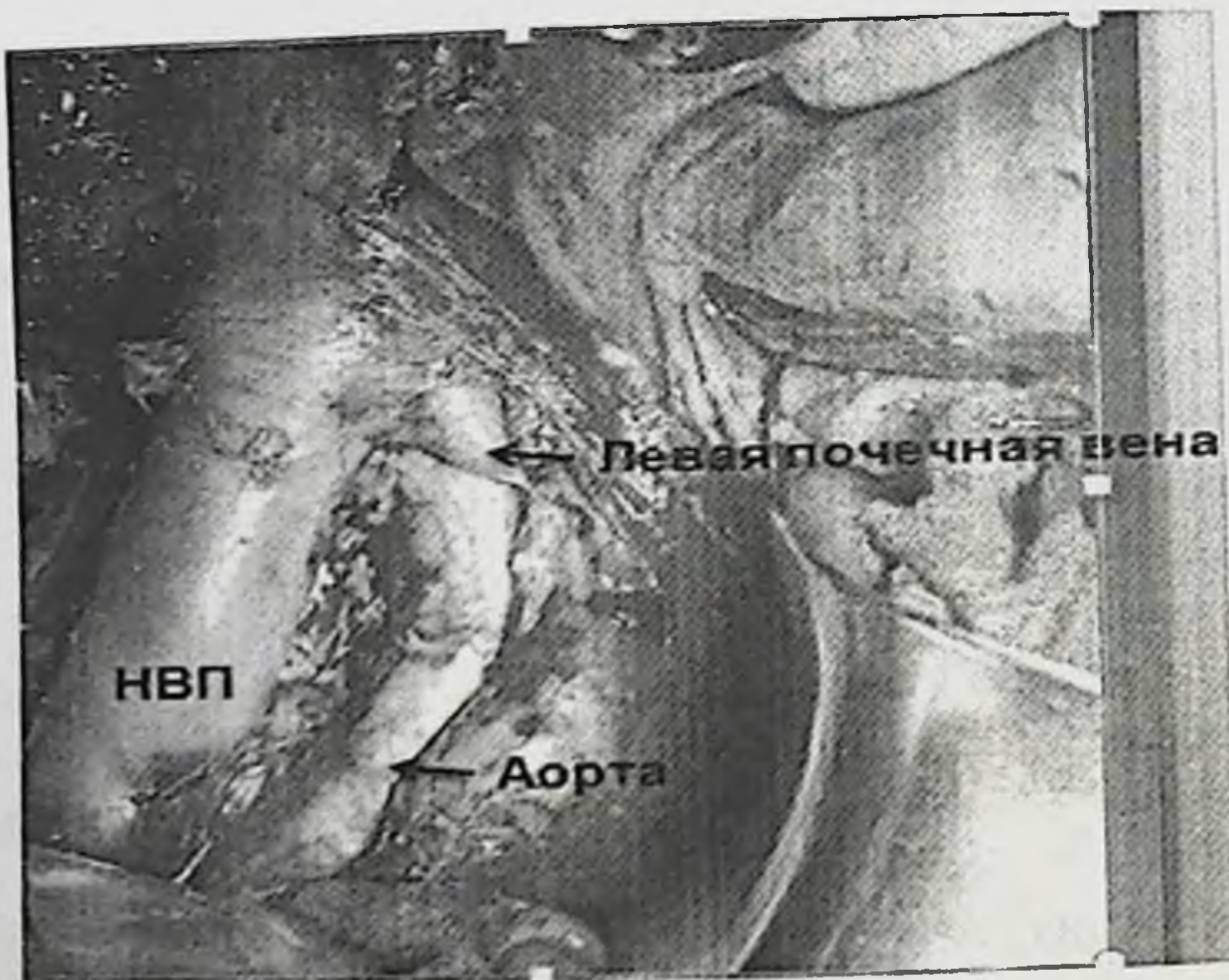


Рис. 9.7. Вид после лимфодиссекции



Рис. 9.8. Вид после расширенной лимфодиссекции

Несомненен тот факт, что срединный доступ является менее травматичным, что является немаловажным для больных с опухолями почек, относящихся к соматически тяжелой категории пациентов пожилого и старческого возраста.

Предпочтение, отдаваемое срединному доступу, в последние годы связано с преимуществом первоначального обнажения и лигирования сосудистой почечной ножки до каких-либо манипуляций на самой почке. При этом сосуды почки перевязываются отдельно (рис. 8), после чего рассекается фасция Герота от задней абдоминальной стенки, диафрагмы и печени (слева – от поджелудочной железы и селезенки) и удаляется почка в едином блоке вместе с паранефральной клетчаткой, переди- и позадипочечными фасциями (рис. 9), производится расширенная лимфаденэктомия с удалением лимфоузлов впереди и позади нижней полой вены и аорты, между этими сосудами и удаление латероаортальных и латерокавальных лимфатических узлов.

Правосторонняя нефрэктомия произведена у 72 из 130 больных. Из них у 29 (22,3%) в первой группе, 22 (16,9%) – во второй и у 21 (16,2%) больных в третьей группе (табл. 10.8). Левосторонняя нефрэктомия произведена у 58 (44,6%) из 130 больных. Из них у 24 (18,5%) в первой группе, 20 (15,4%) – во второй и у 14 (10,8%) больного в третьей группе (см. табл.9.8).

