

На правах рукописи



Алексеева Галина Николаевна

**РАК ПОЧКИ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА.
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЯЯ
ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты: Писарева Любовь Филипповна
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Гурина Людмила Ивановна
доктор медицинских наук

Официальные
оппоненты:
**Дворниченко
Виктория
Владимировна**

доктор медицинских наук, профессор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, заведующая

**Латыпов
Равильевич** Виктор

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, профессор кафедры

**Старцев
Юрьевич** Владимир

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, профессор кафедры

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр радиологии» Минздрава России

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в __. __ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



И.Г.Фролова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак почки (РП) является медико-социальной проблемой современной онкологии, характеризуется ростом заболеваемости, сохраняющейся высокой смертностью. В 2018 г., по данным МАИР, в мире было выявлено 403,3 тыс. (254,5 тыс. мужчин, 148,8 тыс. женщин) больных РП и 175,1 тыс. (113,8 тыс. мужчин и 61,3 тыс. женщин) умерли от него. Заболеваемость РП составила 4,4 случая на 100 тыс. населения ($^0/_{0000}$), в том числе среди мужчин $6,0^0/_{0000}$, среди женщин – $3,1^0/_{0000}$; смертность – 1,8; 2,6; $1,1^0/_{0000}$ соответственно. Прогнозируется дальнейший рост заболеваемости на 2–3 % за десятилетие. В экономически развитых странах уровень заболеваемости РП выше, чем в развивающихся [Информационный бюллетень ВОЗ, 2011; Globocan, 2018; World Cancer Research, 2014]. В России в 2005–2015 гг. рак почки по темпам прироста заболеваемости занял у мужчин 2-е место (38,8 %) после рака предстательной железы (135,5 %), у женщин – 3-е место (47,7 %) после рака головного мозга (54,9 %) и полости рта (49,2 %).

В 2015 г. в РФ выявлено 20 365 первичных случаев рака почки, заболеваемость (оба пола) составила: интенсивный показатель (ИП) – $15,6^0/_{0000}$, стандартизованный показатель (СП) – $9,8 \pm 0,1^0/_{0000}$, в том числе у мужчин $18,5$ и $13,3 \pm 0,1^0/_{0000}$, у женщин – $13,3$ и $7,3 \pm 0,1^0/_{0000}$ соответственно. Лидером по заболеваемости РП явился Сибирский федеральный округ (СФО), показатели на оба пола составили: ИП – $18,1^0/_{0000}$, СП – $12,1 \pm 0,1^0/_{0000}$, в том числе у мужчин $20,9$ и $16,3 \pm 0,4^0/_{0000}$, у женщин – $15,6$ и $9,3 \pm 0,3^0/_{0000}$ соответственно; Дальневосточный федеральный округ (ДФО): ИП – $16,6^0/_{0000}$, СП – $11,2 \pm 0,4^0/_{0000}$, у мужчин – $18,4$ и $14,5 \pm 0,6^0/_{0000}$, у женщин – $15,0$ и $8,9 \pm 0,4^0/_{0000}$ соответственно [Каприн А.Д. и соавт., 2017].

В РФ смертность от РП у мужчин составляет $5,5 \pm 0,1^0/_{0000}$, у женщин – $1,8 \pm 0,04^0/_{0000}$, в СФО и ДФО этот показатель у мужчин в 1,2 раза, у женщин в 1,3 раза выше, чем по РФ [Каприн А.Д. и соавт., 2017].

Сохраняется недопустимо низкая доля больных РП, выявленных активно: в целом по России 17,9 %, СФО – 16,0 % и ДФО – 19,2 % (Приморский край – 6,5%), что свидетельствует об отсутствии эффективных программ профилактики и диспансеризации. Рак почки большей частью (50,0–80,0 %) выявляется случайно. От момента выявления опухоли до установления диагноза нередко проходит несколько месяцев, что свидетельствует о проблемах, связанных с организацией медицинской помощи [Аляев Ю.Г., 2018; Чиссов В.И. и соавт., 2013; Писарева Л.Ф. и соавт., 2013]. Несмотря на некоторое улучшение диагностики, сохраняется высокий удельный вес (до 20,4 %) больных с запущенным опухолевым процессом, высокая однолетняя летальность (в РФ – 16,1 %, в СФО – 14,6 %, в ДФО – 14,8 %). Отсутствие скрининга, поздняя диагностика обуславливают важность мероприятий по профилактике, ранней диагностике данного заболевания, выявлению новых модифицируемых факторов риска с использованием регионального подхода, формированию групп повышенного риска и биоинформатических исследований, повышающих активное выявление, эффективность ранней диагностики и диспансеризации [Чойнзонов Е.Л. и соавт., 2011; Одинцова И.Н. и соавт., 2015; Чиссов В.И. и соавт., 2012; Кику П.Ф., Юдин С.В., Веремчук Л.В., 2012; Писарева Л.Ф., 2004; Мерабишвили В.М., 2015].

В связи с этим актуальным является поиск рациональных форм проведения профилактических осмотров, обеспечивающих наибольшую активность населения и

их результативность. Решить эту проблему возможно формированием групп повышенного риска на основе оценки индивидуального риска с использованием анкетирования. Простота и доступность метода позволяют успешно применять его на первом этапе массового скрининга, направленного на ранжирование здоровых и лиц с высоким риском заболеть раком, а привлечение автоматизированного тестирования решает проблему обработки большого объема данных анкетного опроса [Ананина О.А. и соавт., 2008; Одинцова И.Н., 2011; Писарева Л.Ф. и соавт., 2017].

Недостаточно изученными остаются критерии персонализированного подхода в лечении РП. Не решены вопросы объективизации подходов к различным видам оперативного вмешательства, роли шкалирования в оценке риска осложнений при выборе объема хирургического лечения, целесообразности органосохраняющих операций с учетом коморбидности, их влияния на качество жизни и выживаемость [Волкова М.И., 2014; Глыбочко П.В., 2013; Ракул С.А., 2018; Чойнзонов Е.Л., 2011; Clavien P.A., 2009; Kim S.P. et al., 2017]. Результаты лекарственного лечения метастатического рака почки неудовлетворительны, медиана общей выживаемости составляет 13 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 5–12% [Матвеев В.Б., 2011; Мерабишвили В.М., 2011; Globocan, 2018]. Активно развивающаяся молекулярная биология и регистрация новых таргетных препаратов для лечения рака почки позволяют увеличить продолжительность жизни больных РП, однако высокая стоимость лечения, несовершенство методов учета, отсутствие систематизации показаний к последовательности назначения и планирования лекарственной терапии, комплексного контроля за качеством лечения и низкая доступность таргетной терапии в России (14,3%) требуют новых организационных форм учета и мониторинга больных с метастатическим раком почки (мПКР) с учетом экономической эффективности [Алексеев Б.Я. и соавт., 2014; Ягудина Р.И., Серпик В.Г., 2016; Матвеев В.Б., 2017; Тимофеев И.В., 2018; Beuselinck Ch. et al., 2010; Atkins M. et al., 2018; Schoffski P. et al., 2018].

Приморский край является крупной, важной в стратегическом отношении и активно экономически развивающейся территорией с высокой численностью (1 933 тыс. чел.) и плотностью населения (11,7 чел./км²) в регионе Сибири и Дальнего Востока (СДВ), с различными климатогеографическими (от резко континентального до муссонного), экологическими (от благоприятных до критических экологических зон с высокой плотностью автотранспорта и промышленных предприятий) и демографическими (постарение населения) характеристиками. Регион отличается высокими показателями заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и смертности от них: 411,5 и 226,2 ‰ соответственно (РФ – 402,6 и 202,5 ‰), неудовлетворительным состоянием онкологической службы и высокой смертностью, что послужило основанием определить его как адекватную модель для углубленного анализа эпидемиологических закономерностей распространения РП, изучения факторов риска и разработки научнообоснованных организационных мероприятий по улучшению онкологической службы.

Систематизация показаний и планирование лечения определяют востребованность клинико-эпидемиологических исследований и создание новых организационных форм для оптимизации онкологической помощи, а лечебная составляющая является одной из важнейших, так как она, наряду с ранней диагностикой, позволяет снизить показатели смертности.

Степень разработанности темы исследования

Эпидемиологические исследования рака почки проводятся широко во всем мире и показывают рост заболеваемости и высокую территориальную вариабельность [Писарева Л.Ф. и соавт., 2017; Кику П.Ф. и соавт., 2007; Заридзе Д.Г., 2009; Чойнзонов Е.Л. и соавт., 2011; Чиссов В.И., 2012; Globocan, 2018]. По прогнозу в 2020 г. в мире ожидается увеличение числа заболевших раком почки до 400 тыс. [<http://globocan-2018.iarc.fr>]. Анализ литературных данных свидетельствует о фрагментарном изучении этой проблемы на территории Сибири и Дальнего Востока [Журкина О.В., 2010; Веремчук Л.В., 2012; Жуйкова Л.Д., 2011; Зуков Р.А., 2014; Гордиенко В.П., 2014; Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф. и соавт., 2015; Каприн А.Д. и соавт., 2015; 2017].

Учитывая, что собственная канцерогенная ситуация диктует необходимость регионального подхода к разработке мероприятий по профилактике рака почки, опирающихся на знание роли различных факторов в этиопатогенезе и на оценку степени влияния их на заболеваемость, важное значение приобретает выявление новых факторов на конкретных территориях [Кику П.Ф. и соавт., 2012; Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф. и соавт., 2014]. Нерешенными остаются вопросы разработки новых организационных форм по профилактике, формированию групп повышенного риска, ранней диагностике, улучшению результатов и доступности лечения рака почки.

Показания к хирургическому лечению рака почки определены в соответствии со стадией, однако остается высоким уровень неопределенности и отсутствуют критерии объективизации при выборе объема хирургического лечения, малочисленны сравнительные исследования о качестве жизни и выживаемости больных [Матвеев В.Б., 2011; Волкова М.И., 2015; Аляев Ю.Г., 2018; Kim S.P. et al., 2017].

Проблематике изучения эффективности лекарственного лечения метастатического рака почки посвящены работы многих авторов, но недостаточно изучена экономическая эффективность лечения. Мало информации о доступности лекарственного лечения и выживаемости онкологических больных в регионах [Алексеев Б.Я. и соавт., 2015; Ягудина Р.И., Серпик В.Г., 2016; Матвеев В.Б., 2017; Тимофеев И.В., 2018; Schoffski P. et al., 2018]. Учитывая, что статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости и смертности являются основой для разработки региональных противораковых программ и принятия аргументированных управленческих решений, изучение клинко-эпидемиологических и организационных проблем рака почки в регионе СДВ является востребованным.

Цель исследования

Изучить территориальные, временные закономерности распространения рака почки в регионе Сибири, Дальнего Востока, выявить экзогенные и эндогенные факторы риска, определить влияние различных методов лечения на исход заболевания и обосновать мероприятия по оптимизации онкологической службы на модели Приморского края.

Задачи исследования

1. Изучить заболеваемость раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока за период 2001–2015 гг., выявить территории повышенного риска и рассчитать прогноз показателей заболеваемости.

2. На основе углубленного анализа эпидемиологической ситуации в Приморском крае (2001–2015 гг.) представить закономерности распространения РП и смертности от него среди различных групп населения (городского, сельского), в различных экологических и климатических зонах, оценить динамику и рассчитать прогноз показателей.

3. Выявить роль экзогенных и эндогенных факторов риска развития рака почки с использованием метода «случай – контроль», идентифицировать группы риска по раку почки.

4. Разработать прогностическую модель для оценки индивидуального риска развития РП и на ее основе компьютерную программу для формирования групп риска населения, провести проспективную валидацию программы в Приморском крае и оценить ее эффективность.

5. Разработать алгоритм лечебной тактики и объема хирургического вмешательства при локализованном раке почки на основе определения факторов риска осложнений и прогноза летальности для оптимизации персонализированного подхода в лечении.

6. Изучить клиническую и экономическую эффективность новой организационной формы персонализированного подхода к назначению таргетной терапии у пациентов с мПЖР.

7. Изучить основные показатели состояния специализированной помощи больным раком почки в Приморском крае за 2011–2015 гг., по результатам исследования научно обосновать и внедрить региональную программу оптимизации онкологической службы и оценить эффективность ее влияния на показатели онкологической помощи.

Научная новизна

Впервые на территории СДВ дана комплексная оценка закономерностей распространения РП, выявлены территории повышенного и пониженного риска и представлен прогноз роста показателей.

Изучены особенности заболеваемости в Приморском крае по биоклиматическим и экологическим зонам и выявлен значимый рост относительного риска в I критической экологической и биоклиматической зонах побережья.

Проведен анализ смертности от РП населения Приморского края, показавший рост в динамике, более высокий прирост у женского населения, превышение показателей смертности над аналогичными показателями в РФ, и рассчитан прогноз, характеризующий стабилизацию показателей.

Впервые, кроме общепринятых факторов риска развития РП, выявлены новые модифицируемые факторы риска развития РП – профессиональные, связанные с образом жизни, питанием, сопутствующей патологией, на основании которых разработана прогностическая модель и научно обоснованная программа «Оценка риска рака почки», применение которой на первом этапе скрининга позволило улучшить раннюю диагностику в 1,3 раза и повысить активную выявляемость в 3,2 раза.

Разработан оригинальный алгоритм для объективизации критериев риска осложнений и определения объема операции, что позволило персонализировать хирургическое лечение локализованного рака почки. Разработана и внедрена комплексная система учета и мониторинга, состоящая из нескольких модулей, включающих оценку и регистрацию клинической эффективности, прогноза, последовательность линий терапии, данные о прогрессировании и выживаемости. Изучена экономическая эффективность таргетной терапии мПКР и оптимизирован мониторинг пациентов, получающих лечение, что повысило доступность и способствовало повышению эффективности лекарственной терапии.

Внедрение научно обоснованной региональной программы позволило улучшить показатели оценки состояния онкологической помощи больным РП в Приморском крае.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанная компьютерная программа «Оценка риска рака почки» («ОРРП») используется как первый этап популяционного скрининга населения организациями практического здравоохранения для формирования групп повышенного риска при диспансеризации определенных групп населения и при других видах профилактических обследований при подозрении на рак почки. Автоматизированная программа внедрена в ГБУЗ «ПКОД», КГАУЗ «ВКБ № 2», КГБУЗ «ВП № 4» и в других медицинских учреждениях Приморского края.

Алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения позволяет объективизировать риск хирургических осложнений, целесообразность органосохраняющих операций, снизить количество необоснованных нефрэктомий. Внедрение электронного регистра больных с мПКР, получавших таргетное лечение, в онкологические диспансеры позволит вести достоверный учет, проводить мониторинг эффективности таргетной терапии, планировать дорогостоящее лечение с учетом экономической целесообразности и будет способствовать повышению доступности лекарственного лечения.

Внедрение трехуровневой системы оказания медицинской помощи и разработанного алгоритма маршрутизации больных позволяет сократить время до получения специализированного лечения и улучшить его результаты. Реструктуризация коечного фонда включает внедрение стационарозамещающих технологий за счет увеличения коек дневного стационара в 2 раза, создания дополнительно 9 межрайонных центров с первичными онкологическими кабинетами/первичными онкологическими отделениями и открытия онкоурологического отделения на 45 коек, что позволит улучшить состояние онкологической помощи при РП.

Новые организационные подходы использованы в разработке мероприятий по оптимизации онкологической помощи населению, при планировании научных исследований в области организации здравоохранения, а также включены в цикл лекций по онкологии для студентов медицинского университета и в постдипломном образовании.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пространственные и временные закономерности распространения рака почки в регионе Сибири, Дальнего Востока и в Приморском крае характеризуются высоким приростом заболеваемости, стабилизацией показателей смертности, территориальной неоднородностью. К территориям значимо повышенного риска возникновения заболевания относятся: Омская, Иркутская, Магаданская, Сахалинская области и Камчатский край, пониженного – Республика Тыва.

2. На возникновение рака почки в Приморском крае, помимо общепризнанных факторов, оказывают влияние профессиональные особенности, подземный труд, контакт с асбестом и нефтепродуктами, сопутствующие заболевания и особенности питания, изучение которых позволило разработать компьютерную программу «Оценка риска рака почки» как первый этап популяционного скрининга, которая повышает показатели выявляемости рака почки.

3. Персонализированный подход лечения рака почки достигается определением индивидуального объема операции локализованного рака почки и использованием разработанного оригинального регистра мониторинга пациентов с метастатическим раком почки с учетом клинической и экономической эффективности.