Таблица 9.8

Распределение больных в зависимости от произведённых оперативных вмешательств

Нефрэктомия	1 группа, n=53				2 группа, n=42				3 группа, n=35			
	муж.		жен.		муж.		жен.		муж.		жен.	
Правосторонняя	15	53,6	14	56,0	12	57,1	10	47,6	10	58,8	11	61,1
Левосторонняя	13	46,4	11	44,0	9	42,9	11	52,4	7	41,2	7	38,9
Всего	28	21,5	25	19,2	21	16,2	21	16,2	17	13,1	18	13,8

Всего правосторонняя нефрэктомия произведена у 37 (28,5%) мужчин и 35 (26,9%) женщин. Левосторонняя нефрэктомия произведена у 29 (22,3%) мужчин и у 29 (22,3%) женщины (см. табл. 9.8).

Хирургический метод лечения рака почки является наиболее радикальным и основным методом неотъемлемой частью поликомпонентной терапии в онкоурологии. В связи с этим хирургическое лечение должно осуществляться по строгим показаниям и быть контролируемым. Контроль хирургического лечения строится на принципах оценки адекватности и результата лечения.

Для оценки непосредственных результатов хирургического лечения мы использовали общепринятую классификацию Clavien-Dindo. Осложнение хирургического лечения - любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода он подразумевается

- Негативные последствия - это характерные для данного вмешательства отрицательные побочные эффекты, операция может быть выполнена без осложнений, но оставаться неудачной.
- Если исходная цель операции не достигнута, то это не осложнение, но "несостоятельность лечения" (субъективное ощущение пациента).

Частота послеоперационных осложнений по-прежнему является наиболее часто используемым суррогатным маркером качества в хирургии, однако стандартные руководства и критерии учета хирургических осложнений в урологии отсутствуют.

Послеоперационные осложнения, развившиеся у больных после различных видов нефрэктомии, мы разделили на две группы - ранние и поздние (табл. 9.9 и 9.10).

К ранним послеоперационным осложнениям мы отнесли (табл. 9.9):

1. развитие острой почечной недостаточности;
2. кровотечение;
3. развитие полиорганной недостаточности;
4. острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
5. нагноение послеоперационной раны;
6. эвентерацию органов брюшной полости.

К поздним послеоперационным осложнениям мы отнесли (табл. 10.10):

1. образование послеоперационной грыжи;
2. развитие пиелонефрита;
3. развитие хронической почечной недостаточности;
4. формирование свищей.

Всего осложнений отмечено 37 (28,4%), из них раннее послеоперационное осложнение было выявлено у 26 больных (20,0%), поздние у 11 (8,4%).

В 1 группе ранние послеоперационные осложнения развились у 11 (20,0%) больных, поздние у 4 (7,5%). Почечная недостаточность была выявлена у 1 (1,9%) больного. В послеоперационном периоде полиорганная недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения развились у 1 (1,9%) случая. Нагноение послеоперационной раны была выявлена у 3 (5,7) больных. Поздние осложнения в виде ХПН выявлено у 1 (1,9%) и спаечная болезнь у 3 (5,2%) больных. Таким образом, в 1 группе по хирургическим осложнениям по Clavien-Dindo отмечается 1 степень 14 (28,3%), 4 степень у 1 (1,9%)

Во 2 группе общее раннее послеоперационное осложнение развилось у 11 (26,1%) больных. Развитие эвентрации органов брюшной полости отмечено в 1 (2,3) случае. Нагноение послеоперационной раны выявлено в 2 (4,6%) случаях, парез кишечника у 4 (9,5%), продолжительная лимфоррея у 3 (7,1%) больных. Из поздних осложнений послеоперационная спаечная болезнь развилось у 2-х (4,8%), свищ обусловленное забрюшинной лимфоцеле у 1 (2,4%) больного. В этой группе всего было 3 (7,1%) случая позднего послеоперационного осложнения. Надо отметить, что при эвентрации органов брюшной полости, которая встречалась у 1 (2,3%) больного выполнялась релапаротомия и ушивание дефекта брюшной стенки. Во второй группе хирургические осложнения по Clavien-Dindo отмечено 1 степень 13 (10%) больных, а 3 степень 1 (2,3%)

В 3 группе общее раннее послеоперационное осложнение развилось у 9 (25,7%) больных. Длительный парез имело место у 5 (14,2%). сформировалась послеоперационная гематома в ложе почки (по клиническим данным и данным УЗИ), которым потребовалось выполнения релапаротомии.

Из поздних осложнений ХПН отмечено у 1 (2,8%) случай, развитие спаечной болезни у 2(5,6%) больных. Послеоперационная грыжа отмечено у 1 (1,8%) больного. В этой группе всего было у 4(11,4%) случая позднего послеоперационного осложнения. Обобщая хирургические осложнения по Clavien-Dindo 1 степень 12 (34,2%), 4 степень отмечено 1(2,8%)

Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения рака почки в каждой группе показал достаточно невысокую частоту развития различных послеоперационных осложнений. Так только у 37 пациентов, что составило всего 28,4%, послеоперационный период протекал с развитием каких-либо осложнений (табл. 9.9).

Таблица 9.9

Распределение больных в зависимости от развития ранних послеоперационных осложнений

	1 группа, n=53		2 группа, n=42		3 группа, n=35		Итого, n=130	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс.	%
Парез кишечника	6	11,3	4	9,5	5	14,2	16	12,3
Почечная недостаточность	1	1,9	0	0,0	0	0,0	1	0,8
Полиорганная недостаточность	1	1,9	1	2,3	0	0,0	2	1,5
Нагноение послеоперационной лапаротомной раны	3	5,7	2	4,6	0	0,0	5	3,9
Лимфоррея	0	0	3	7,1	3	8,5	6	5,4
Эвентерация органов брюшной полости	0	0	1	2,3	0	0	1	0,8
Послеоперационное кровотечение	0	0	0	0	1	2,3	1	0,8
Всего	11	20,0±2,7	11	26,1±3,4	9	25,7±3,5	26	20

Из данных таблицы 10.9 установлено, всего ранние послеоперационные осложнения развились у 26 (9,2%) из 130 больных. Следует отметить, что

наиболее часто ранние послеоперационные осложнения были установлены у больных перенесших селективную лимфодиссекцию – 11(26,1%) из 42, в то время как в группе больных перенесших нефрэктомию с расширенной лимфодиссекцией и без лимфодиссекцией осложнения были констатированы в 20 случаях в сумме (25,7% - n=35 - третья группа; 20% - n=53 – первая группа), статистически не достоверно $p \leq 0.05$ (табл. 10.9).

Наиболее часто встречались такие грозные осложнения как эвентрация органов брюшной полости и послеоперационное кровотечение – в 2,3% соответственно. В течение года после операции ни один пациент не умер по причине декомпенсации сопутствующей соматической патологии,

Таблица 9.10

Распределение больных в зависимости от развития поздних послеоперационных осложнений

	Первая группа, n=53		Вторая группа, n=42		Третья группа, n=35		Всего, n=130	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
ХПН	1	1,9	0	0,0	1	2,8	2	1,5
Спаечная болезнь	3	5,2	2	4,8	2	5,6	7	5,4
Послеоперационная грыжа	1	1,9	0	0,0	1	2,8	2	1,5
Свищ	0	0,0	1	2,4	0	0	1	0,75
Итого	5	7,5±2,6	3	7,1±2,5	4	11,4±3,1	12	8,4

Суммируя выше изложенное нам стало известно, что всего терапевтических осложнений в 1-ой группе имело место у 2(3,7%) а хирургических осложнений 9(19,9%). Во 2-ой группе терапевтические осложнения отмечено у 2(4,7%), хирургические осложнения 23,8%. В 3 группе терапевтические осложнения отмечено у 2(5,7%), хирургические осложнения 25,7%, по группам статистически не достоверны $p \leq 0,05$



Рис 9.9 Частота терапевтических и хирургических осложнений

Клиническая диагностика местных осложнений раневого процесса не представляла трудностей. Мы полагаем, что данная группа осложнений не связана с техническими особенностями или ошибками выполнения операции, а является отражением проблемы госпитальной инфекции в хирургии. Консервативное лечение местных раневых осложнений имело успех во всех наблюдениях.

Клиническое наблюдение 1. Больной А. (63 год), и/б № 3112/04, поступил на лечение 14.06.2004 г. с диагнозом: Рак левой почки T_{3a}N₀M₀

Жалобы при поступлении: боли в области левой почки, общая слабость.

13.05.04 года произведена операция «Лапаротомия параректальным доступом, обычная нефрэктомия». При ревизии выявлено, что по верхнему сегменту левой почки определяется образование размером 9x7 см, не спаянная с окружающей тканью. Со стороны органов брюшной полости данных за метастазы нет. Патогистологическое заключение №040873-79: светлоклеточная форма почечноклеточного рака. В послеоперационном периоде развилась эвентерация органов брюшной полости, в связи с чем 17.05.2004 выполнена операция «Релапаротомия, ушивание брюшной стенки». Койко-день составил 31 сутки. В отдаленном периоде у больного отмечался свищ в передней стенке живота.

В группе больных, которым была произведена расширенная лимфодиссекция, отмечается низкое число осложнений и отсутствие послеоперационной летальности. Несмотря на то, что лимфодиссекция

является более агрессивной и травматичной, чем обычная нефрэктомия, осложнения отмечались относительно не высокие

Литература:

1. Рахимов Н.М., Каримова М.Н., Абдукаримов Т.О., Рахманов Х.А., Рауфов Ф.М., Хирургическая тактика лечения метастатических форм ПКР// Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2016.- №3. - С. 83-89
2. Рахимов Н.М. Результаты модифицированного хирургического доступа к регионарным лимфоузлам в лечении рака почки// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018.- №2. - С. 75-81
3. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Непосредственные результаты нового хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и магистральным сосудам в лечении почечно-клеточного рака// Медицинские новости. – Минск, 2018.- №8. - С. 81-84
3. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Способ хирургического доступа к регионарным узлам почечно-клеточного рака: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - с.27
4. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Наш опыт хирургического доступа к магистральным лимфоколлекторам при ПКР // Материалы XI конгресса Российского общества онкоурологов Журнал онкоурология. – Москва, 2016. - С.108.
5. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Юсупов Ш.Х., Алоев Б.Б., Хашимов Р.А. Модификация хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и магистральным сосудам при почечно-клеточном раке: Сб.: тезисов VI съезд онкологов и радиологов Казахстана. – Астана, 2017. - С. 60.
6. Blom, J.H., van Poppel, H., Marechal, J.M. et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol. 2009; 55: 28–34
7. Boris Gershman a , Daniel M. Moreira b , R. Houston Thompson Renal Cell Carcinoma with Isolated Lymph Node Involvement: Long-term Natural History and Predictors of Oncologic Outcomes Following Surgical Resection // doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.027 EUROPEAN UROLOGY 72 (2017) 300–306
8. Boris Gershman, R. Houston Thompson, Daniel M. Moreira, Stephen A. Boorjian Analysis Radical Nephrectomy With or Without Lymph Node Dissection for Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Propensity Score-based European urology April 2017Volume 71, Issue 4, Pages 560–567 DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.01
9. Boris Gershman, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high-risk non-metastatic renal cell carcinoma: a multi-institutional analysis. J Urol. 2017 Dec 7.
10. Boris Gershman Thompson, R.H., Moreira, D.M. et al. Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for nonmetastatic renal cell carcinoma: a propensity score-based analysis. Eur Urol. 2017;71: 560–567
11. Bream Matthew, Robert Abouassaly, Marc Smaldone, AleGershman B, Thompson RH. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis // J.Urol. 2018 May;199(5):1143-1148. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.114. Epub 2017 Dec 7 Analysis Shows Lymph Node