4. Внедрение многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным раком почки, алгоритма маршрутизации, стационарозамещающих технологий (койки дневного стационара, межрайонные медицинские центры) и реструктуризация коечного фонда (первичные онкологические отделения и кабинеты) обеспечивают повышение эффективности онкологической службы Приморского края.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях Приморского краевого общества онкоурологов (Владивосток, 2006–2017 гг.); региональных научно-практических конференциях онкологов Приморского края «Актуальные проблемы диагностики и терапии онкоурологических заболеваний» (2007–2017 гг.); конференции Российского общества онкоурологов (Обнинск, 2008 г.); дальневосточных научно-практических конференциях урологов (Владивосток, 2008 г., Благовещенск, 2009 г., Хабаровск, 2010 г., Биробиджан, 2011 г., Хабаровск, 2016 г., Владивосток, 2017 г.); IX, X, XV дальневосточных онкологических научно-практических конференциях (Владивосток, 2007–2008, 2013 гг.); научно-практической конференции «Вопросы повышения качества оказания медицинской помощи в муниципальном здравоохранении» (Владивосток, 2010 г.); Российском обществе онкоурологов в ДФО (Владивосток, 2010 г.); пятой региональной конференции молодых ученых-онкологов РАМН; Сибирском отделении НИИО «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2010 г.); X региональной научно-практической конференции урологов Сибири (Барнаул, 2011 г.); научно-практической конференции «Современная эндоурология. Малоинвазивные методы в лечении урологической патологии» (Владивосток, 2011 г.); конференции-семинаре «Актуальные проблемы диагностики ЗНО» (Владивосток, Акфес-Сейо, 2011 г.); научно-практическом семинаре «Таргетная терапия и место сорафениба в лечении почечно-клеточного рака» (Ю. Сахалинск, 2013 г.); конференции «Лекарственное лечение рака почки» (Лиссабон, Португалия, 2013 г.); II конгрессе урологов Сибири с международным участием (Томск, 2013 г.); III–X

конгрессах Российского общества онкоурологов (Москва, 2008–2011, 2014, 2015 гг.); VIII школе-семинаре «Организация ранней диагностики, современные методы лечения и паллиативной медицинской помощи при онкоурологических заболеваниях» (Владивосток, 2013 г.); мастер-классе «Пациент-ориентированный подход к терапии урологических заболеваний» (Владивосток, 2015 г.); приморских урологических школах (Владивосток, 2016, 2017 гг.); XV–XVI тихоокеанских научно-практических конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины» (Владивосток, 2014–2015 гг.); совещании экспертов по оптимизации подходов к диагностике и лечению больных мПКР (Владивосток, 2015 г.); XIV межрегиональной научно-практической конференции урологов Дальнего Востока «Россия – Дальний Восток: урология, онкоурология, репродуктивная и сексуальная медицина» (Владивосток, 2017 г.); I евроазиатском форуме (Иркутск, 2018 г.); Втором онкологическом форуме Ассоциации онкологов России в ДФО (Владивосток, 2018 г.).

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом статистического и клинического материала, необходимого для решения поставленных задач, а высокий методический уровень исследования с применением современных высокоинформативных методов позволяет говорить о статистической значимости полученных данных, обоснованности выводов и положений, выносимых на защиту.

Внедрение результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, нашли практическое применение в работе Департамента здравоохранения Приморского края при планировании, организации мероприятий по диспансеризации населения, ранней диагностике и снижению смертности от злокачественных новообразований. Автоматизированная программа внедрена в ГБУЗ «ПКОД», КГАУЗ «ВКБ № 2», КГБУЗ «ВП № 4» и в других медицинских учреждениях Приморского края.

Личный вклад автора в получение новых результатов исследования

Автором лично проведено планирование исследования, поиск и анализ литературы по изучаемой проблеме, определение цели и задач, выбор методов и проведение исследования диссертационной работы (сбор статистического материала, разработка анкеты по изучению факторов риска); разработка и внедрение прогностической модели и компьютерной программы «Оценка риска рака почки», алгоритма объема и тактики хирургического лечения, алгоритма маршрутизации пациентов с подозрением на рак почки, участие в разработке и внедрении трехуровневой системы организации медицинской помощи населению, выполнение хирургического лечения, мониторинга состояния больных, включенных в исследование, статистический анализ результатов. Представленные фото, рисунки, клинические примеры, написание диссертации выполнены лично автором.

Публикации

По теме опубликовано 48 печатных работ, в том числе 17 научных статей в изданиях, рекомендованных ВАК, получены: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ОРРП» (Оценка риска рака почки) (№ 2014461463 от 30.10.2014); свидетельство о государственной регистрации «Базы данных больных злокачественными новообразованиями почки и здоровых жителей Приморского края» (№ 2015620186 от 02.02.2015); свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости» (№ 2018610182 от 09.01.2018); свидетельство о государственной регистрации «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» (№ 2018620551 от 11.04.2018).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 342 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы, содержащей анализ объекта, материала и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и приложений. Диссертация проиллюстрирована 66 таблицами и 57 рисунками. Указатель литературы включает 373 источников, из них 220 отечественных и 153 иностранных авторов.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект научного исследования представлен эпидемиологическим и клиническим блоками (рисунок 1). Эпидемиологический блок включает исследования заболеваемости раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока, в который входят Сибирский и Дальневосточный федеральные округа с общей численностью населения на 01.01.2015 г. – 25 523 190 человек. За основу исследований онкологической заболеваемости РП и смертности от него в регионе Сибири и Дальнего Востока взяты методические рекомендации, разработанные в ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», МЗ СССР [Петрова Г.В. и соавт., 2005; Методические рекомендации МЗ, 1990], а также другие методы математической статистики, широко используемые при эпидемиологических расчетах [Мерков А.М., Чаклин А.В., 1962; Урбах В.Ю., 1963; Шиган Е.Н., 1986]. Исследования проводились с учетом уточненной базы данных заболеваемости РП населения Приморского края, сформированной в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, на основе данных канцер-регистра ГБУЗ «Приморский краевой клинический онкологический диспансер» (ПКОД), а также данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по РФ и ПК. Данные по состоянию онкологической помощи населению ПК взяты из медицинской документации онкологических диспансеров по краю (форма 030–6/У, формы № 7 и 35, форма № 5, таблица № С51) за 2001–2015 гг.

При решении задач, связанных с описанием динамики онкологической заболеваемости РП, смертности населения от него и прогноза этих процессов, изучались средние показатели трех 5-леток (2001–2005, 2006–2010, 2011–2015 гг.) и погодичные с учетом возраста, пола и места проживания. При этом в качестве сравнения служили средние характеристики показателей по РФ [Чиссов В.И., Старинский В.В., 2001–2016]. Изучена заболеваемость РП в целом по региону СДВ, СФО, ДФО и 20 территориям, за исключением Чукотского АО; по Приморскому

краю в целом, в том числе городского (12 городов) и сельского (22 района) населения, и смертность по краю с 2001 по 2015 г.

Информационной основой эпидемиологических исследований СДВ послужила база данных о 52 059 пациентах с впервые выявленными случаями ЗНО почки (С64 по МКБ-10). Анализ заболеваемости РП и смертности от него проводился по экстенсивным, интенсивным и стандартизованным (мировой стандарт) показателям [Аксель Е.М., Двойрин В.В., 1992; Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., 2007]. При расчете СП заболеваемости РП среди городского и сельского населения, по районам края и экологическим и биоклиматическим зонам был использован косвенный метод стандартизации, при малых выборках – распределение Пуассона. Средний возраст больных РП и умерших от него рассчитывался по методу взвешенной средней величины, определялся темп прироста, среднегодовой прирост заболеваемости и смертности [Аксель Е.М., Двойрин В.В., 1992; Мерков А.М., Чаклин А.В., 1962; Шиган Е.Н., 1986]. Динамика заболеваемости исследовалась с применением уравнений линейной регрессии [Урбах В.Ю., 1963]. Рассчитывался прогноз уровней заболеваемости и смертности (на 2020 г.) от РП и их доверительные интервалы.

Для выявления территориально-географических различий распространенности рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока был рассчитан коэффициент вариации [Стуконис М.К., 1989]. Проводился компонентный анализ прироста интенсивных показателей заболеваемости и смертности, кумулятивный и относительный риски [Аксель Е.М., Двойрин В.В., 1992]. Методологической и теоретической основой оценки распространения РП в биоклиматических и экологических зонах Приморского края стали фундаментальные разработки ученых по биоклиматологии, экологии на Дальнем Востоке [Юдин С.В., 2002; Кику П.Ф., Веремчук Л.В., 2003; 2012]. Территория Приморского края ранжирована на 3 биоклиматические зоны: (морское побережье, континентальная и переходная зоны и 5 зон экологического напряжения (критическая, напряженная, удовлетворительная, относительно благоприятная и благоприятная). Наложением данных заболеваемости РП на карту экологического и биоклиматического районирования прослежены причинно-следственные связи заболеваемости с климато-экологическими зонами Приморского края.

Анализ факторов риска возникновения РП проведен по методу «случай–контроль» путем анкетирования 585 пациентов и здоровых добровольцев с применением методов аналитической эпидемиологии [Гланц С.А., 1999; Mann С.Л., 2003]. Перед заполнением анкет у обследуемых получено согласие. Данные исследования позволили разработать прогностическую модель, апробация ее проводилась на случайной экзаменационной выборке, показатели чувствительности и специфичности данной модели составили 79,2 и 73,6 % соответственно [Гублер Е.В., 1978]. На основании прогностической модели разработана компьютерная программа «Оценка риска рака почки» («ОРРП») для формирования групп онкологического риска и проведена клиническая апробация, показавшая чувствительность 91,9 %, специфичность 78,9 %, диагностическую точность 85,4 % (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ОРРП» (Оценка риска рака почки) № 2014461463 от 30.10.2014) (О.А. Ананина, Л.Ф. Писарева, Г.Н. Алексеева, И.Н. Одинцова, Л.И. Гурина). Наличие связи между факторами риска и частотой РП

оценено с помощью χ^2 -критерия Пирсона, достоверность различий относительных величин – по критерию Стьюдента [Мерков А.Ю., Чаклин А.В., 1982; Лисицын Ю.П., 2002].

Блок клинических исследований представлен 3 766 пациентами, больными РП, находящимися в базе данных популяционного ракового регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Для разработки новых научно обоснованных организационных подходов к персонализированному лечению РП, для определения критериев объективизации выбора объема хирургического лечения проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения у 251 пациента с локализованным (T1-2N0M0) РП, для метастатического почечно-клеточного рака – исследование клинической и экономической эффективности таргетной терапии у 88 пациентов с мПКР.

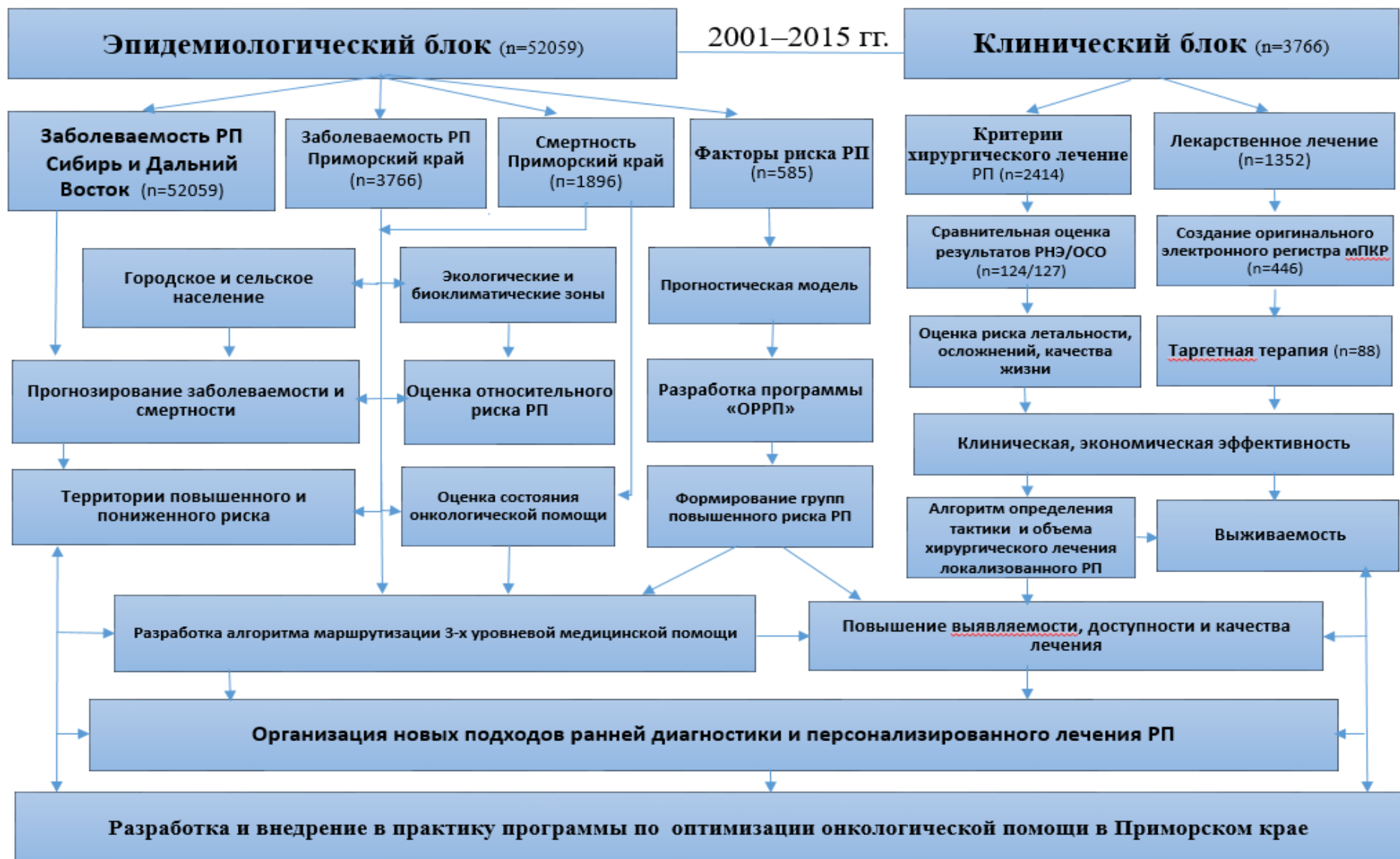


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Послеоперационные осложнения оценены согласно классификации Клавьен–Диндо [Clavien P.A., 2009], риск хирургических осложнений – по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., прогноз летальности – по индексу коморбидности (ИК) Чарлсона, качество жизни – на основании анкеты EORTC-QLQC30 по критериям Вилкоксона и Манна–Уитни [Беялов Ф.И., 2012; 2019; Журавлев Ю.И., 2013; Новик А.А., 2007]. Нежелательные явления лекарственного лечения оценены по шкале CTC-NCI, прогноз – по модели MSKCC/IMDC, эффективность лечения – в соответствии с критериями RECIST 1.1, клиническая выживаемость рассчитывалась по Каплану–Майеру.

Фармакоэкономический анализ таргетной терапии проведен методом «затраты–эффективность» (CER) на основе марковского моделирования [Ягудина Р.И., 2014].

Оценка показателей состояния онкологической помощи проведена за период 2011–2015 гг. согласно рекомендациям В.И. Чиссова и В.В. Старинского по отчетным формам № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» [Петрова Г.В. и соавт., 2005; Каприн А.Д., 2017].

Обработка материала проводилась с применением программ Statistica 8.0, прикладных программ MS Office, Excel 2003 и программ, разработанных в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. При решении всех статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование онкоэпидемиологической ситуации РП в регионе Сибири, Дальнего Востока и в Приморском крае за период с 2001 по 2015 г. В состав СФО (население 19 312 169 чел., плотность населения 4,0 чел./км²) входит 12 субъектов Российской Федерации. В состав ДФО (население 6 211 021 чел., плотность населения 1,01 чел./км²) входит 9 субъектов РФ. Отличительными особенностями ДФО являются большая удаленность от основных промышленных баз и слабая освоенность, более 70 % длины его границ приходится на береговые линии морей Северного Ледовитого и Тихого океанов.

Приморский край расположен в южной части Дальнего Востока на берегу Японского моря. На юге и востоке край омывается морем, на севере граничит с Хабаровским краем, на западе – с Китаем и Северной Кореей. Географическое положение Приморского края, сложность и неоднородность его территории объясняют разнообразие климатических условий. Зимой в крае преобладают холодные континентальные воздушные массы, а летом прохладные океанические, на прибрежные территории влияние оказывает муссонный климат. В центральных и северных районах края климат континентальный. Средняя температура января до -20,4 °С, июля – до 19,4 °С. Осадки характерны для лета, за год выпадает 600–900 мм. Напряженная экологическая ситуация складывается на юге края с эпицентром в г. Находка, где сконцентрированы около 20 угольных терминалов с открытым способом перевалки угля из Кузбасса, Якутии, Амурской области, создавая сильную запыленность и насыщенность транспорта.

В состав края входит 22 сельских района и 12 городских промышленных округов. На 01.01.2015 г. численность постоянно проживающего населения края составила 1 933 308 чел., из них 75,5 % – городские и 24,5 % – сельские жители, в том числе 926 936 (47,9 %) мужчин и 1 006 372 (52,1 %) женщин. Плотность населения составляет 11,7 чел./км² (РФ – 8,4 чел./км²).

Заболеваемость и смертность от рака почки населения региона Сибири и Дальнего Востока. На территории СДВ за период с 2001 по 2015 г. взято на учет 52

059 случаев РП, из них 28 742 у мужчин (55,2 %) и 23 317 у женщин (44,8 %) (рисунок 2). Рак почки в структуре онкологической заболеваемости населения региона в среднем на оба пола составил 3,9%, среди мужского населения занимал в среднем 4,5 % (8-е место), среди женского – 3,3 % (12-е) (РФ – 4,6 и 3,2 % соответственно). Заболеваемость в среднем за период исследования по региону составила на оба пола $9,5 \pm 0,1$ ‰; у мужчин – $13,0 \pm 0,2$ ‰, у женщин – $7,2 \pm 0,1$ ‰, в РФ – $13,3 \pm 0,1$ и $7,3 \pm 0,1$ ‰ соответственно.



Рисунок 2 – Заболеваемость раком почки населения территорий Сибири и Дальнего Востока на оба пола (СП, мировой стандарт на 100 тыс. населения)

В динамике показатели заболеваемости РП у мужчин выросли с $10,9 \pm 0,3$ ‰ в первой 5-летке до $15,0 \pm 0,3$ ‰ в третьей, прирост составил 37,0 % с межпятилеточным темпом 17,1 %, у женщин – с $5,8 \pm 0,2$ до $8,6 \pm 0,2$ ‰ при приросте 47,4 и 21,4 % соответственно (рисунок 3). Мужчины болели раком почки в 1,8 раза чаще, чем женщины.