Dissection Performed most often for Early Stage Kidney Cancer: Overall Survival Benefit not Shown

12. European urology April 2017 Volume 71, Issue 4, Pages 568–569 The Role of Lymphadenectomy for Renal Cell Carcinoma: Are we any Closer to an Answer? James R. Porter DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.028> Feuerstein, M., Kent, M., Bernstein, M., and Russo, P. Lymph node dissection during cytoreductive nephrectomy: a retrospective analysis. *Int J Urol.* 2014; 14: 874–879
13. Ganesh S Palapattu, MD, Hyung L Kim, MD, and Arie S Belldegrun, MD, FACS Lymph Node Dissection in Patients with Kidney Cancer: When Is It Indicated? // *Rev Urol.* 2003 Summer; 5(3): 196–199. PMID: 16985641
14. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991 Nov; 146(5): 1224-7
15. Joseph Edmund Jamal and Thomas William Jarrett The Current Role of Lymph Node Dissection in the Management of Renal Cell Carcinoma // *International Journal of Surgical Oncology* Volume 2011, Article ID 816926. 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2011/816926> Review Article
16. Kutikov, Philadelphia, PA; Nilay Shah. Stephen Boorjian, On national utilization of retroperitoneal lymph node dissection among patients with kidney cancer and clinical lymphadenopathy undergoing nephrectomy// Rutgers Cancer Institute of New Jersey investigators present findings at national meeting May 19, 2018
17. McIntosh, A. G., Ristau, B. T., Ruth, K., Jennings, R., Ross, E., Smaldone, M. C., Chen, DYT., Viterbo, R., Greenberg, R. E., Kutikov, A., Uzzo, R. G.; Lymphadenectomy in Renal Cell Carcinoma: No Benefit? // *Eur. Urol.* 2018 Apr 08 *J Urol.* 2018; 199: 53-59, 59.
18. Moschini, Marco; Dell'Oglio, Paolo; Larcher, Alessandro; Capitanio, Umberto Lymph node dissection for renal cell carcinoma: what are we missing? // *Current Opinion in Urology*: September 2016 - Volume 26 - Issue 5 - p 424–431 doi: 10.1097/MOU.0000000000000312
19. Nick Mulcahy Active Surveillance for Localized Renal Masses: Tumor Growth, Delayed Intervention Rates, and >5-yr Clinical Outcomes.. Retroperitoneal Lymphadenectomy in High-Risk Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial. January 02, 2018
20. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F et al (2003) Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 169:2076–2083
21. Ristau BT, Manola J, Haas NB, Heng DY, Messing EM, Wood CG, Kane CJ, DiPaola RS, Uzzo RG; *J Urol.* 2017 Jul 17. Kidney cancer: Emerging guidelines for managing small renal masses. Ristau BT, Smaldone MC; *Nat Rev Urol.* 2017 Jun.
22. Terrone C, Guercio S, De Luca S, Poggio M, Castelli E, Scoffone C, Tarabuzzi R, Scarpa RM, Fontana D, Rocca Rossetti S. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003 Jan; 91(1): 37-40
18. Tillyashayakhov M.N., Rahimov N.M., Tillyashayakhova R.M. Long-term results of modified surgical access to regional lymph nodes and main vessels in the treatment of renal cell carcinoma // *European science review.* – Vienna, 2018. - №5-6. - P. 204-207
19. Umberto Capitanio, Abdollah F, Matloob R et al (2013) When to perform lymph node dissection in patients with renal cell carcinoma: a novel approach to the preoperative

- assessment of risk of lymph node invasion at surgery and of lymph node progression during follow-up. *BJU Int* 112:E59–E66
20. Umberto Capitano, Nazareno Suardi, Rayan Matloob, Marco Roscigno*, Firas Abdollah, Ettore Di Trapani, Marco Moschini, Andrea Gallina, Andrea Salonia, Alberto Briganti, Francesco Montorsi and Roberto Bertini Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (PKP) *BJU Int* 2014; 114: 210–215
doi:10.1111/bju.12508
 21. Umberto Capitano, Dr. Alessandro Larcher, Dr. Alberto Briganti Dr. Francesco the Role of Lymph Node Dissection in PKP// *The journal of urology*. 2018 genitourinaru simposium february 1, 2018 .
 22. Umberto Capitano ¹, Becker F. Lymph node dissection in renal cell carcinoma // *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1212-20. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.003. Epub 2011 Sep 13

Глава 10. Отдаленные результаты выживаемости после комбинированного лечения лимфогенного метастаза почечно-клеточного трака

Критериями оценки эффективности проведенного хирургического лечения являются время и частота появления метастазов и рецидивов опухоли в послеоперационном периоде, а также выживаемость больных почечно-клеточным раком.

Изучая отдаленные результаты хирургического лечения рака почки, нами выявлено, что значимость объема произведенной лимфодиссекции, приобретает определенное значение. В группе пациентов, где лимфодиссекция не была произведена, отдаленные результаты оказались статистически достоверно ниже, нежели в группах, где лимфаденэктомия произведена.

Для учета выбывания при построении таблиц выживаемости использовали моментальный метод. В общем виде математическое выражение для него задается следующей формулой:

$$S(t) = \prod (1 - dt_i / nt_i)$$

где dt_i – число умерших в момент t_i , nt_i – число наблюдавшихся к моменту t_i . Символ произведения (\prod) означает, что нужно перемножит значения $(1 - d/nt)$ для всех моментов времени, когда произошла хотя бы одна смерть, за период от 0 до t .

Как видно из таблицы 10.1 в первой группе с клинической стадией II трех летний рубеж пережили 6 (54,5%) больных, с клинической стадией III 3 летний барьер пережили 8 (57,1%) больных, а с IV клинической стадией только 2 (25%) больных.

Таблица 10.1

Оставшиеся в живых больные раком почки по стадиям заболевания в первой группе

Стадия	Кол-во боль	Интервалы (месяцы)			
			12	24	36
II	11	абс	9	7	6
		%	81,8	63,6	54,6
III	14	абс	12	10	8
		%	85,7	71,4	57,1
IV	8	абс	4	2	2
		%	50	25	25

Таблица 10.2

Таблица выживаемости в первой группе

Момент времени, t	Наблюдались к моменту t, nt	Умерли к моменту t, dt	Доля переживших момент t, $1 - dt/nt$	Выживаемость, S(t)
Вторая стадия				
12	29	6	0,793	0,793
24	22	7	0,682	0,540
36	19	3	0,842	0,455
Третья стадия				
12	70	12	0,829	0,829
24	58	12	0,793	0,657
36	48	10	0,792	0,520
Четвертая стадия				
12	8	6	0,25	0,25
24	5	3	0,4	0,1
36	3	2	0,33	0,033

Из таблицы 2 нам стало известно, что 1-годовая и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 79,3% и 45,5%, третья стадия 82,9% и 52,0%, с четвертой стадией 25% и 3,3% соответственно.

Таблица 10.3

Оставшиеся в живых больные раком почки по стадиям заболевания во второй группе

стадия	Кол-во боль	Интервалы (месяцы)			
			12	24	36
II	20	Абс	17	16	14
		%	85	80	70
III	15	Абс	12	11	9
		%	83,3	73,3	60
IV	6	Абс	5	4	2
		%	83,3	66,7	33

Во второй группе с 2 стадией трех летний рубеж пережили 14 (70%) больных, с III стадией 3 летний барьер пережили 9 (60%) больных, а с IV клинической группой только 2 (33%) больных (см. табл. 10.3).

Таблица 10.4

Таблица выживаемости во второй группе по стадиям

Момент времени, t	Наблюдались к моменту t, nt	Умерли к моменту t, dt	Доля переживших момент t, $1 - dt/nt$	Выживаемость, S(t)
Вторая стадия				
12	13	2	0,846	0,846
24	12	1	0,917	0,776
36	11	1	0,909	0,705
Третья стадия				
12	35	7	0,800	0,800
24	30	5	0,833	0,667
36	5	3	0,400	0,267
Четвертая стадия				
12	4	1	0,750	0,750
24	3	1	0,667	0,500
36	2	1	0,500	0,250

Из таблицы 10.4 стало известно, что 1-годовая и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 84,6% и 70,5%, третья стадия 80,0% и 26,7%, с четвертой стадией 75% и 25% соответственно.

По данным таблице 10.5 в третьей группе с II стадией 3 года прожили 22 (88%) больных, с III стадией 3 летний барьер пережили 13 (83%) больных, а с IV стадией 2 (50%) больных. Из таблицы 7.6 стало известно, что 1-годовая и 3-х летняя выживаемость по стадиям была следующая (преобразовывая в проценты): вторая стадия 95,7 и 87,0% , третья стадия 88,9% и 76,2%, с четвертой стадией 77,8% и 46,3% соответственно.

Проведенный анализ выживаемости (табл. 10.6) показал, что в первой группе 1 год пережили 81,8%, во второй группе 83,3%, в то время как третьей группе этот показатель был 89,0%.

Наиболее ощутимая разница в показателях выживаемости прослежена при анализе показателя трехлетней выживаемости. В первой группе она составила 54,5% больных, во второй – 69,0, а в третьей – 78%.

Таблица 10.5

Оставшиеся в живых больные раком почки по стадиям заболевания
в третьей группе

стадия	Кол-во боль	Интервалы (месяцы)			
			12	24	36
II	25	Абс	24	23	22
		%	96	92	88
III	16	Абс	15	14	13
		%	93,7	87,5	83
IV	4	Абс	3	2	2
		%	75	50	50

Таблица 10.6

Таблица выживаемости в третьей группе по стадиям

Момент времени, t	Наблюдались к моменту t, nt	Умерли к моменту t, dt	Доля переживших момент t, $1 - \frac{dt}{nt}$	Выживаемость, S(t)
Вторая стадия				
12	23	1	0,957	0,957
24	22	1	0,955	0,914
36	21	1	0,952	0,870
Третья стадия				
12	45	5	0,889	0,889
24	42	3	0,928	0,825
36	39	3	0,923	0,762
Четвертая стадия				
12	9	2	0,778	0,778
24	7	2	0,714	0,556
36	6	1	0,833	0,463

Таблица 10.7

Таблица выживаемости

Момент времени, t	Наблюдались к моменту t, nt	Умерли к моменту t, dt	Доля переживших момент t, $1 - dt/nt$	Выживаемость, S(t)
Вторая группа				
12	57	10	0,825	0,825
24	50	7	0,860	0,710
36	45	5	0,889	0,630
Третья группа				
12	87	9	0,897	0,896
24	81	6	0,926	0,830
36	76	5	0,934	0,775

Таблица 10.8

Оставшиеся в живых больные раком почки в зависимости от вида
произведенного объема лимфодиссекции

Вид лечения	Кол-во боль	Интервалы (месяцы)			
			12	24	36
Первая группа	33	абс	27	21	18
		%	81,8	63,6	54,5
Вторая группа	42	абс	35	31	29
		%	83,3	73,8	69,0
Третья группа	55	абс	49	46	43
		%	89,0	83,6	78,1