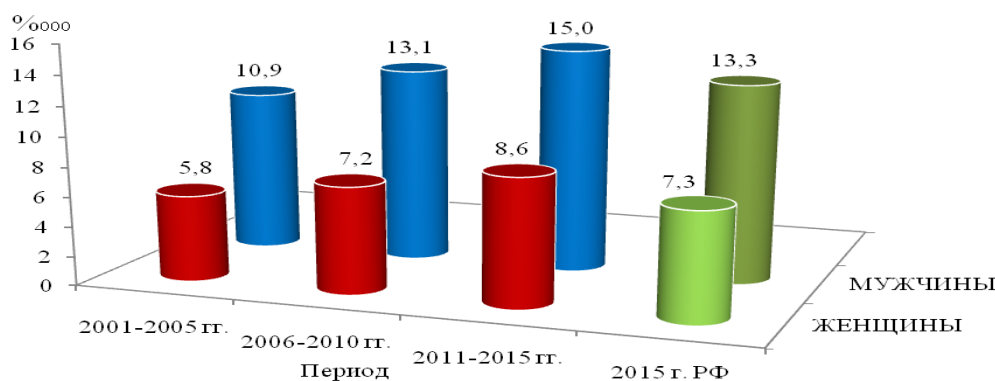


Рисунок 3 – Заболеваемость раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока по пятилетним периодам (СП на 100 тыс. населения)

С возрастом заболеваемость росла, пик заболеваемости был отмечен в возрастной группе 65–69 лет, показатели составили у мужчин $90,0$ ‰, у женщин – $48,8$ ‰, различие в 1,8 раза, в последующих возрастных группах наблюдалось

снижение показателей (рисунок 4). За исследуемый период средний возраст заболевших РП мужчин составил $59,7 \pm 0,1$ года (РФ – 60,9), женщин – $61,9 \pm 0,2$ года (РФ – 63,6). В СДВ мужчины на 1,2 года, женщины на 1,7 года моложе, чем по РФ. С 2001–2005 по 2011–2015 гг. средний возраст заболевших РП мужчин увеличился на 1,1 года ($p < 0,05$), женщин – на 1,2 года ($p < 0,05$) (мужчины – $60,2 \pm 0,2$ года, женщины – $62,5 \pm 0,2$ года соответственно).

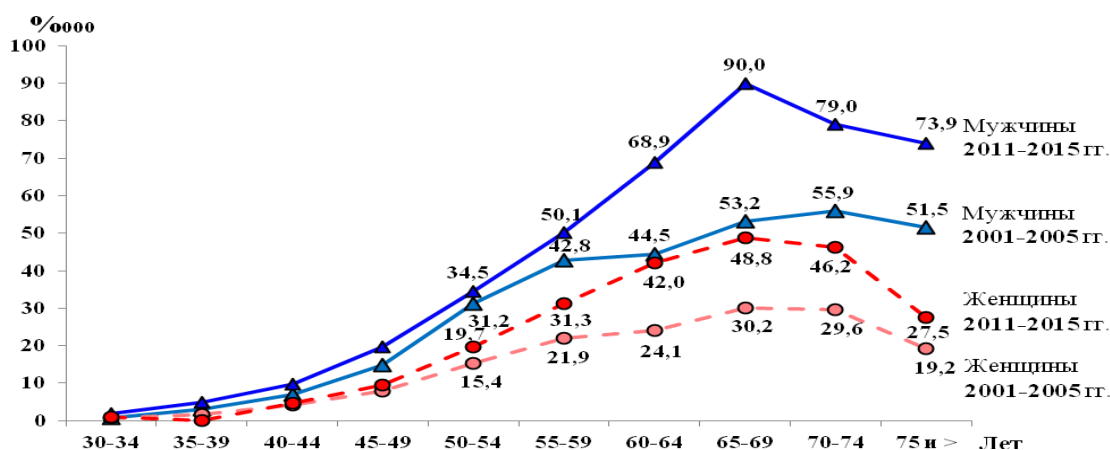


Рисунок 4 – Повозрастные показатели заболеваемости раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока (ИП на 100 тыс. населения)

Согласно компонентному анализу общий прирост по региону составил у мужчин 54,3 % (из них 15,6 % за счет изменения численного состава мужского населения, 35,9 % – за счет риска заболеть), у женщин – 68,9 % (14,8 и 47,3 % соответственно).

Изучение заболеваемости РП среди населения всех административных территорий выявило относительно высокую вариабельность показателей. За период исследования заболеваемость РП на оба пола по всему региону колебалась от $5,7 \pm 0,8$ ‰ (Республика Тыва) до $13,5 \pm 0,7$ ‰ (Омская область), в группу повышенного риска относительно РФ ($9,8 \pm 0,1$) вошли Омская ($13,5 \pm 0,7$), Иркутская ($12,1 \pm 0,3$), Магаданская ($12,1 \pm 1,3$), Сахалинская ($11,2 \pm 0,6$) области и Камчатский ($11,9 \pm 0,9$ ‰) край, пониженного – Республика Тыва ($5,7 \pm 0,8$ ‰).

У мужчин в 2001–2005 гг. заболеваемость РП колебалась от $4,8 \pm 2,0$ ‰ в Республике Тыва до $14,1 \pm 1,0$ ‰ в Омской области (рисунок 5).

В группу территорий повышенной заболеваемости, где показатели были выше ($p < 0,05$), чем по СДВ, попали Иркутская ($12,8 \pm 0,8$ ‰) и Омская ($14,1 \pm 1,0$ ‰) области. Достоверно ниже среднего по региону заболеваемость была в республиках Тыва ($4,8 \pm 2,0$ ‰), Хакасия ($7,3 \pm 1,4$ ‰), Алтай ($8,9 \pm 2,9$ ‰), Бурятия ($9,3 \pm 1,3$ ‰), в Амурской области ($8,6 \pm 1,2$ ‰) и Еврейской АО ($8,3 \pm 2,8$ ‰). На период 2011–2015 гг. в группу территорий повышенного риска РП, кроме Иркутской ($18,8 \pm 1,1$ ‰) и Омской ($17,3 \pm 1,1$ ‰) областей, вошли Магаданская ($21,9 \pm 6,1$ ‰) область и Камчатский ($21,0 \pm 3,1$ ‰) край ($p < 0,05$).

Сниженный риск сохранился в Республике Тыва ($8,9 \pm 2,8$ ‰), Забайкальском ($11,6 \pm 1,3$ ‰) крае, Амурской ($12,0 \pm 1,4$ ‰) области.

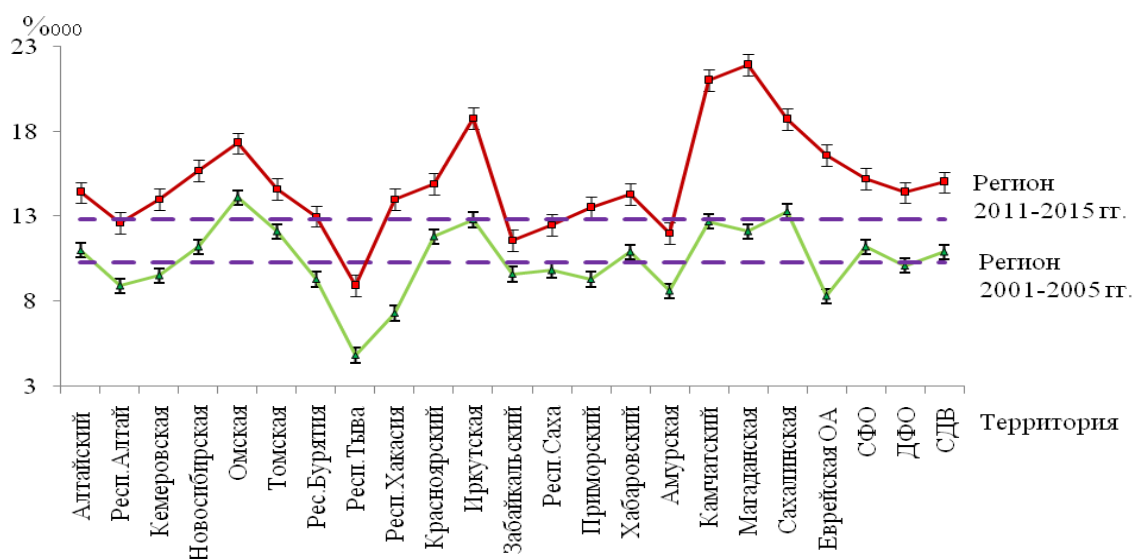


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости раком почки мужского населения территорий Сибири и Дальнего Востока за 2001–2005 и 2011–2015 гг. (СП на 100 тыс. населения)

У женщин в 2001–2005 гг. заболеваемость РП колебалась от $3,2 \pm 1,4$ $^0/_{0000}$ в Республике Тыва до $8,0 \pm 1,8$ $^0/_{0000}$ в Камчатском крае (рисунок 6). В группу территорий повышенной заболеваемости, где показатели были выше ($p < 0,05$), чем по СДВ, попали Камчатский ($8,0 \pm 1,8$ $^0/_{0000}$) край, Иркутская ($7,3 \pm 0,6$ $^0/_{0000}$) и Сахалинская ($7,2 \pm 1,2$ $^0/_{0000}$) области, в группу пониженного риска – республики Тыва и Хакасия ($4,3 \pm 1,0$ $^0/_{0000}$), Кемеровская ($4,8 \pm 0,4$ $^0/_{0000}$) область.

В 2011–2015 гг. заболеваемость РП на территориях СДВ колебалась от $5,5 \pm 1,7$ $^0/_{0000}$ в Республике Тыва до $11,2 \pm 0,7$ $^0/_{0000}$ в Иркутской области. К территориям повышенного риска РП относятся Камчатский ($11,0 \pm 2,0$ $^0/_{0000}$) край, Омская ($9,7 \pm 0,7$), Иркутская ($11,2 \pm 0,7$), Сахалинская ($10,2 \pm 1,4$), Магаданская ($10,0 \pm 2,6$ $^0/_{0000}$) области; к территориям пониженного риска – Республика Тыва ($5,5 \pm 1,7$ $^0/_{0000}$) (рисунок 6).

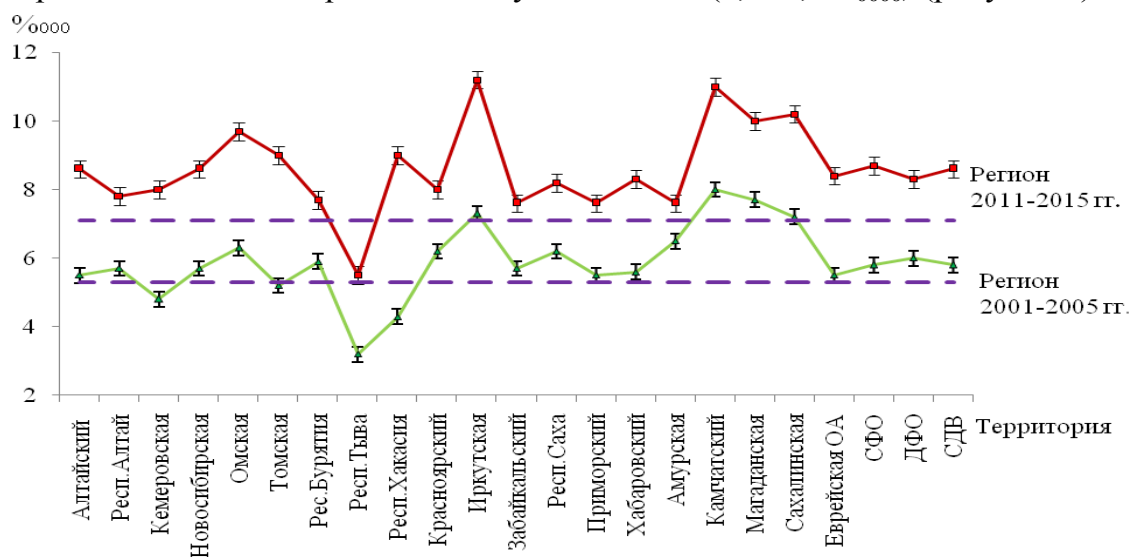


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости раком почки женского населения территорий Сибири и Дальнего Востока за 2001–2005 и 2011–2015 гг. (СП на 100 тыс. населения)

У мужчин наиболее высокий прирост/при среднепятилеточном темпе РП по сравнению с СДВ был зафиксирован на 13 территориях, самые высокие показатели имели место в Еврейской АО (99,1 % / 41,1 %), республиках Тыва (85,9 % / 36,4 %) и Хакасия (90,7 % / 38,1 %), в Магаданской (80,6 % / 34,4 %) области; самый низкий – в Томской (20,4 % / 9,7 %) области и Забайкальском (20,2 % / 9,6 %) крае. У женщин самый высокий прирост/при среднепятилеточном темпе РП отмечен в республиках Хакасия (112,4 % / 45,7 %), Тыва (72,0 % / 31,2 %) и в Томской (71,8 % / 31,1 %) области, самый низкий – в Амурской (17,2 % / 8,3 %) области и Красноярском (28,8 % / 13,5 %) крае. Кумулятивный риск развития РП увеличивался: у мужчин в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,5 %, в третьей (2011–2015 гг.) – 2,1 %; у женщин – 0,8 и 1,1 % соответственно.

По прогнозу при условии сохранения выявленных тенденций к 2020 г. заболеваемость РП населения Сибири и Дальнего Востока с 2015 г. может вырасти еще в 1,3 раза среди мужчин и в 1,1 – среди женщин и составить 17,5 и 10,4 ‰ соответственно (рисунок 7).

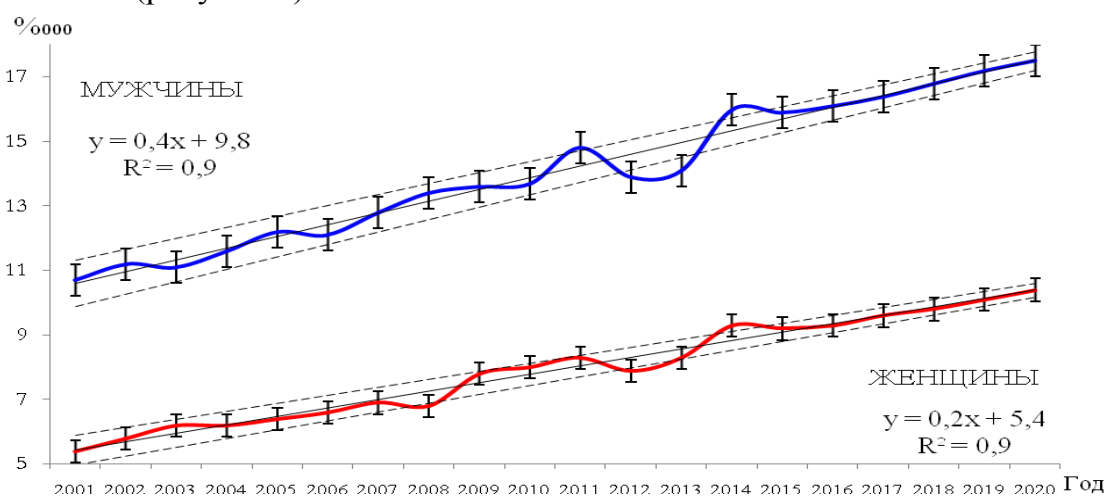


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости раком почки мужского и женского населения региона Сибири и Дальнего Востока в период 2001–2015 гг. и прогноз до 2020 г. (СП на 100 тыс. населения)

Выявленные особенности эпидемиологической ситуации в регионе Сибири и Дальнего Востока свидетельствуют о необходимости мониторинга РП, выявления факторов риска с учетом особенностей внешней и внутренней среды обитания населения на той или иной административной территории, что позволит более конкретно сформировать группы повышенного риска и, в свою очередь, улучшить качество профилактических и диагностических мероприятий.

Онкоэпидемиологическая ситуация рака почки в Приморском крае. За период с 2001 по 2015 г. было зарегистрировано 3 766 случаев РП, у мужчин – 2 059 (54,7%), у женщин – 1 707 (45,3 %), что на 20,6 % реже, чем у мужчин.

Структура заболеваемости. За 2001–2015 гг. в структуре онкологической заболеваемости удельный вес РП на оба пола составил 3,8%±0,1%, у мужчин в среднем 4,3±0,2 %, у женщин – 3,2±0,2 %. В первой 5-летке (2001–2005 гг.) доля РП у мужчин составила 3,6±0,3 % (10-е место), в третьей (2011–2015 гг.) – 5,0±0,3 % (7-е место) после рака легкого (21,1 %), кожи (10,3 %), предстательной железы (10,1 %), желудка (8,3 %), мочевого пузыря (5,4 %) и ободочной кишки (5,1 %); у женщин – 2,8±0,3 % (12-е место), в третьей – 3,5±0,2 % (11-е место) соответственно после рака

молочной железы (21,1 %), кожи (14,9 %), тела матки (6,4 %), шейки матки (6,1 %), ободочной кишки (5,9 %), желудка (5,2 %), легкого (4,9 %), яичника (4,4 %), прямой кишки (4,3 %), гемобластозов (3,5 %).