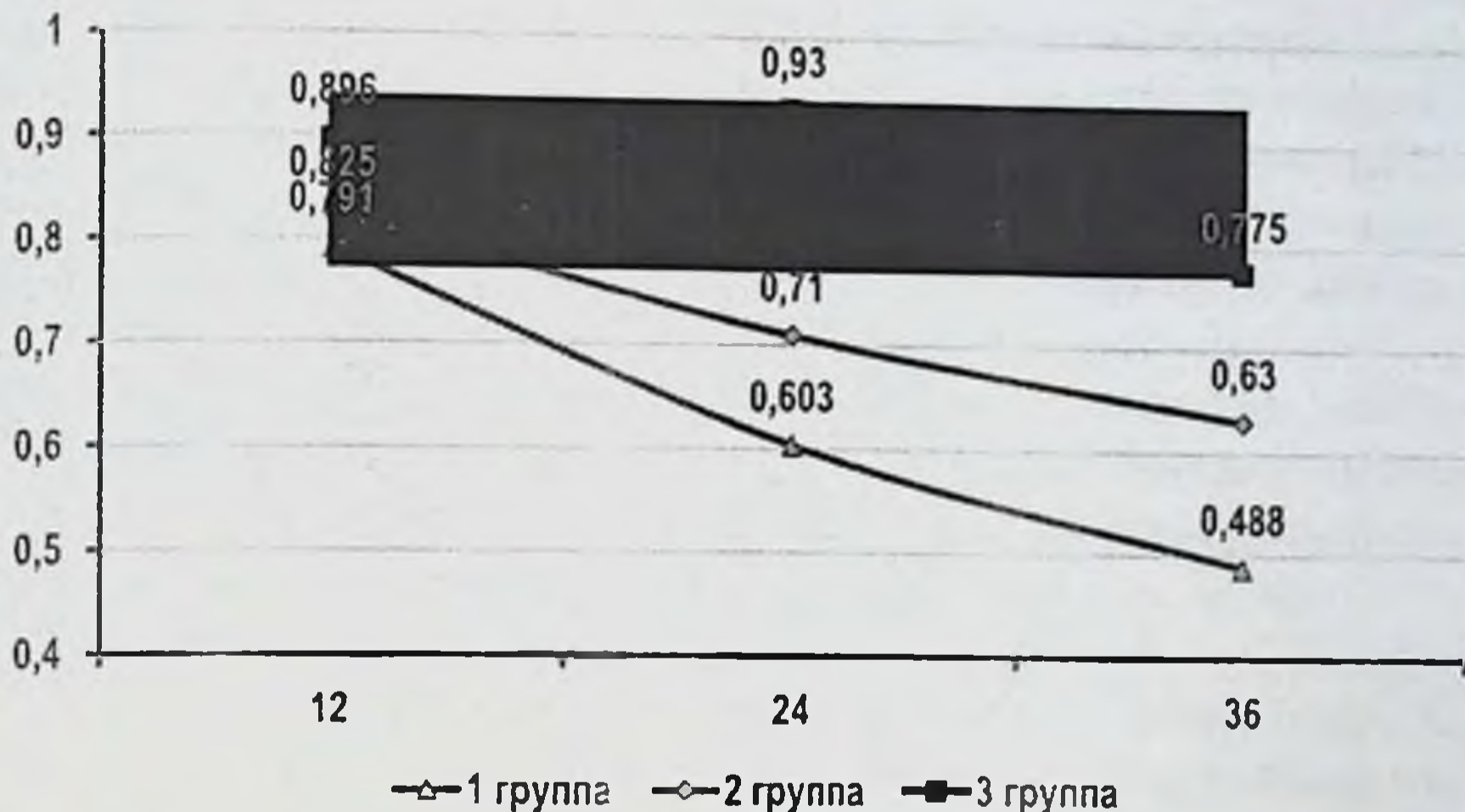


Рис. 10.1. Кривая выживаемости

Еще одним критерием эффективности проведенного лечения является время появления метастазов после лечения (табл. 12.9).

Из 16 больных раком почки первой группы, имевших 2 клиническую стадию, метастазы в послеоперационном периоде метастазы в последующем были обнаружены у 6 (54,5%). Из них, у 2 (18,1%) больных отдаленные метастазы были выявлены на первом году наблюдения, у 1(9%) на 2 году и 1(9%) на 3 году наблюдения.

Таблица 10.9

Время до появления метастазов у больных первой группы в зависимости от стадии

Стадия	Кол-во больных		Метастазирование			
			Интервалы (месяцы)			
			12	24	36	Итого
II	11	абс	4	1	1	6
		%	36,3	9	9	54,5±3.2
III	14	абс	3	2	1	6
		%	21,4	14,2	7,1	42,8±4,2
IV	8	абс	2	1	1	4
		%	25	12,5	12,5	50±4,9
Всего	33	абс	9	4	3	16
		%	25,2±4,1	7,9±2,6	2,2±0,45	48,5±3.9

Во второй клинической стадии метастазирование отмечено у 4 (36,3%) больных. Из 14 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 6 (42,8%) больных. Из них, у 3 (21,4%) больных отдаленные метастазы были выявлены уже на первом году наблюдения, у 2 (14,2%) – на втором. У 4 больных с четвертой стадией также метастазы были установлены у 2 (25,2%) на первом году, по 1 (12,1%) на третьем году наблюдения. В общей сложности, из 33 больных первой группы у 14 (35,2%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирование заболевания в виде метастазирования в отдаленные органы.

Анализ данных таблицы 10.10 показал: из 20 больных со второй стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (20%). Из них, по 2 (10%) больному отдаленные метастазы были выявлены на первом, 1(5%) во втором и 1(5%) третьем году наблюдения.

Из 15 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 5 (33,3%). Из них, у 2 (13,3%) больных отдаленные метастазы были выявлены на первом году, в 2 (13,3%) во втором году, у 1 (6,7%) – на третьем году наблюдения.