Стандартизованный показатель заболеваемости РП мужского населения в среднем за исследуемый период составил $11,6 \pm 0,6$ ‰, женского – $6,7 \pm 0,3$ ‰. У мужчин РП встречается в 1,7 раза чаще, чем у женщин. В динамике с 2001 по 2015 г. заболеваемость РП у мужчин увеличилась на 36,1 % (среднегодовой прирост 2,2 %), у женщин – на 70,7 % (3,9 %) (РФ – у мужчин 41,5 % (2,3 %), у женщин 18,4 % (1,1 %) соответственно) (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей заболеваемости раком почки населения Приморского края за 2001–2015 гг., ‰

Год	Мужчины		Женщины		РФ, СП	
	ИП	СП	ИП	СП	мужчины	женщины
2001	9,9	9,7±0,9	6,0	4,1±0,5	9,7	5,0
2002	10,5	9,9±0,9	7,9	5,4±0,6	10,1	5,2
2003	9,4	8,3±0,8	9,4	6,3±0,6	10,4	5,3
2004	10,1	8,8±0,9	8,7	5,7±0,6	10,6	5,5
2005	13,1	11,5±1,0	10,3	6,5±0,6	10,7	5,6
2006	11,2	9,5±0,9	10,4	6,6±0,7	10,9	5,6
2007	14,8	11,9±1,0	9,9	6,6±0,7	11,3	5,9
2008	13,2	10,4±1,0	12,0	7,6±0,7	11,8	6,2
2009	16,1	12,8±1,0	11,8	7,4±0,7	12,0	6,5
2010	17,6	14,1±1,4	11,6	6,7±0,6	12,1	6,6
2011	20,3	15,9±1,0	15,2	9,0±0,8	12,5	6,8
2012	18,3	14,2±1,0	12,3	6,9±0,6	12,3	6,7
2013	15,4	11,3±1,0	12,4	6,8±0,6	12,7	7,1
2014	16,9	12,5±1,0	14,5	8,2±0,7	13,1	7,4
2015	18,4	13,2±1,0	12,7	7,0±0,7	13,3	7,3
2001–2015	14,1±0,6	11,6±0,5	10,8±0,6	6,7±0,3	11,6±0,3	6,2±0,2
Темп прироста, %	72,8	36,1	65,4	70,7	41,5	18,4
Среднегодовой темп прироста, %	4,5	2,2	6,7	3,9	2,3	1,1
Прогноз на 2020 г.		16,3±1,7		9,1±1,7		

Анализ заболеваемости РП по 5-леткам показал, что у мужчин с 2001–2005 по 2011–2015 гг. СП вырос в 1,5 раза и составил $13,5 \pm 0,9$ ‰ (прирост 45,6 % при среднепятилеточном темпе 20,7 %), у женщин – в 1,4 раза с $5,5 \pm 0,6$ до $7,6 \pm 0,3$ ‰ (39,8 и 18,2 % соответственно) (рисунок 8). Рост заболеваемости РП как среди мужчин, так и среди женщин статистически значим ($r=0,8$; $p<0,01$).

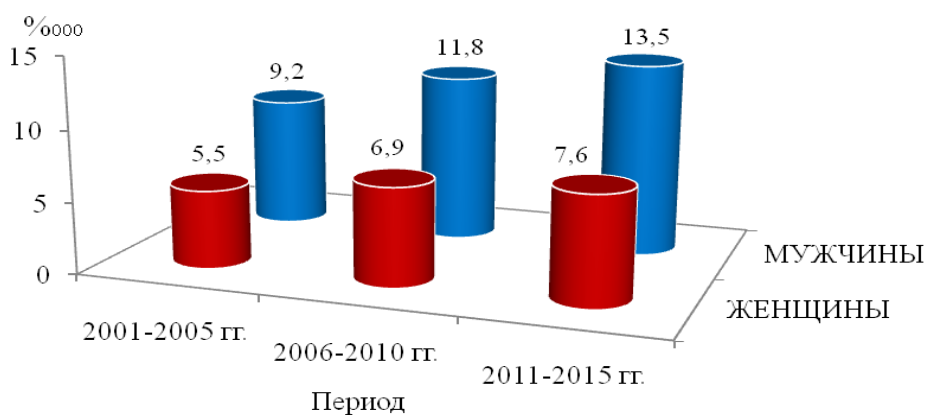
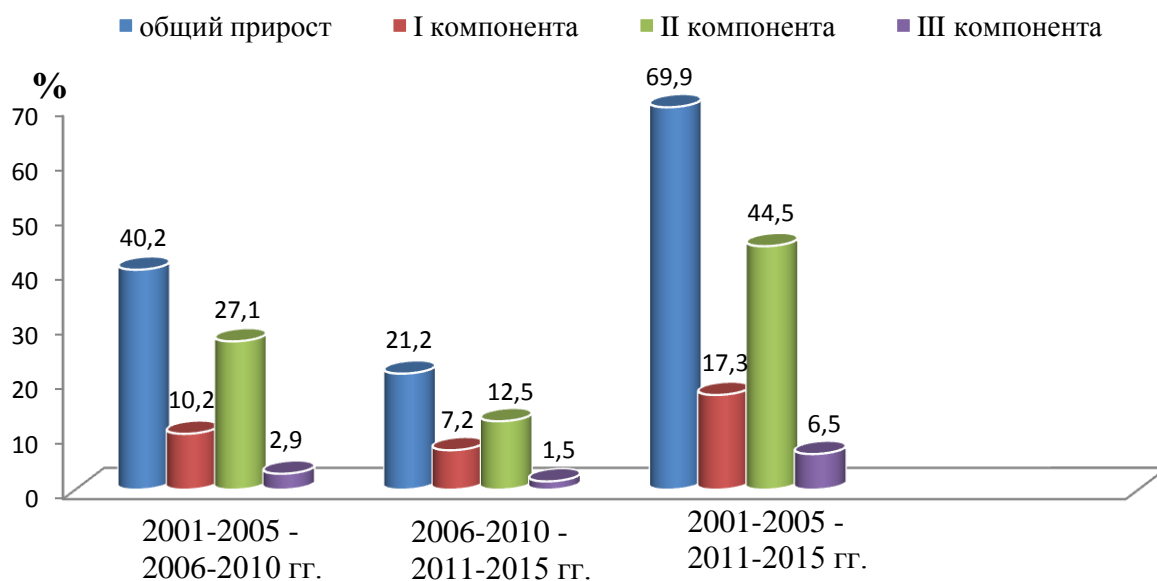


Рисунок 8 – Заболеваемость раком почки населения Приморского края по пятилетним периодам (СП на 100 тыс. населения)

За весь период наблюдения (2001–2015 гг.) до 39-летнего возраста различия по возрастным показателям заболеваемости РП мужского и женского населения незначительные ($p > 0,05$). После 30-летнего периода отмечено резкое повышение заболеваемости РП: среди мужского населения с возрастного периода 30–34 до 35–39 лет показатели возросли в 4,7 раза (с $1,1 \pm 0,6$ по $5,2 \pm 1,4$ ‰), у женщин в этот период – в 1,9 раза ($1,2 \pm 0,7$ до $2,3 \pm 1,5$ ‰).

Согласно компонентному анализу общий прирост ИП у лиц обоего пола между первой и третьей 5-летками составил 69,9 % (44,5 – за счет риска заболеть и 17,3 – за счет изменения численности и возрастного состава населения) (рисунок 9).



I компонента – изменение возрастного-половой структуры населения

II компонента – риск заболеть

III компонента – совместное влияние возрастного-половой структуры населения и риска заболеть

Рисунок 9 – Компоненты прироста интенсивных показателей заболеваемости раком почки населения Приморского края (оба пола)

Главной причиной роста ИП показателей заболеваемости РП в Приморском крае явилось увеличение риска заболеть как у мужчин, так и у женщин, изменения в численности и возрастном составе населения также внесли свой вклад. Между первой и третьей 5-летками относительный риск заболеть РП на оба пола, мужчин и женщин, в Приморском крае ниже, чем в регионе Сибири и Дальнего Востока, и составил 0,9. OR статистически значим ($p \leq 0,05$) только среди мужского населения и на оба пола в первой 5-летке и за весь период наблюдения, когда χ^2 выше 3,84.

Кумулятивный риск развития РП у мужчин за 75-летний период жизни в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,3 %, в третьей 5-летке (2011–2015 гг.) – 1,9 %, у женщин – 0,8 и 1,1 % соответственно.

По прогнозу при условии сохранения выявленных тенденций заболеваемость РП в 2020 г. мужского населения может составить $16,3 \pm 1,7$ ‰, женского – $9,1 \pm 1,7$ ‰, увеличившись по сравнению с 2015 г. среди мужчин в 1,3 раза, среди женщин – в 1,6 раза ($r=0,73$; $p \leq 0,05$), и занять срединное положение по сравнению с другими территориями СДВ (рисунок 10).

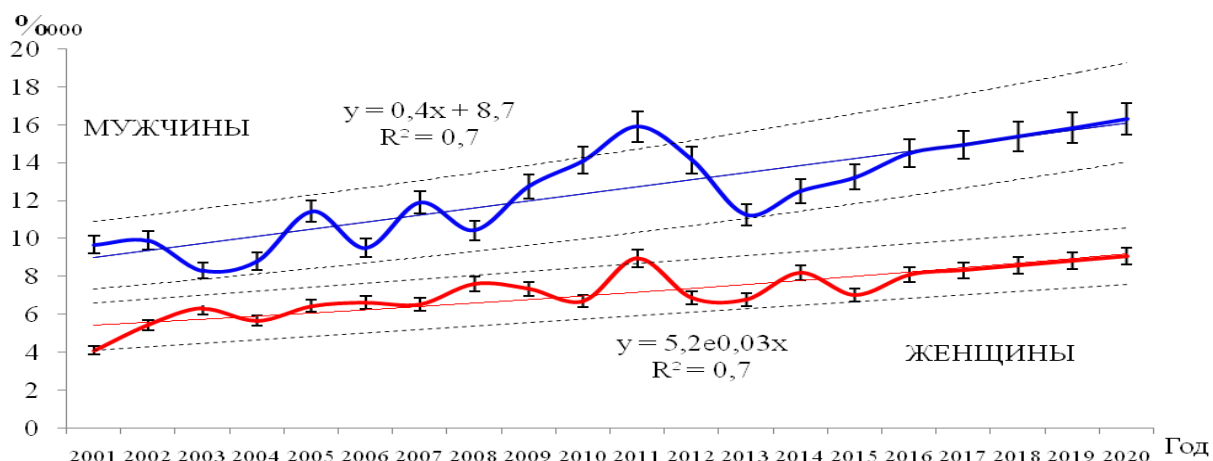


Рисунок 10 – Динамика заболеваемости раком почки за 2001–2015 гг. населения Приморского края и прогноз показателей до 2020 г. (СП на 100 тыс. населения)

Городское и сельское население. За период исследования (2001–2015 гг.) в Приморском крае взято на учет 3 766 больных ЗНО почки, из них городских 2 860 (75,9 %): мужчин – 1 569 (54,9 %), женщин – 1 291 (45,1 %); сельских 906 (24,1 %): мужчин – 490 (54,1 %), женщин – 416 (45,9 %). В структуре онкологической заболеваемости удельный вес рака почки среди городского населения составил 5,7 %, сельского – 1,8 %. За 15 лет наблюдений средний стандартизованный показатель заболеваемости РП среди городского населения составил $13,5 \pm 0,6$ ‰, что в 1,2 раза выше, чем среди сельского, – $11,2 \pm 0,7$ ‰ (рисунок 11). В динамике заболеваемость РП городского населения увеличилась в 1,4, сельского – в 1,6 раза; прирост заболеваемости городского населения составил 36,9 % при межпятилеточном темпе 17,0 %; сельского – 57,8 и 25,6 % соответственно.

При условии сохранения тенденции дальнейшего роста показателей во всех популяциях прогнозируется рост заболеваемости с 2015 по 2020 г.: среди городского населения – в 1,2 раза (до $18,0$ ‰), среди сельского – в 1,4 раза (до $16,8$ ‰).

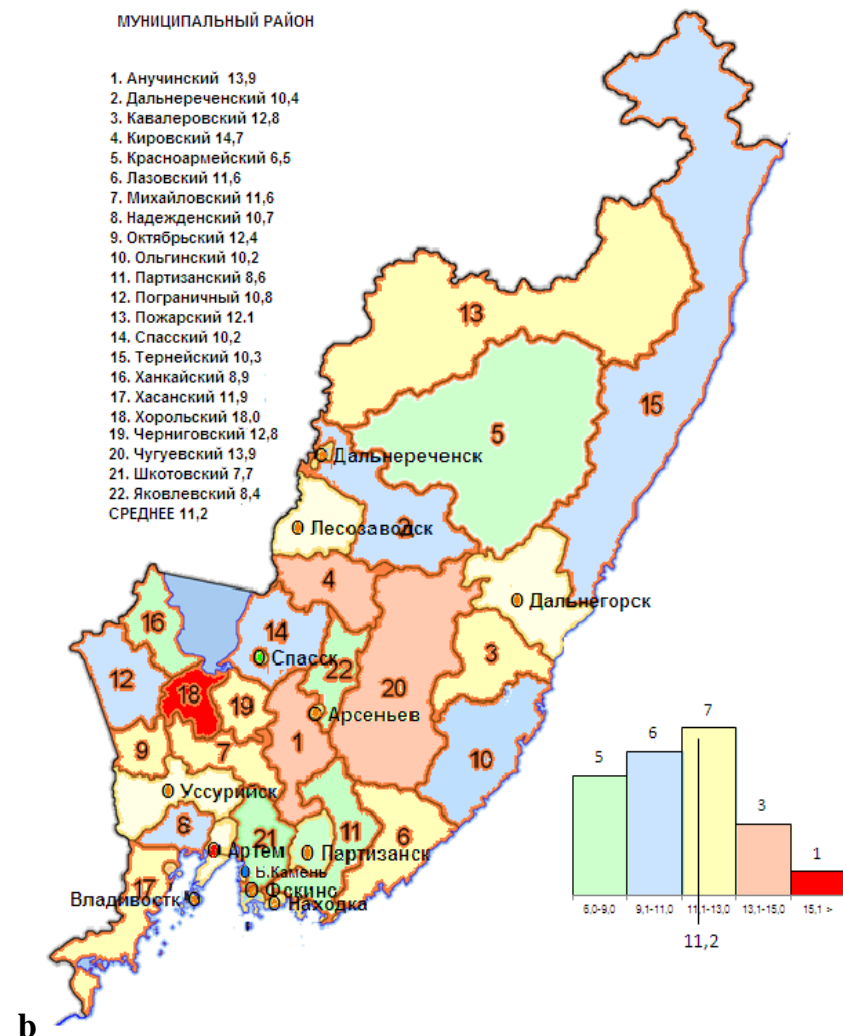
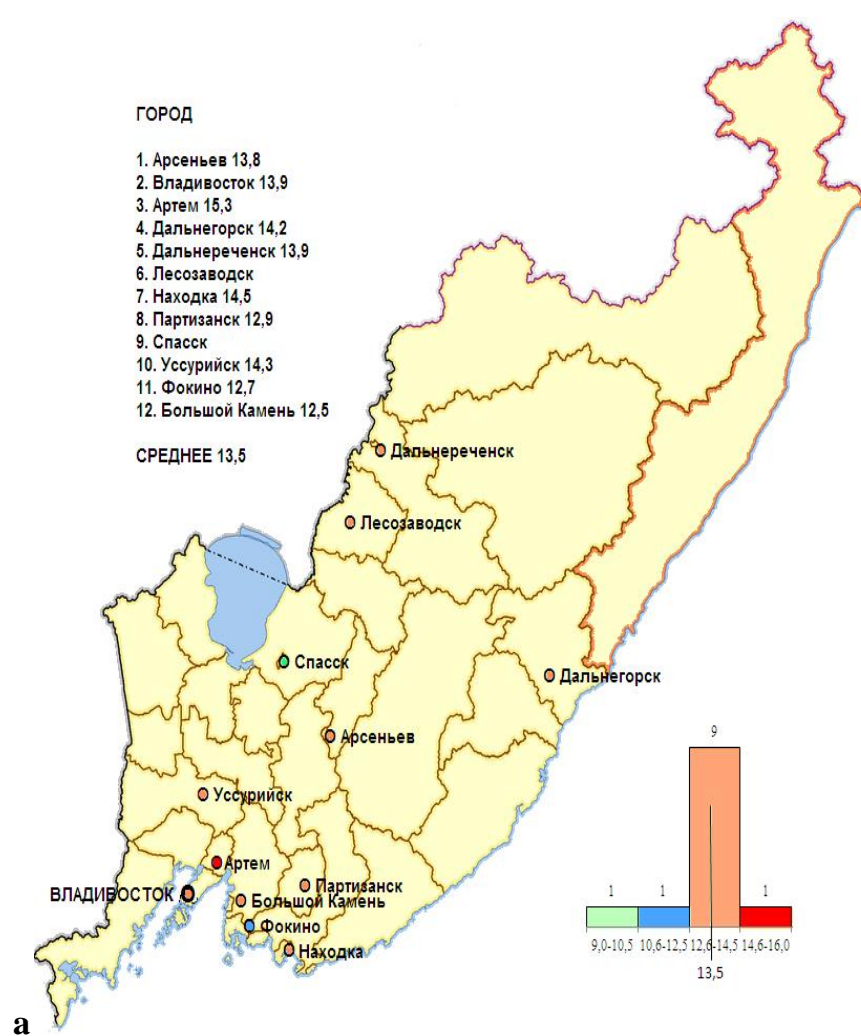


Рисунок 11 – Картосхема заболеваемости раком почки городского (а) и сельского (б) населения Приморского края

К территориям повышенного риска развития рака почки отнесены города: Владивосток, Находка, Уссурийск (от 13,5 до 14,3 ‰); муниципальные районы: Чугуевский, Хорольский и Анучинский (от 13,7 до 17,0 ‰).

Территориальная вариабельность заболеваемости РП сравнительно невысокая, что свидетельствует о незначительном рассеивании данных, об их однородности: коэффициент вариации заболеваемости городского населения составил 13,7 %, сельского – 22,6 %. Среди женского населения изменчивость показателей в 1,6 раза выше, чем среди мужского ($p > 0,05$) (рисунок 12).

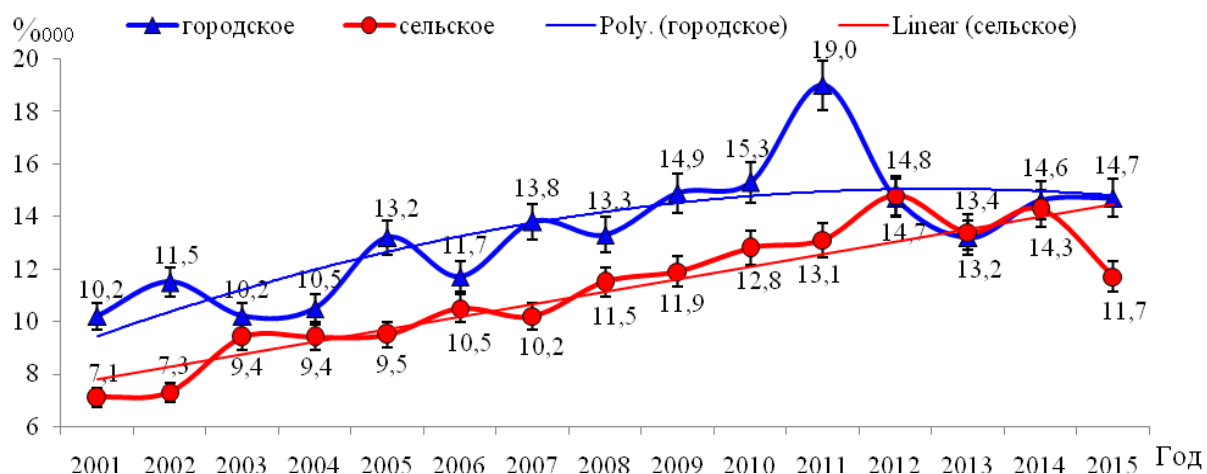


Рисунок 12 – Динамика заболеваемости раком почки городского и сельского населения Приморского края и линии полиномиальных трендов, СП

Сравнительно низкая средняя заболеваемость РП ($9,8 \pm 1,2$ ‰) лиц обоего пола выявлена в муниципальных районах, расположенных в северной части края, где низкая плотность населения и сравнительно ниже концентрация промышленных предприятий; к югу располагаются районы, характеризующиеся индустриальной направленностью, где заболеваемость в 1,4 раза выше ($13,3 \pm 0,8$ ‰) ($p \leq 0,05$).

Заболеваемость раком почки в экологических и биоклиматических зонах Приморского края. Исследования, проведенные в Приморском крае, позволили выявить территориальные, временные и половые особенности распространения рака почки в зависимости от экологических и биоклиматических зон. Установлена значимая связь уровня заболеваемости рака почки с зонами экологического напряжения и биоклиматическими зонами ($p < 0,05$). Выявлена высокая заболеваемость раком почки в зоне критической экологической ситуации среди мужчин ($18,6$ ‰; $17,5-19,8$), высокая заболеваемость РП в этой зоне отмечена в городах Владивосток ($19,9$ ‰; $18,5-21,5$) и Находка ($19,6$ ‰; $17,0-22,5$) ($p < 0,05$), где расположены промышленные (нефтепереработка, порты, открытые угольные терминалы) производства, предприятия судостроения, судоремонта, здесь же наблюдается высокая концентрация автотранспорта. Среди мужского населения значимые различия показателей заболеваемости РП получены при сравнении I (критической) и II (напряженной), I (критической) и III (удовлетворительной) экологических зон ($p < 0,05$). У женщин значимые различия заболеваемости имеются только между I и II зонами экологической ситуации ($p < 0,05$) (рисунок 13).

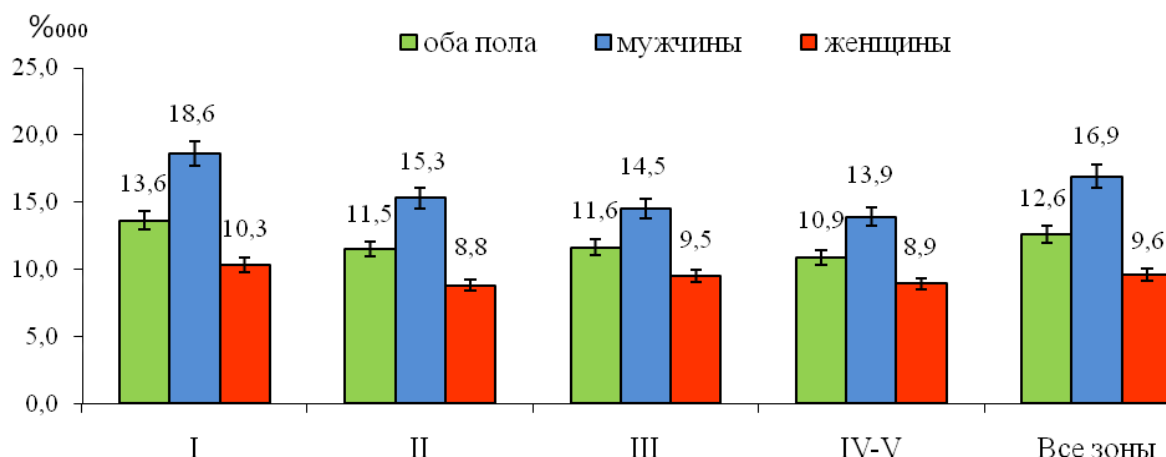


Рисунок 13 – Уровень заболеваемости раком почки населения Приморского края в зонах экологической ситуации: по оси абсцисс – зоны экологической ситуации: I – критическая; II – напряженная; III – удовлетворительная; IV–V – относительно благоприятные; по оси ординат – среднеегодулетний уровень заболеваемости (СП на 100 тыс. населения)

Заболеваемость в биоклиматических зонах раком почки имеет тенденцию к нарастанию в ряде населенных пунктов от континентальной биоклиматической зоны до биозоны побережья, более выражена у мужчин. Самый низкий уровень заболеваемости (оба пола) выявлен в IV–V зонах относительно благоприятной и благоприятной экологической ситуации (13,7 ‰; 10,2–18,2) и континентальной биоклиматической зоне (11,6 ‰; 10,9–12,4). С высокой степенью достоверности выявлены различия показателей заболеваемости между мужским и женским населением всех зон ($p < 0,001$). Высокий относительный риск зафиксирован в I зоне экологической ситуации ($\chi^2 = 28,0$; OR=1,2) и в биоклиматической зоне побережья ($\chi^2 = 17,1$; OR=1,2), низкий относительный риск – в III (удовлетворительной) экологической зоне ($\chi^2 = 6,9$; OR=0,9) и континентальной биоклиматической зоне ($\chi^2 = 7,1$; OR=0,9) ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициент относительного риска рака почки населения Приморского края в экологических и биоклиматических зонах (2001–2015 гг.)

Зона	OR	Доверительный интервал		χ^2
		минимум	максимум	
Экологической напряженности				
I	1,2	0,5	3,1	28,0*
II	1,0	0,4	2,1	1,7
III	0,9	0,5	1,6	6,9*
IV–V	0,9	0,6	1,3	1,9
Биоклиматические зоны				
Побережья	1,2	0,4	3,0	17,1*
Переходная	1,0	0,4	2,4	0,1
Континентальная	0,9	0,4	2,2	7,1*

Примечание. * – разница статистически значима, $p < 0,05$.

Выявленные особенности заболеваемости указывают на связь развития рака почки с особенностями климата побережья (муссонного), континентальных районов и экологической ситуации края, что связано преимущественно с расположением основных промышленных предприятий в данных зонах.

Смертность от рака почки населения Приморского края. На территории Приморского края за период с 2001 по 2015 г. число умерших больных от ЗНО почки составило 1 896 человек, из них 1 149 (60,6 %) мужчины, 747 (39,4 %) женщины. В структуре онкологической смертности мужчин удельный вес РП составил в среднем $3,4 \pm 0,2$ % (10-е место), женщин – $2,7 \pm 0,2$ % (11-е место), в РФ – 3,4 и 2,3 % соответственно.

За исследуемый период произошло изменение структуры смертности: если в 2001–2005 гг. удельный вес РП среди мужчин составлял 3,0 %, то в третьей 5-летке уже был равен 3,7 %, поменяв 11-е на 9-е ранговое место; женского населения – 2,5 % и занимал 12-е место, в 2011–2015 гг. – 2,8 % без изменения его рангового места.

Стандартизованный показатель смертности от РП мужского населения в среднем за исследуемый период составил $6,5 \pm 0,1$ ‰, женского – $2,6 \pm 0,1$ ‰ (таблица 3).

Таблица 3 – Динамика показателей смертности от рака почки населения Приморского края (на 100 тыс. населения)

Год	Мужчины		Женщины		РФ, СП	
	ИП	СП	ИП	СП	мужчины	женщины
2001	6,4	$6,1 \pm 0,8$	3,5	$2,4 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,05$
2002	6,1	$5,9 \pm 0,8$	3,2	$1,9 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,05$
2003	7,5	$6,7 \pm 0,8$	3,0	$1,9 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,05$
2004	6,4	$5,6 \pm 0,7$	5,2	$3,1 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,04$
2005	7,4	$6,5 \pm 0,8$	5,1	$2,9 \pm 0,4$	$5,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
2006	8,3	$7,3 \pm 0,8$	5,0	$2,8 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$
2007	7,4	$6,2 \pm 0,7$	4,4	$2,7 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
2008	7,8	$5,9 \pm 0,7$	4,3	$2,4 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
2009	8,2	$6,6 \pm 0,7$	5,4	$2,9 \pm 0,4$	$6,3 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,04$
2010	7,9	$6,3 \pm 0,7$	5,2	$2,9 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
2011	9,6	$7,4 \pm 0,8$	5,0	$2,3 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
2012	8,8	$6,9 \pm 0,8$	5,6	$2,8 \pm 0,4$	$5,7 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,04$
2013	8,9	$6,8 \pm 0,8$	6,1	$3,2 \pm 0,5$	$5,7 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,04$
2014	9,7	$7,1 \pm 0,7$	4,7	$2,1 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,04$
2015	8,3	$6,7 \pm 0,7$	5,3	$2,9 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,04$
2001–2015	$7,9 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,04$
Темп прироста, %	29,7	9,8	51,4	20,8	-1,8	-21,7
Средний темп прироста, %	1,9	0,7	3,0	1,4	-0,1	-1,7
Прогноз на 2020 г.		$7,2 \pm 0,7$		$2,7 \pm 1,4$		

В динамике с 2001 по 2015 г. смертность от РП у мужчин увеличилась на 9,8 % (среднегодовой прирост 0,7 %), у женщин – на 20,8 % (1,4 %) соответственно; в РФ наблюдалась убыль показателей среди мужчин на -1,8 % (-0,1 %), среди женщин – на -21,7 % (-1,7 %) соответственно.

С возрастом смертность росла, пик смертности отмечен в возрастной группе 70–74 года, показатели у мужчин 54,4 ‰, у женщин – 26,3 ‰, различие в 2,1 раза, в последующих возрастных группах наблюдалось снижение показателей (рисунок 14).

Средний возраст мужчин, умерших от РП, варьировал от 61,8 (2001–2005 гг.) до 63,2 года (2011–2015 гг.), разница составила 1,4 года; у женщин – от 66,5 до 68,9 года и 2,4 года соответственно, что, по-видимому, является следствием постарения населения и увеличения прироста заболеваемости. Мужчины за период исследования умирали от РП в среднем на 4,8 года раньше женщин ($p < 0,05$).

Кумулятивный риск смертности от РП у мужчин в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 0,9 %, в третьей (2011–2015 гг.) – 1,1 %; у женщин – -0,4 и -0,5 % соответственно.

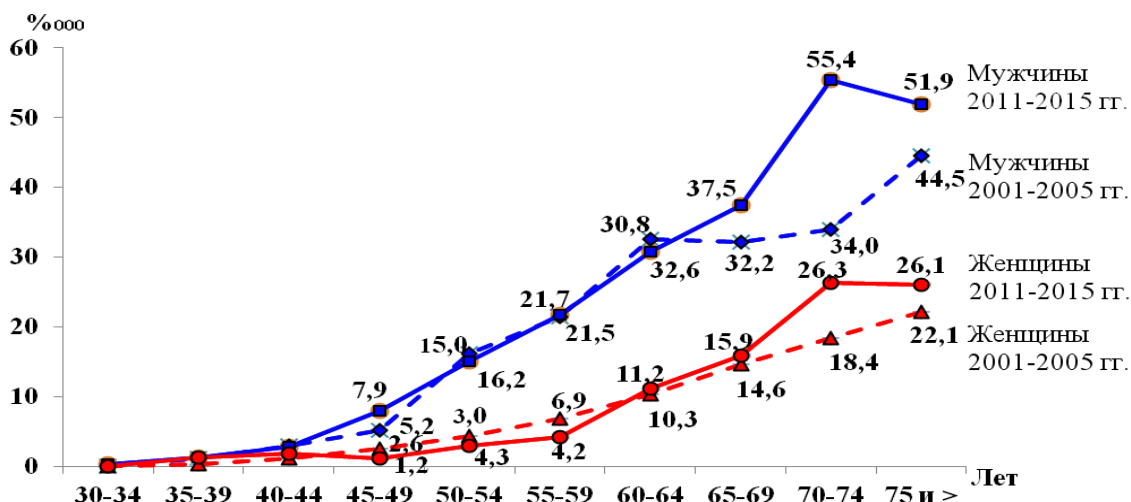


Рисунок 14 – Повозрастная смертность от рака почки населения Приморского края за 2001–2005 и 2011–2015 гг. (ИП на 100 тыс. населения)

Компонентный анализ выявил, что главной причиной роста (общий прирост – 35,0 %) показателей смертности у представителей обоих полов от РП явились изменения в численности и возрастном составе населения (20,0 % – у мужчин, 30,0 % – у женщин) и риска заболеть (13,3 и 13,2 % соответственно). Незначительный вклад внесла III компонента.

При сохранении существующих тенденций у мужчин смертность от РП в 2020 г. по сравнению с 2015 г. может составить $7,2 \pm 0,7$ ‰ с приростом 7,5 % ($r^2 = 0,4$), у женщин – $2,7 \pm 1,4$ ‰ с убылью -6,8 % ($r^2 = 0,02$) (рисунок 15).

Прирост смертности у мужчин составляет $r^2 = 0,4$ и убыль у женщин – $r^2 = 0,02$ ($p > 0,05$), в данном случае можно говорить о стабилизации процесса.

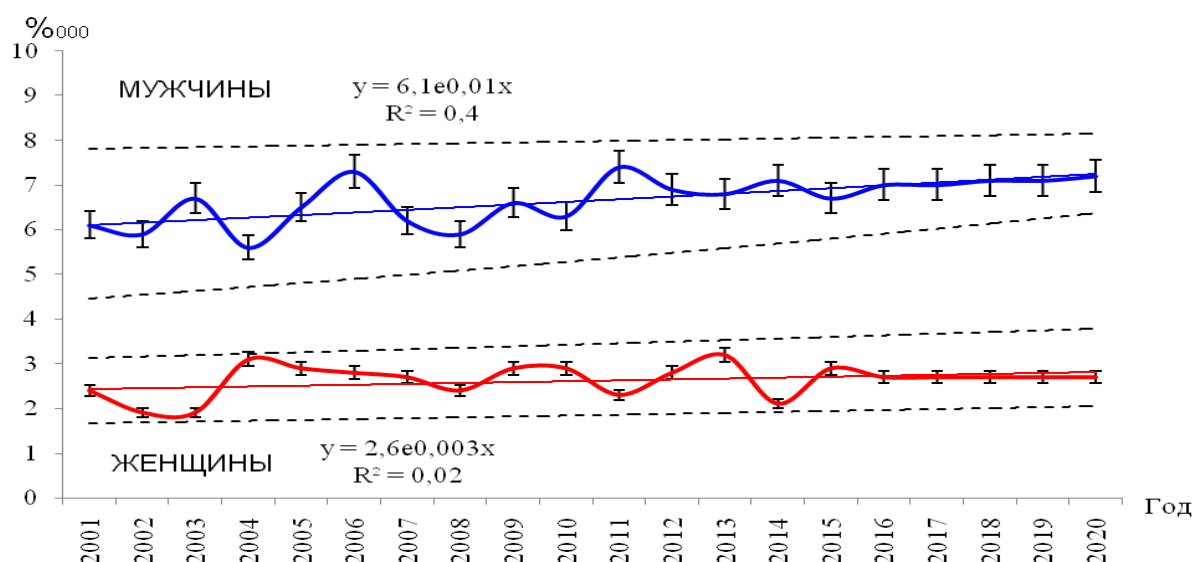


Рисунок 15 – Динамика показателей смертности от рака почки населения Приморского края за 2001–2015 гг. и прогноз показателей (СП на 100 тыс. населения)

Факторы риска рака почки в Приморском крае. Изучение факторов риска проводилось по методике «случай–контроль» с помощью анкетирования. Разработанная анкета содержала 63 вопроса, включающих паспортные данные и возрастно-половые особенности, вес, миграционную активность, образование, средний доход, вредные привычки, наследственность, особенности питания, сопутствующие заболевания, профессиональные вредности, состояние среды обитания и условия проживания. Сформированная группа «случай» включала 231 пациента с морфологически верифицированным диагнозом рака почки; средний возраст группы $58,2 \pm 1,7$ года и группа «контроля» – 354 практически здоровых добровольцев среднего возраста $57,4 \pm 2,2$ года.