Таблица 10.10

Время до появления метастазов у больных второй группы в зависимости от стадии

Стадия	Кол-во больных		Метастазирование			
			Интервалы (месяцы)			
			12	24	36	Итого
II	20	абс	2	1	1	4
		%	10	5	5	20
III	15	абс	2	2	1	5
		%	13,3	13,3	6,7	33,3
IV	7	абс	1	1	0	2
		%	14,20	14,20	0	28,4

Из 7 больных с четвертой стадией у 2 (28,5%) имело место метастазирование в отдаленные органы. В общей сложности, из 42 больных второй группы у 2 (28,4%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирование заболевания.

При проведении аналогичного сравнительного анализа у больных

третьей группы, где была произведена расширенная лимфодиссекция установлено (табл. 10.11).

Из 35 больных со второй стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (11,4%) на втором году наблюдения; из 16 больных с третьей стадией метастазы в последующем были обнаружены у 4 (25%); из них, на первом году у 1 (6,2%), в 3 (18,7%) на втором году наблюдения.

Из 4 больных с четвертой стадией метастазы в последующем были установлены у 1 (25%) больного на втором году наблюдения. В общей сложности, из 55 больных третьей группы у 9 (16,4%) в послеоперационном периоде выявлено прогрессирование заболевания.

Таблица 10.11

Время до появления метастазов у больных третьей группы в зависимости от стадии

Стадия	Кол-во больных		Метастазирование			
			Интервалы (месяцы)			
			12	24	36	Итого
II	35	абс	0	4	0	4
		%	0	11,4	0	11,4
III	16	абс	1	3	0	4
		%	6,2	18,7	0	25,0
IV	4	абс	0	1	0	1
		%	0	25	0	25
Всего	55	абс	1	8	0	9
		%	6,3	7,3	0	16,4

Еще одним немаловажным критерием эффективности проведенного лечения является время и частота появления локо-регионарного метастаза (рецидива) (табл.10.11).

Анализ данных таблицы 10.11 показал достоверное улучшение результатов лечения от объема произведенной лимфодиссекции.

Так в первой группе, где лимфодиссекция не производилась, рецидив заболевания был установлен у 3 больных, что составило 9%. В этой группе появление рецидивов устанавливалось уже с первого года наблюдения – 2 (6,0%) больных. На втором году наблюдения рецидив выявлен у 1 (3,0%)

больных. Характерной особенностью развития рецидива рака почки в первой группе явилось первоначальное увеличение количества больных с рецидивом в течение первого года, а затем медленное уменьшение их количества.

Во второй группе, где нефрэктомия производилась с селективной лимфодиссекцией, рецидив заболевания был выявлен у 2 (4,7%) из 42 больных. В течение первого года после операции рецидив не выявлен, в течение второго года наблюдения – у 1 (2,3%) и в 3 году 1(2,3%).

Таблица 10.12

Время до появления рецидива у больных раком почки в зависимости от объема операции

Группы		Рецидивирование			
		Интервалы (месяцы)			Итого
		12	24	36	
Первая (n=33)	абс	2	1	0	3
	%	6,0	3,0	0	9
Вторая (n=42)	абс	0	1	1	2
	%	0	2,3	2,3	4,7
Третья (n=55)	абс	0	1	1	2
	%	0	1,8	1,8	3,6
Всего (n=130)	абс	2	3	2	7
	%	1,5	2,3	1,5	5,4

Наиболее лучшие результаты были получены у больных третьей группы, которым нефрэктомия производилась с расширенной лимфодиссекцией. В этой группе, из 55 больных, рецидив заболевания был выявлен всего у 2 (3,6%) больных и появление рецидивов было констатировано во втором и 3 году, нужно отметить, что эти 2 больных имели опухоль размером T4, то есть выходили за фасцию Герота.

Анализируя все данные таблицы, становится понятным, что до настоящего времени, при хирургическом лечении рака почки одной из немаловажных проблем является развитие рецидивов и проведение лимфодиссекции у этой категории больных достоверно позволяет улучшить результаты лечения.

Если рассмотреть статистические данные выживаемости и

метастазирования в сравнительном аспекте, то станет ясно, что для I клинической стадии не стоит производить расширенную лимфодиссекцию, так как это не приводит к увеличению выживаемости и метастазированию. Поэтому для более точного стадирования процесса целесообразно выполнять селективную лимфодиссекцию с удалением лимфоколлекторов первого порядка.

Обсуждая результаты о лимфодиссекции, вероятно, самым важным основанием для лимфаденэктомии является улучшение результатов лечения после удаления макроскопически и микроскопически пораженных лимфатических узлов.

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995-2004. Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. Минск, БелЦМТ;2005.
2. Галактионов В.Г. Иммунитет к опухолям//Иммунология-М.: Изд-во Московского государственного университета, 1998. – Гл.5.- С.348.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002г. М.,2004.с.110-97-167
4. Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Тимофеев, И.Г. Маркина, В.Б. Матвеев, Н.А. Ветрова, Л.А.Костякова. Малые дозы цитокинов и их комбинация с 5-фторурацилом при диссеминированном раке почки. Предварительные результаты рандомизированного исследования. Онкоурология.-2006.-№4-С.15.
5. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С., Горячева И.О., Морозов А.А., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Казанцева И.А., Базаев В.В., Матвеев В.Б. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком: клиничко-морфологические корреляции. *Онкоурология*. 2019;15(1):15-22. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-15-22>
6. Матвеев В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2017;13(3):18-26. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-18-26>
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой.-2-е изд., доп.-М.: Практическая медицина, 2005.
8. Руководство по урологии. В 3-х т. Т.3/Под ред. Н.А. Лопаткина.-М.: Медицина, 2016.
9. Ситдикова Н.Х. Иммуномодуляторы в комплексной терапии иммунокомпроментированных пациентов: Дис. д-ра мед.наук.-М.,2002.
10. Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями почек в России в 1990-1999гг. Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа; 2001. с.162-3.
11. О.Г.Сукопко, А.И.Ролевич, С.А.Красный, С.Л.Поляков, П.С. Кушниренко Результаты органосохраняющего лечения при почечно-клеточном раке. *Онкоурология*.-2007.-№1-С.18.