В результате исследования установлены основополагающие факторы риска развития рака почки среди населения Приморского края (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы, увеличивающие риск заболевания раком почки

Фактор	Больные, %	Здоровые, %	OR ¹ (CI ² _{95%})	χ^2	p
Вид профессиональной вредности: подземный труд	4,3	0,6	8,0 (5,1–8,8)	8,1	0,0023
Метаболический синдром	3,0	0,6	5,5 (3,7–6,0)	4,1	0,0429
Рак почки у родственников: да	3,9	0,8	4,7 (3,2–5,7)	5,0	0,0153
Сопутствующие заболевания: травма почек	3,5	0,8	4,2 (2,9–5,0)	3,9	0,0296
Сопутствующие заболевания: кисты почки	3,9	1,1	3,6 (2,5–4,4)	3,8	0,0534

Продолжение таблицы 4					
Вид проф. вредности: контакт со свинцом, асбестом, красителями	19,5	6,5	3,5 (2,0–6,1)	21,7	0,0000
Курение более 10 лет: да	8,6	3,1	3,0 (1,9–4,5)	7,5	0,0061
Содержание асбеста в доме: да	24,2	10,7	2,7 (1,7–4,2)	17,9	0,0000
Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит	8,7	3,4	2,7 (1,2–6,0)	6,5	0,0107
Промышленные предприятия у дома: да	43,7	23,4	2,5 (1,8–3,7)	25,7	0,0000
Пол: мужской	78,8	63,8	2,1 (1,4–3,1)	14,1	0,0001
Расстояние до промышленного предприятия: до 2 км	13,9	7,1	2,1 (1,2–3,8)	6,6	0,0103
Профессия: водитель автотранспорта, маляр, моряк	51,9	34,7	2,0 (1,4–2,9)	16,3	0,0000
Прохождение рентгенографии > 2 раз в год: да	23,4	13,0	2,0 (1,3–3,2)	9,9	0,0016
Избыточный вес	86,6	78,5	1,8 (1,1–2,9)	5,5	0,0187
Употребление алкоголя: да	31,6	20,3	1,8 (1,2–2,7)	8,9	0,0028
Редкое употребление овощей, фруктов	48,1	35,0	1,7 (1,2–2,4)	9,3	0,0023
Курение: да	30,3	20,3	1,7 (1,1–2,5)	7,0	0,008
Возраст: старше 50 лет	80,5	72,6	1,6 (1,0–2,4)	4,4	0,0370
Житель: мигрант	41,6	31,4	1,6 (1,1–2,2)	5,9	0,0149
Образование: среднее	55,0	43,2	1,6 (0,6–4,2)	7,3	0,070
Редкое употребление рыбных продуктов: несколько раз в месяц или никогда	70,1	59,3	1,6 (1,1–2,3)	6,6	0,0102
Частое употребление анальгетиков	31,6	22,3	1,6 (1,1–2,4)	5,8	0,0161
Доход на одного члена семьи: меньше 10 тыс. рублей в месяц	28,6	20,6	1,5 (1,0–2,3)	4,5	0,0349
Артериальная гипертензия	45,5	35,6	1,5 (1,1–2,1)	5,3	0,0215
Регулярный прием гипотензивных препаратов	44,2	35,3	1,5 (1,0–2,1)	4,2	0,0395

Примечание. OR^1 – количественная оценка величины риска, отношение шансов относительного риска; $CI_{95\%}^2$ – 95%-й доверительный интервал.

К значимым факторам риска возникновения РП отнесены: профессиональная вредность: подземный труд ($OR=8,0$; $p=0,0023$), работа с физической нагрузкой, контакт с нефтепродуктами, свинцом более 5 лет; контакт с асбестом ($OR=3,5$; $p=0,0000$); мужской пол ($OR=2,1$; $p=0,0001$); отягощенная наследственность ($OR=4,7$; $p=0,0153$); возраст старше 50 лет ($OR=1,6$; $p=0,0370$); сопутствующие заболевания: метаболический синдром ($OR=5,5$; $p=0,0429$), наличие хронического пиелонефрита ($OR=2,7$; $p=0,0107$), травмы ($OR=4,2$; $p=0,0296$), кисты почки ($OR=3,6$; $p=0,0534$); употребление алкоголя ($OR=1,8$; $p=0,0028$), курение более 10 лет ($OR=3,0$; $p=0,0061$); редкое употребление рыбных продуктов ($OR=1,6$; $p=0,0102$), овощей и фруктов ($OR=1,7$; $p=0,0023$); миграционная подвижность ($OR=1,6$; $p=0,0149$), низкий социально-экономический статус населения ($OR=1,5$; $p=0,0349$).

Снижает риск развития рака почки женский пол ($p=0,0001$), возраст до 50 лет ($p=0,0370$), отсутствие избыточного веса ($p=0,0211$), высокий социально-экономический статус ($p=0,0005$), продолжительность профессиональной вредности менее 5 лет ($p=0,0193$), отсутствие промышленных предприятий вблизи места проживания ($p=0,0281$). Употребление овощей, фруктов, зелени каждый день или несколько раз в неделю и рыбных продуктов снижает риск развития рака почки ($p=0,02$). Проведенные исследования позволили выявить региональные особенности факторов риска рака почки и разработать прогностическую модель, которая легла в основу компьютерной программы «Оценка риска рака почки» (Свидетельство о государственной регистрации № 2014461463 от 30.10.2014).

Оценка эффективности разработанной прогностической модели проводилась на случайной экзаменационной выборке (рисунок 16).

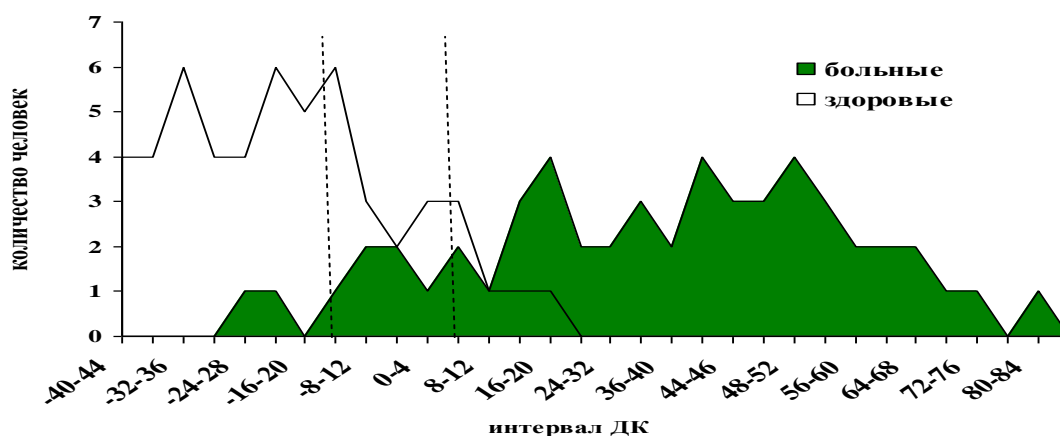


Рисунок 16 – Распределение больных раком почки и здоровых по экзаменационной выборке при оценке факторов риска рака почки [Гублер Е.В., 1978]

Определение оптимальной пороговой суммы диагностических коэффициентов для прогностической модели подбиралось с требованием высокой чувствительности и специфичности метода. Для этого было построено распределение сумм диагностических коэффициентов, состоящее из 53 больных и 53 здоровых, не вошедших в исходную выборку. По данным распределения больных и здоровых

мужчин и женщин, наиболее оптимальным суммарным порогом диагностических коэффициентов является интервал от -13 до +13 [Гублер Е.В., 1978], при котором уровень ошибок I(α) и II(β) рода составляет 5,0 %.

Показатель чувствительности и специфичности данной модели (прогностическая таблица и вышеописанный суммарный порог) составили 79,2 и 73,6 % соответственно.

Клиническая апробация компьютерной программы «Оценка риска рака почки» («ОРРП») проведена в ГБУЗ «ПКОД». Из 179 мужчин и женщин, прошедших профилактический осмотр, врач выявил заболевания раком почки у 28 человек (15,6 %). При тестировании этой когорты программа правильно отнесла 34 человека к группе повышенного риска, 112 человек – к группе отсутствия риска, 30 здоровых женщин и мужчин ложно отнесены к группе повышенного риска (гипердиагностика) и 3 человека ложно отнесены к группе отсутствия риска (гиподиагностика), с определением чувствительности 91,9 %, специфичности 78,9 %, диагностической точности 85,4 % (таблица 5).

Таблица 5 – Сопоставление диагноза врача и компьютерной тестирующей системы «ОРРП» по результатам профилактического осмотра

Результаты обследования	Диагноз врача	Результаты тестирования
Здоровые	151 (84,4%)	112 (62,6%)
Больные	28 (15,6%)	34 (18,9%)
Группа неопределенности	–	33 (18,5%)
В том числе:		
ложноположительные результаты (гипердиагностика)	–	30 (16,8%)
ложноотрицательные результаты (гиподиагностика)	–	3 (1,7%)

Компьютерная программа «ОРРП» для оценки индивидуального риска развития РП и формирования группы повышенного риска может быть применена на первом этапе популяционного скрининга. Она проста в использовании, доступна для лиц любого возраста и образования, легка в обработке данных и интерпретации, характеризуется быстрым получением ответа.

Для повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике РП в медицинские организации Приморского края внедрена компьютерная программа оценки риска рака почки. В анкетировании по программе «ОРРП» приняли участие 2 982 жителя, из них 1 950 (65,0 %) женщин, 1 032 (35,0 %) мужчин в возрасте от 29 до 75 лет. По результатам опроса у 1 879 (63,0 %) лиц не выявлено факторов риска. Группа неопределенности составила 447 (15,0 %) человек, группа высокого риска – 656 (22,0 %). Пациенты группы высокого риска и неопределенности – 1 103 (37,0 %) – направлены на ультразвуковое исследование почек и консультацию терапевта. У 21 (1,9 %) пациента выявлено подозрение на рак почки, подтвержденное при углубленном обследовании. Это были преимущественно больные с ранними стадиями, лишь один пациент с IV стадией РП. Использование на предскрининговом этапе компьютерной программы «ОРРП» позволило сузить диагностический поиск и увеличить долю активного выявления рака почки с 0,005 до 0,7 % случаев, в группе

высокого риска – до 1,9 %. Внедрение программы «ОРПП» увеличило активную выявляемость рака почки в Приморском крае в 3,2 раза.

Разработка новых подходов персонализированного лечения рака почки. Для разработки новых организационных форм персонализированного лечения рака почки проведено многоэтапное исследование, включающее стадирование, шкалирование риска осложнений и прогноза летальности. Риск осложнений оценен по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., классифицирован как низкий (4–6), умеренный (7–9) или высокий (10–12), что прогностически обуславливало уровень сложности операции. Прогноз летальности рассчитывался по индексу коморбидности Чарлсона, оценивался как низкий – до 4 баллов с 10-летней выживаемостью 53% и выше или высокий при ИК выше 4 баллов с 10-летней выживаемостью 21% и ниже, а также проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения, качества жизни, послеоперационных осложнений по Клавьен–Диндо, определение группы прогноза MSKCC/IMDC, клинической, экономической эффективности и выживаемости.

Разработка алгоритма определения тактики и объема хирургического лечения рака почки. Выбор метода лечения рака почки, объем хирургического вмешательства и его целесообразность зависели от стадии заболевания, наличия элективных или абсолютных показаний к операции, уровня риска осложнений (индекс R.E.N.A.L.) и прогноза летальности (ИК Чарлсона). При высоких индексах больному выполнялась нефрэктомия, при низких – резекция почки, для абсолютных показаний к ОСО при высоком нефрометрическом индексе резекция рассматривалась при низком ИК.

В Приморском крае за исследуемый период прооперировано 2 414 (64,1 %) больных РП из числа впервые выявленных, из которых у 2 001 (82,9 %) выполнена нефрэктомия, у 413 (17,1 %) – органосохраняющие операции. Улучшение ранней диагностики, повышение доли активного выявления ранних стадий актуализировали востребованность адекватного лечения локализованного рака почки и поиск критериев объективизации выбора объема лечения для широкого внедрения органосохраняющих операций. Для разработки научно обоснованных организационных форм решения этих вопросов проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения 251 больного локализованным (T1-2N0M0) раком почки. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые клинические подгруппы. Первую подгруппу составили 124 больных, которым выполнены органосохраняющие операции (ОСО – резекции почки), вторую подгруппу – 127 больных, подвергнутых нефрэктомии. Возраст пациентов обеих подгрупп был сопоставим, варьировал от 22 до 87 лет (медиана – 56±10,4 года; в первой подгруппе – 55±10,9 года, во второй подгруппе – 57±9,6 года) ($p < 0,05$). В исследуемой группе 81,7 % составили пациенты с I-й стадией (T1N0M0) заболевания и равное количество в обеих подгруппах – 117 и 118 пациентов соответственно (таблица 6). Вторая стадия (T2N0M0) заболевания в исследуемой группе составила 18,3 %, чаще встречалась в подгруппе нефрэктомий. Основными ОСО были клиновидная (43,6 %) и фронтальная (21,8 %) резекции. Медиана времени ишемии составила 15,0±3,4 минуты, окончательный гемостаз осуществлялся в зависимости от технических возможностей и предпочтений хирурга. Нефрэктомии чаще (45,7%) выполнялись при локализации опухоли в среднем сегменте ($p=0,001$) и имели более высокий нефрометрический индекс R.E.N.A.L.

В подгруппе нефрэктомий средний нефрометрический индекс R.E.N.A.L. и индекс коморбидности Чарлсона составили $10,6 \pm 1,3$ и $5,1 \pm 1,2$ баллов, были значимо выше, чем в подгруппе резекций ($7,1 \pm 1,6$ и $2,8 \pm 0,9$ баллов соответственно) ($p < 0,05$). Продолжительность операции при резекции почки была значимо больше, чем при нефрэктомии, и составила 87,5 и 65,0 минуты соответственно, что обусловлено особенностями операции (реконструкция чашечно-лоханочной системы, гемостаз).

Таблица 6 – Характеристика основных клинических параметров операций

Показатель	Подгруппа 1: резекция почки ($n_1=124$)	Подгруппа 2: нефрэктомия ($n_2=127$)	p
Продолжительность операции: медиана $\pm \delta$, минуты	$87,5 \pm 30,5$	$65,0 \pm 21,3$	$>0,001$
Время ишемии почки: медиана $\pm \delta$, минуты	$15,0 \pm 3,4$	–	–
Объем кровопотери: медиана $\pm \delta$, мл	$300 \pm 145,2$	$300 \pm 146,6$	$<0,05$
Объем перелитой эритромаcсы: медиана $\pm \delta$, мл	$750,0 \pm 297,5$	$1000,0 \pm 409,4$	0,421
Длительность госпитализации: медиана $\pm \delta$, дни	$16,0 \pm 4,6$	$16,0 \pm 3,8$	0,512
Нефрометрический индекс R.E.N.A.L., баллы	$7,1 \pm 1,6$	$10,6 \pm 1,3$	$>0,05$
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	$2,8 \pm 0,9$	$5,1 \pm 1,2$	

Наиболее часто встречался (в 56,9 %) светлоклеточный рак почки, в 27,5 % – сочетание светлоклеточного с другими формами рака, в 10,8 % – папиллярный рак, в 3,6 % – хромофобный рак и в 1,2 % случаев – рак собирательных трубочек Беллини. Послеоперационные осложнения по классификации Clavien–Dindo (таблица 7) в

Таблица 7 – Характеристика послеоперационных осложнений
(классификация Clavien–Dindo)

Степень тяжести осложнений	Всего ($n=251$)		Подгруппа 1: резекция почки ($n_1=124$)		Подгруппа 2: нефрэктомия ($n_2=127$)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	9	3,6	7	5,6	2	1,6	0,088
II	5	2,0	3	2,4	2	1,6	0,650
III а	3	1,1	3	2,4	0	0	0,079
III б	1	0,4	0	0	1	0,7	0,351
V	1	0,4	0	0	1	0,7	0,351
Всего осложнений	19	7,6	13	10,4	6	4,7	$>0,05$

целом зарегистрированы в 7,6 % (19 пациентов) случаев. В подгруппе резекций почки осложнения I–IIIа степени тяжести составили 10,4 %, из них большую часть представляли осложнения I-й степени (обострения пиелонефрита), на втором месте – мочевые свищи, которые купированы консервативно. В подгруппе нефрэктомий осложнения регистрировались реже, но в 1,4 % были более тяжелыми.

Сравнительный анализ качества жизни 35 больных с использованием опросника EORTC-QLQC30 при выполнении различного объема операции показал сопоставимое качество жизни, а проведение ОСО сохраняет более высокий общий статус здоровья с лучшими показателями физической и эмоциональной функций (рисунок 17, 18).