12. Фигурин К.М., Подрегульский К.Э. Рак почки. Русский медицинский журнал. 1998 т 6,10.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // *Анналы хирургической гепатологии.*-1990.-т.3, №2.-С.100-110.
14. В.П.Харченко, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, А.А.Клименко. Применение иммуномодулирующего препарата «Галавит» в лечении пациентов с гипернефрондным раком. *Врачебное сословие №1-2/2006.*
15. Черенков В.Г. *Клиническая онкология.*- М.:ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.-384
16. Ярилин А.А. *Патология иммунной системы//Основы иммунологии.* - М. 5..Медицина, 1999.-Гл. 5-С.440-486
17. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al/ Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer/ *Clin Cancer Res* 2005;11:3714-21.
18. Atzpodien J., Kirchner H., Illiger H.J. et al. IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus in tamoxifen metastatic renal cell carcinoma: long term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 2001;85:1130-6.
19. Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, et al. Interleukin-2 and interferon alpha-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: prospectively randomized trial of the German Cooperative renal cell Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22:1188-94.
20. Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, et al. Interleukin-2/interferon alpha-2a/13-cis-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: results of prospectively randomized trial. of the German Cooperative renal cell Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2006;95:463-9.
21. Al-Sarraf M, Eyre H, Bonnet J, Saiki J, Gagliano R, Pugh R, Lehane D, Dixon D, Bottomley R. Study of tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma and the influence of certain prognostic factors: a Southwest Oncology Group Study.// *Cancer Treat Rep.* 1981 May-Jun;65(5-6):447-51.
22. Barbara Seliger. Immune Escape Mechanisms of renal cell carcinoma *European urology supplements* 2017;6:616-622.
23. Bergmann L, Beck J, Bothe K, Brinkmann OA, Buse S, Goebell PJ, Grünwald V, Holzapfel K, Kübler H, Marschner NW, Mickisch G, Schultze-Seemann W, Siebels M, Siemer S, Störckel S, Gschwend JE. Treatment algorithm for metastatic renal cell carcinoma—recommendations based on evidence and clinical practice.// *Oncol Res Treat.* 2014;37(3):136-41. doi: 10.1159/000360179
24. Brian CA, Liskamp RM, Solomon DH, et al. Inhibition of protein kinase C by tamoxifen. *Cancer Res* 1985;45:2462.
25. *Biological therapy of cancer / Eds V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg.*-2-nd Ed.-1995.-P.853-862.
26. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J. F. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 2019;281(17): 1628-31
27. Cohen H., McGovern F. Renal Cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353:3477-90.
28. Czarnicka AM, Niedzwiedzka M, Porta C, Szczylik C. Hormone signaling pathways as treatment targets in renal cell cancer (Review). *Int J Oncol.* 2016 Jun;48(6):2221-35. doi: 10.3892/ijo.2016.3460. Epub 2016 Mar 28.

29. Damascelli B, Pizzcaro G, Spreadico C, et. Improved survival in patients with continuous systemic infusion of FUDR (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1989;30:259.
30. Denis L, Van Oosterom Chemotherapy of metastatic renal cancer. Semin Surg Oncol 1988; 4:91
31. Dorr RT. Interferon-alpha in malignant and viral diseases: a review. Drugs 1993;45:177-211.
32. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA,et al. Nephrectomy followed by interferon-alpha-2b compared with interferon-alpha-2b alone for metastatic Renal Cell Cancer.N Engl J Med 2001;345:1655-9.
33. Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, GottesmaMM, Pastan I. Ininsic drug resistance in kidney cancers is associated with expression of a human multidrug resistance gene. J Clin Oncol 1987;5:1922.
34. Geoffrois L, Conroy T, Hubert S, Krakowski I, Guillemin F, Volff D. Circadian modified FUDR infusion in patients with metastatic renal cell cancer: a confirmatory Phase II study (Abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 1991;10:183

**ТИЛЛЯШАЙХОВ МИРЗАГАЛЕБ НИГМАТОВИЧ
РАХИМОВ НОДИР МАХАММАТКУЛОВИЧ**

**ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИМФОГЕННОГО
МЕТАСТАЗА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА**

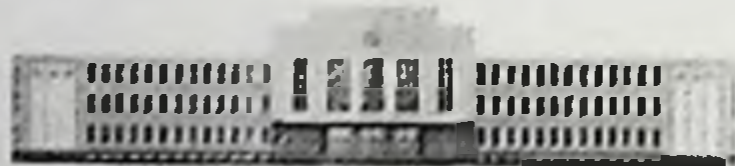
Монография

Редактор	О. Шарапова
Корректор	О. Шукуров
Технический редактор	Н. Исроилов

ISBN 978-9943-7274-1-0

Принято к изданию 15.06. 2021 г.
Подписано в печать 17.06. 2021 г.
Формат печати А3. 1/16. Гарнитура Times.
Бумага офисная, формат А3.
Условно-печатных листов 8.75
Изд. печатных листов 9.0
Заказ № 494. Тираж 25 экз.

*Отпечатано в типографии СамГУ.
г. Самарканд, Университетский б-р., 15*





ISBN 978-9943-7274-1-0