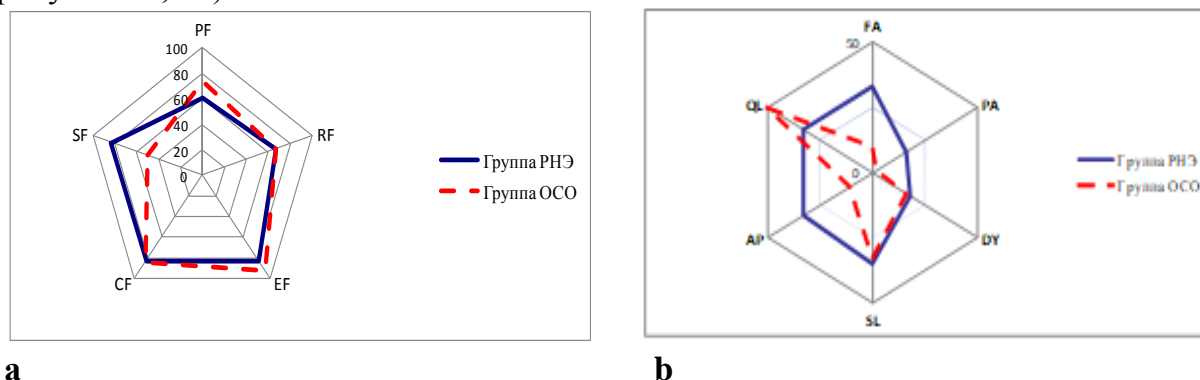


Рисунок 17 – Исходные (дооперационные) показатели качества жизни (медиана) у пациентов с раком почки: **а**– функциональные шкалы; **б**– симптоматические шкалы

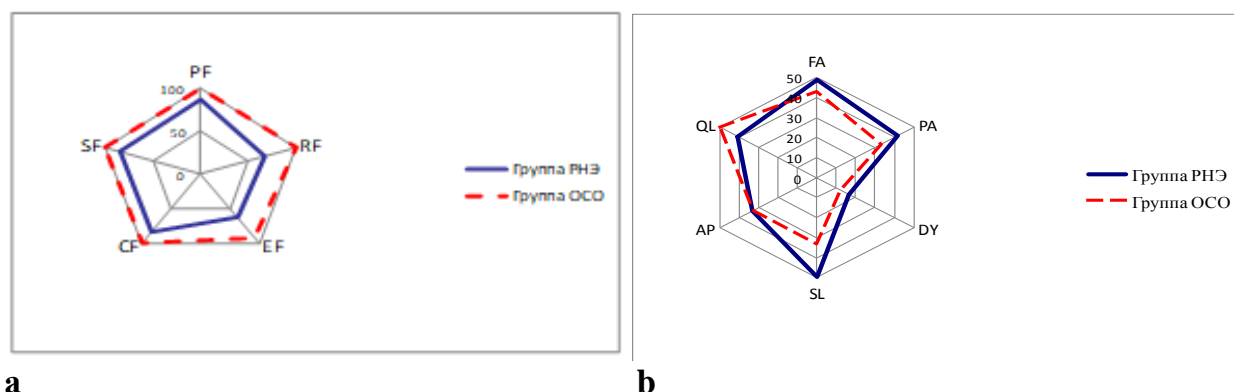


Рисунок 18 – Показатели качества жизни пациентов с раком почки после хирургического лечения: **а**– функциональные шкалы; **б**– симптоматические шкалы.

Функциональные шкалы: PF– физическая функция; RF– ролевая функция; EF– эмоциональная функция; CF– когнитивная функция; SF– социальная функция. Симптоматические шкалы: FA–усталость; PA– боль; DY– одышка; SL– нарушение сна; AP– снижение аппетита; QL– общий статус здоровья

Медиана наблюдения за пациентами составила 50,0 месяца. В срок до 1,5 года после резекции выявлены 2 рецидива (1,6 %) рака почки с последующей нефрэктомией и безрецидивным течением. В настоящее время живы 91,2 % пациентов, из них 88,5 % с полной клинической ремиссией, 2,8 % – с признаками прогрессирования заболевания. Умерло в отдаленном периоде 8,8 % (22) пациентов, от прогрессирования рака почки – 7,2 %, от других причин – 1,6 %.

Общая годовичная выживаемость для всей группы составила 97,8 %, трехгодичная – 89,9 % и пятилетняя – 84,3 %. Показатели выживаемости в подгруппе «резекции почки» имели тенденцию к увеличению общей пятилетней выживаемости по сравнению с подгруппой «нефрэктомии» (89,1 и 72,0 % соответственно), $p > 0,05$ (рисунок 19).

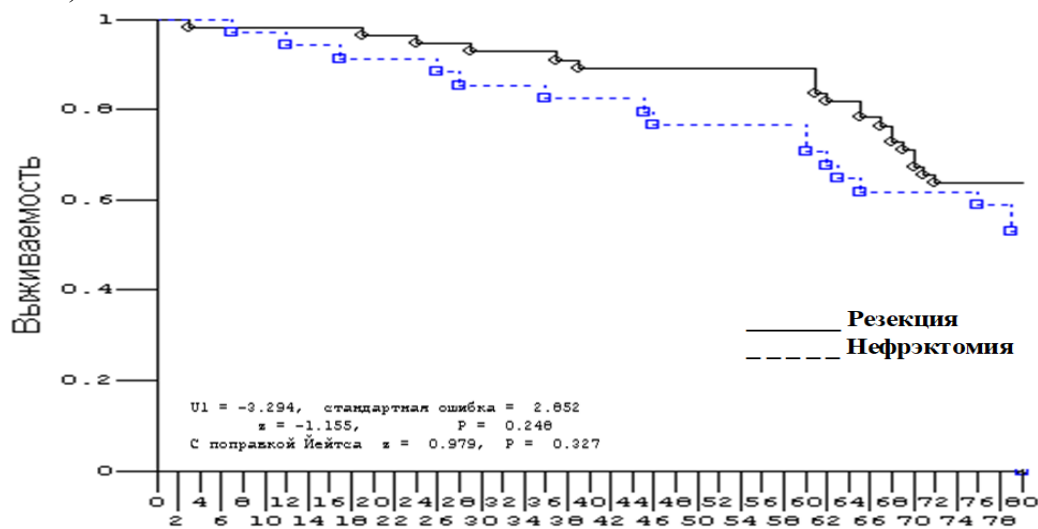


Рисунок 19 – Кривые общей пятилетней выживаемости больных после резекции почки (подгруппа 1) и нефрэктомии (подгруппа 2)

На основании анализа полученных результатов нами разработан аргументированный алгоритм определения тактики и объема операции. Алгоритм включает несколько ступеней для принятия решения об объеме оперативного вмешательства: стадирование, оценку риска осложнений и прогноза сложности резекции почки (индекс R.E.N.A.L.: низкий, умеренный, высокий), наличие показаний к резекции (элективные, абсолютные), прогноз летальности (ИК Чарлсона: низкий и высокий) с последующим определением объема операции (рисунок 20).

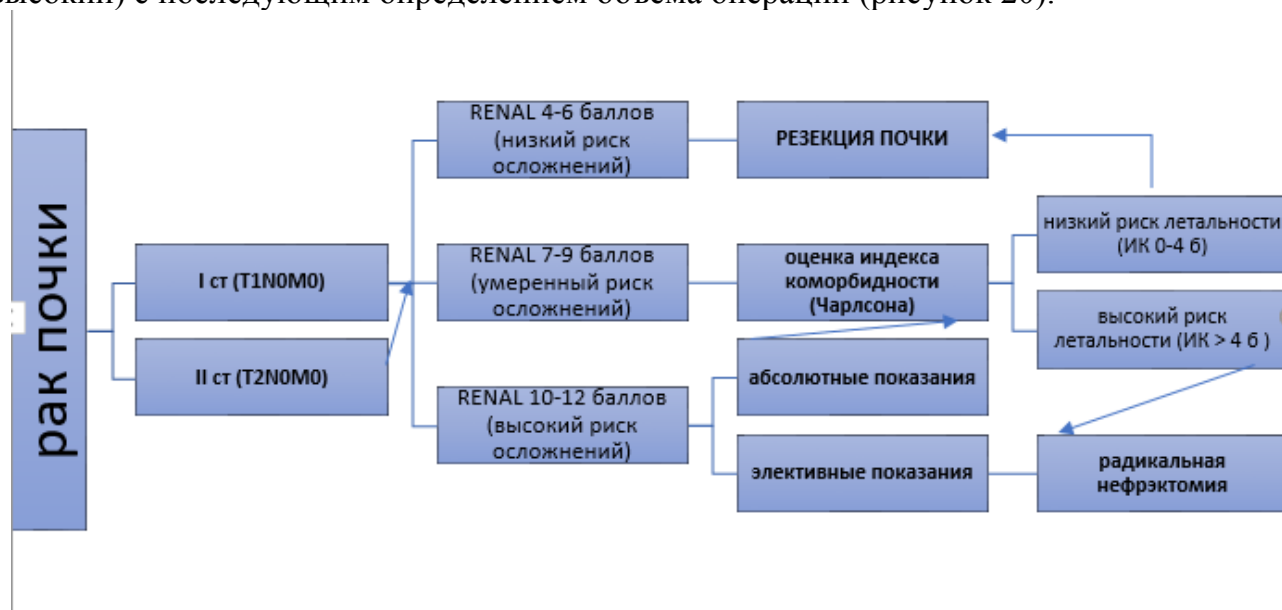


Рисунок 20 – Алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения локализованного рака почки.

Примечание: ИК – индекс коморбидности Чарлсона

Разработанный алгоритм послужил объективным инструментом для оценки риска осложнений, прогноза сложности и целесообразности органосохраняющей операции, который в комплексе с улучшением диагностики и рациональной маршрутизации способствовал в динамике увеличению доли хирургического лечения РП в крае с 63,0 до 68,0%, резекций почки с 15,3 до 23,4%, в специализированном центре до 36,8 % и улучшению результатов лечения.

Разработка новой организационной формы персонализированного лечения метастатического рака почки. С целью разработки организационных подходов персонализированного лечения, контроля качества, эффективности лекарственной терапии, планирования расходов, объемов лечения и повышения доступности сформирован территориальный электронный регистр (Свидетельство о государственной регистрации «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» № 2018620551) пациентов с метастатическим раком почки, в который внесены сведения о 446 пациентах. Для обоснования критериев регистра-мониторинга проведено изучение форм учета, клиническая и экономическая эффективность таргетной терапии у 88 пациентов с метастатическим раком почки. У большинства пациентов (40,9 %) заболевание диагностировано в IV (T4N0M1, T1-3N0-1M1) стадии, преимущественно с метастазами в кости, легкие, лимфатические узлы и печень, остальные включались в исследование после регистрации прогрессии заболевания. Средний возраст пациентов составил 55,5±9,6 года, среди них мужчин 71,6 %, женщин – 28,4 %. Наиболее часто встречался светлоклеточный РП (87,5 %).

При планировании лекарственной терапии и выборе таргетного препарата учитывались факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC/IMDC. Благоприятный прогноз определен для 42,0 %, промежуточный – для 52,3 %, неблагоприятный – для 5,7 % пациентов. 63,6 % пациентов, преимущественно с благоприятным и промежуточным прогнозом, назначалась терапия интерферонами альфа-2а. Препаратами выбора для таргетной терапии были ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб и ингибиторы сигнального пути mTOR эверолимус. В 1-й линии лечения у 88 пациентов использовано 5 вариантов таргетной терапии: сунитиниб – у 55,7 %, сорафениб – у 26,1 %, бевацизумаб – у 14,8 %, эверолимус – у 2,3 %, пазопаниб – у 1,1 %. При оценке эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST 1.1 в 1-й линии таргетной терапии стабилизация и частичный объективный ответ получены у 31,8 % (28) пациентов, которые продолжили 1-ю линию лечения. Прогрессирование на фоне лечения зарегистрировано у 68,2 %, из которых 29,6 % (26) пациентов переведены на 2-ю линию лечения, 38,6 % (34) случаев имели летальный исход. Во 2-й линии терапии стабилизация и частичная регрессия получены в 26,9 % (7) случаев, прогрессирование с переходом на 3-ю линию потребовалось у 26,9 % (7) пациентов, прогрессирование с летальным исходом наблюдалось у 46,2 % (12) пациентов. Токсичность 3–4-й степени регистрировалась при лечении ИТК. Степень токсичности «2» была сопоставима при лечении сунитинибом (26,5 %), сорафенибом (34,8 %) и бевацизумабом (30,8 %).

Мониторинг пациентов и оценка результатов персонализированного подхода позволили достичь 20 месяцев БПВ при одной и нескольких линиях терапии и общей

выживаемости 30 месяцев после одной линии таргетной терапии и 42 месяцев при нескольких линиях лечения ($p=0,001$)(рисунок 21).

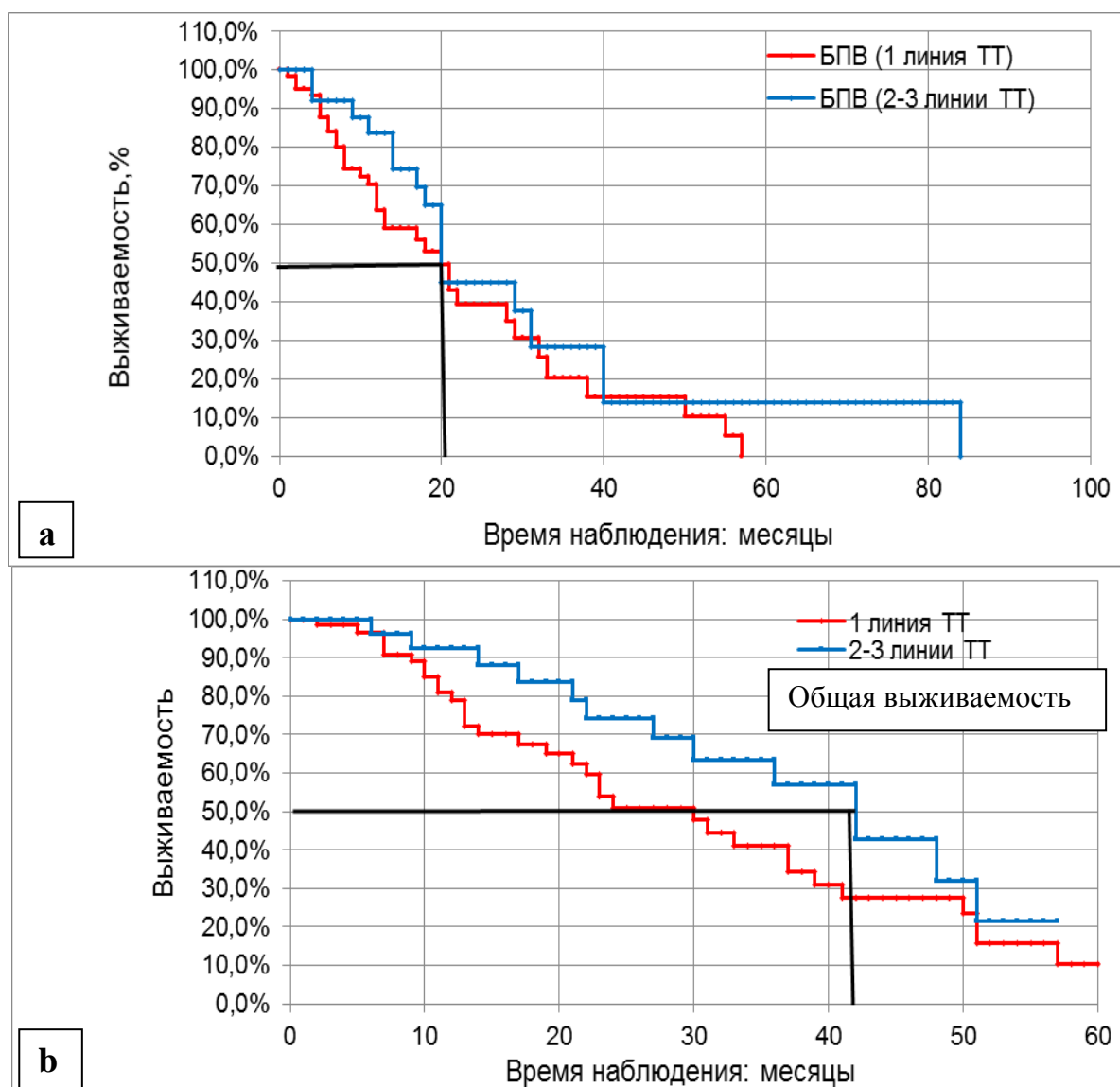


Рисунок 21 – Оценка беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с метастатическим ПКР.

Примечание: а – БПВ – беспрогрессивная выживаемость; критерий Гехана $z=3,90$; поправка Йейтса $z=3,89$; б – общая выживаемость пациентов с метастатическим ПКР; критерий Гехана $z=4,79$; поправка Йейтса $z=4,78$; $p=0,001$; ТТ – таргетная терапия

Для оценки экономической эффективности таргетной терапии при метастатическом раке почки проведено сравнение стоимости и эффективности двух альтернативных схем лечения и оценки эффективности затрат, которое показало удельную стоимость года жизни пациента на основе марковского моделирования.

Анализируя текущую клиническую практику лечения больных раком почки, отмечено, что 43,0 % пациентов получали терапию сорафенибом в 1-й линии. Дополнительные расходы при переводе больных на рекомендованные и клинически эффективные схемы (сунитиниб – акситиниб) показали экономическую оправданность

и эффективность. Использование эффективных схем повысит выживаемость и увеличит суммарные расходы на дополнительный год жизни пациента не более чем на 10,0 %.

Организация и ведение регистра, мониторинг пациентов с метастатическим раком почки улучшили планирование, контроль над качеством лечения, способствовали увеличению доступности таргетной терапии до 19,7 %, что в конечном итоге позволило увеличить выживаемость этих больных с 30 до 42 месяцев.

Оптимизация онкологической помощи населению Приморского края. На конец отчетного 2015 г. в крае состояло на диспансерном учете 38 746 онкологических больных, из них у 1 900 (4,9 %) пациентов диагностирован рак почки. Показатель распространенности рака почки (оба пола) в Приморском крае составил 98,1 ⁰/₀₀₀₀ (РФ – 102,7 ⁰/₀₀₀₀), что выше на 34,9 ⁰/₀₀₀₀ уровня 2011 г. (63,2 ⁰/₀₀₀₀).

О качестве медицинской помощи позволяет судить удельный вес рака почки с морфологически подтвержденным диагнозом, который в среднем по краю составлял 65,0 %, что значительно ниже, чем по России (77,9 %). Показатель запущенности рака почки был выше в 1,2 раза (25,0 %), чем в среднем по РФ (21,0 %), что свидетельствует о неудовлетворительном состоянии первичной диагностики рака почки.

Анализ состояния специализированной помощи больным злокачественными новообразованиями почки на территории Приморского края за 2011–2015 гг. указывает на наличие положительных тенденций в ее организации. Так, за время наблюдения отмечен рост показателя распространенности ЗНО почки на 55,2 % (РФ – на 30,0 %); увеличилась в 1,2 раза доля пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом; в 1,1 раза – доля больных с I–II стадиями РП, что привело к снижению в 1,3 раза доли больных с III и в 1,2 раза с IV стадиями РП; увеличилась в 1,3 раза активная выявляемость ЗНО почки; в 1,6 раза – доля больных, состоящих на учете 5 лет и более; в 1,9 раза – индекс накопления контингентов и снизилась в 1,5 раза летальность наблюдаемого контингента. Но следует отметить, что ряд показателей, характеризующих состояние онкологической помощи больным РП, оставались хуже, чем в целом по сравнению с РФ: ниже в 1,2 раза доля пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом; в 2,8 раза – активная выявляемость и выше в 1,1 раза запущенность (IV стадия); в 1,4 раза – летальность наблюдаемого контингента.

Внедрение программы «ОРРП» за 3 года улучшило показатели онкологической помощи, использование на предскрининговом этапе в определенных половозрастных группах населения компьютерной программы «ОРРП» позволило сузить диагностический поиск и увеличить долю активного выявления рака с 0,005 до 0,7 % случаев, в группе риска – до 1,9 %. В 2015–2017 гг. активная выявляемость стала выше в 3,2 раза и достигла уровня РФ (таблица 8). Остальные показатели улучшились и стали сопоставимы с данными по РФ. Снижение удельного веса больных с III стадией заболевания обусловлено увеличением больных с I–II стадиями заболевания.

Кроме того, учитывая неблагоприятную ситуацию в Приморском крае по раку почки, для оптимизации онкологической службы применительно к территории усовершенствована *трехуровневая* организация медицинской помощи населению края и разработан алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением и впервые выявленным злокачественным новообразованием почки (рисунок 22).

Таблица 8 – Влияние программы «ОРРП» на показатели онкологической помощи населению Приморского края при раке почки

Показатель	Приморский край			РФ			РФ 2015– 2017 / ПК 2015– 2017 гг.
	2011– 2014 гг.	2015– 2017 гг.	2015– 2017/ 2011– 2014 гг.	2011– 2014 гг.	2015– 2017 гг.	2015– 2017/ 2011– 2014 гг.	
Распространенность, ⁰ /0000	77,0	104,8	1,4	87,6	108,6	1,2	1,0
Диагноз подтвержден морфологически, %	64,7	70,4	1,1	76,3	83,4	1,1	1,2 ↓
Активная выявляемость, %	6,2	20,2	3,2	11,9	20,8	1,7	1,0
I стадия, %	32,4	41,7	1,3	35,4	44,5	1,3	1,1 ↓
II стадия, %	23,4	20,8	1,1	20,7	17,2	1,2	1,2 ↑
III стадия, %	15,9	10,6	1,5	20,0	16,7	1,2	1,6 ↓
Запущенность (IV стадия), %	25,6	23,1	1,1	21,3	19,6	1,1	1,2 ↑
Одногодичная летальность, %	20,4	17,6	1,2	18,0	15,7	1,1	1,1 ↑
Состоит на учете 5 лет и более, %	39,5	52,8	1,3	51,7	56,1	1,1	1,1 ↓
Индекс накопления	5,5	7,7	1,4	6,7	7,6	1,1	1,0
Летальность контингента, %	7,6	5,8	1,3	5,5	4,4	1,3	1,3 ↑

Примечание: ↑ – рост показателей; ↓ – снижение показателей.

Первый уровень оказания медицинской помощи представлен медицинскими организациями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь.

Второй уровень обеспечивают созданные 11 специализированных межрайонных медицинских центров, имеющих в своем составе первичные онкологические кабинеты/отделения и кабинеты врачей-урологов. Основной целью межрайонных медицинских центров является оказание первичной специализированной медицинской помощи, углубленное обследование пациентов с подозрением или установленным диагнозом рака почки, проведение противоопухолевой лекарственной терапии по рекомендации онкологического диспансера, оказание организационно-методической помощи врачам первичного медико-санитарного звена и направление пациентов для оказания специализированной медицинской помощи в учреждения третьего уровня.

Третий уровень оказания медицинской помощи населению края по профилям «онкология» и «урология» обеспечивают государственные медицинские организации: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморский краевой онкологический диспансер» (ГБУЗ «ПКОД»), Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 2» (КГАУЗ «ВКБ № 2») и Медицинский центр Дальневосточного федерального университета (МЦ «ДВФУ») – это специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь больным раком почки. С целью оптимизации ресурсов

здравоохранения края проведена *реструктуризация имеющегося коечного фонда* в соответствии с потребностью населения в медицинской помощи. В медицинских организациях третьего уровня развернуто 350 круглосуточных онкологических коек.

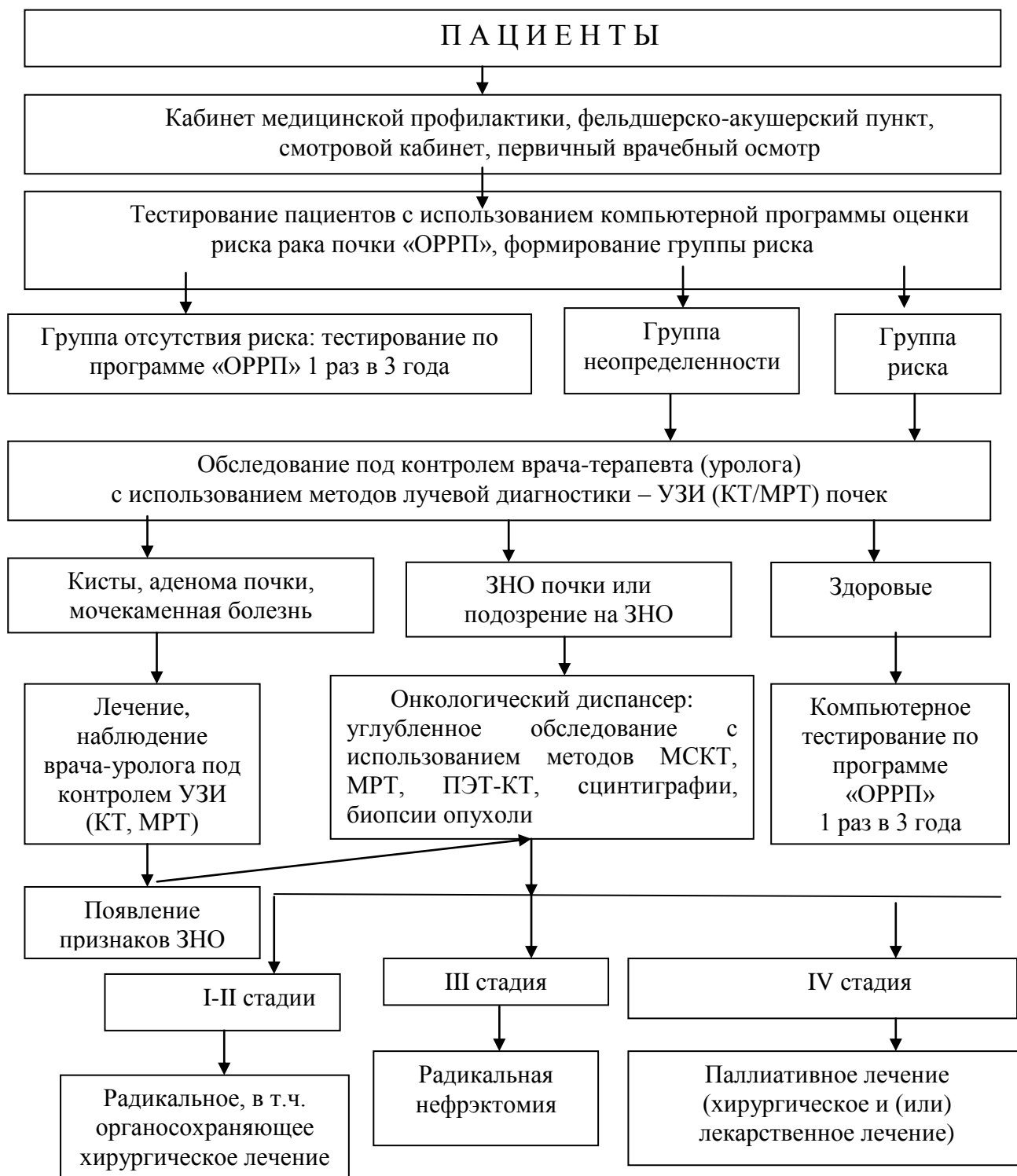


Рисунок 22– Алгоритм маршрутизации пациентов («дорожная карта») с подозрением и впервые выявленным раком почки

С 2014 г. компьютерная программа внедрена в медицинских организациях Приморского края при диспансерном обследовании определенных групп населения. Компьютерная программа «ОРРП» включена в раздел профилактики и ранней диагностики региональной «Программы мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи при раке почки в Приморском крае на период 2017–2020 гг.», которая интегрирована в государственную программу «Онкология», «План мероприятий по снижению смертности от онкологических заболеваний населения Приморского края» и региональный проект на 2018–2024 гг. «Развитие здравоохранения Приморского края».

Заключение. Современные тенденции распространения рака почки на территории Сибири и Дальнего Востока в целом соответствуют общемировым и российским закономерностям, однако выявлен и ряд отличий, которые обусловлены региональными демографическими и географическими особенностями, социально-гигиенической, антропогенной нагрузками среды обитания. На модели Приморского края разработаны, внедрены и клинически апробированы новые организационные подходы к ранней диагностике РП, персонализированному лечению как при хирургическом лечении локализованного рака почки, так и при лекарственной терапии запущенных стадий, проведена оптимизация онкологической службы, усовершенствована *трехуровневая* организация медицинской помощи населению края и разработан алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением и впервые выявленным злокачественным новообразованием почки, проведена реструктуризация коечного фонда, что позволило улучшить показатели распространенности ЗНО почки, активной выявляемости, ранней диагностики и индекса накопления контингента, снизить летальность наблюдаемого контингента, увеличить количество хирургического лечения, в т.ч. органосохраняющих операций, и доступность таргетной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Рак почки в структуре онкологической заболеваемости региона Сибири и Дальнего Востока среди мужского населения занимает 8-е место (4,5 %), женского – 12-е (3,3 %). Заболеваемость мужчин составила $13,0 \pm 0,2$ ‰, женщин – $7,2 \pm 0,1$ ‰, что соответствует данным по РФ ($p > 0,05$). Мужчины болеют в 1,8 раза чаще, чем женщины. С возрастом заболеваемость РП растет, ее пик отмечен в возрастной группе 65–69 лет. Средний возраст больных мужчин $60,2 \pm 0,2$ года, женщин – $62,5 \pm 0,3$ года, что моложе, чем по РФ, на 0,7 и 1,1 года соответственно. К территориям повышенного риска относятся Иркутская, Омская, Магаданская, Сахалинская области и Камчатский край, пониженного – Республика Тыва ($p < 0,05$).

2. В регионе СДВ в динамике (2001–2015 гг.) выявлен устойчивый рост заболеваемости раком почки: у мужчин – от 10,9 до 15,0 ‰, у женщин – от 5,8 до 8,6 ‰ при темпе прироста 37,0 % у мужчин и 47,4 % у женщин за счет риска заболеть. К 2020 г. прогнозируется рост заболеваемости в целом по региону у мужчин до $17,5 \pm 0,2$ ‰, у женщин – до $10,4 \pm 0,2$ ‰. В Приморском крае по сравнению с регионом СДВ отмечено снижение стандартизованных показателей заболеваемости РП, темпа прироста у женщин и прогноза заболеваемости до 2020 г.

3. В Приморском крае среди городского населения удельный вес рака почки составил 5,7 %, сельского – 1,8 % ($p < 0,05$). СП заболеваемости городского населения ($13,5 \pm 0,6$ ‰) в среднем в 1,2 раза выше, чем сельского ($11,2 \pm 0,5$ ‰). Темп прироста заболеваемости сельского населения в 1,6 раза выше, чем городского. К территориям пониженного риска относятся северные районы края ($9,8 \pm 1,2$ ‰), повышенного – южные ($13,3 \pm 0,8$ ‰) ($p \leq 0,05$), где высокая плотность населения, муссонный климат, критическая и напряженная экологическая ситуация. По прогнозу к 2020 г. заболеваемость РП городского населения увеличится в 1,2 раза и может составить $18,0 \pm 0,6$ ‰, сельского – в 1,4 раза ($16,8 \pm 0,6$ ‰).

4. У мужчин выявлена высокая заболеваемость РП в критической и напряженной зонах экологической ситуации и биоклиматической зоне побережья края по сравнению с другими ($p < 0,05$), зафиксирован высокий относительный риск в критической экологической зоне ($OR=1,2$; $\chi^2=28,0$) и в биоклиматической зоне побережья ($OR=1,2$; $\chi^2=17,1$). Среди женского населения статистически значимые различия отмечены между критической и напряженной экологическими зонами. Заболеваемость мужского населения во всех зонах статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем женского.

5. В структуре смертности населения края рак почки у мужчин занимал в среднем 10-е место (3,4 %), у женщин – 11-е (2,7 %). Смертность у мужчин ($6,5 \pm 0,1$ ‰) в 1,1 раза, у женщин ($2,6 \pm 0,1$ ‰) в 1,2 раза выше, чем по РФ. Мужчины умирали в 2,5 раза чаще, чем женщины. Наиболее высокая смертность и у мужчин, и у женщин отмечена в возрастной группе 70–74 года за счет изменения численности и возрастно-полового состава населения (25,0 %), что связано с его старением. Кумулятивный риск смертности за 75-летний период жизни в третьей 5-летке у мужчин составил 1,1 %, у женщин – 0,5 %. Средний возраст умерших мужчин ($62,7 \pm 0,7$ года) на 4,8 года моложе, чем женщин ($67,5 \pm 0,8$ года) ($p < 0,05$).

6. В динамике отмечен рост смертности, прирост смертности мужского населения составил 9,8 %, женского – 20,8 %, который связан в основном с изменением численности и возрастного состава населения. Прогнозируемый уровень смертности в целом к 2020 г. может составить у мужчин $7,2 \pm 0,7$ ‰, у женщин – $2,7 \pm 1,4$ ‰ – стабилизация процесса.

7. При оценке индивидуального риска развития рака почки, наряду с общеизвестными, выявлены региональные факторы: возраст старше 50 лет ($OR=1,6$; $p < 0,03$), профессиональные вредности: контакт с нефтепродуктами, свинцом, асбестом ($OR=2,0-8,0$; $p < 0,0000$), подземный труд ($OR=8,0$; $p < 0,002$); особенности питания ($OR=1,7$; $p < 0,01$); метаболический синдром ($OR=5,5$; $p < 0,01$); проживание в зонах прибрежной и критической экологической ситуации, а также в южных районах края ($OR=1,2$; $p < 0,001$) и др., которые вошли в прогностическую модель, включенную в компьютерную программу «Оценка риска рака почки».

8. Клиническая апробация и проспективная валидация компьютерной программы «Оценка риска рака почки» на территории Приморского края с участием 2 982 тестируемых показали, что программа ранжирует по степени риска лиц и повышает выявляемость рака почки с 0,005 до 0,7 %, в группах повышенного риска – до 1,9 %. Чувствительность компьютерной программы – 91,9 %, специфичность – 78,9 %, диагностическая точность – 85,4 %.

9. Разработанный алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения рака почки, включающий стадию, риск осложнений, прогноз летальности, способствует увеличению органосохраняющих операций с 15,3% до 36,8 % при сохранении высокого качества жизни.

10. Использование оригинального электронного регистра больных с метастатическим раком почки, обеспечивающего учет, планирование, контроль за качеством лечения и мониторинг пациентов с метастатическим раком почки, позволило увеличить показатели общей выживаемости с 30 до 42 месяцев ($p < 0,05$) и доступность таргетной терапии с 5,1 до 19,7 %.

11. Разработанные организационные мероприятия положены в основу «Программы по профилактике, ранней диагностике и совершенствованию онкологической помощи при раке почки», позволившей улучшить неудовлетворительное состояние онкологической помощи в Приморском крае – возросли показатели активной выявляемости до 20,2 %, распространенности рака почки – на 36,1 %, доли пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом и больных I–II стадиями – в 1,1 раза, состоящих на учете 5 лет и более – в 1,3 раза; индекса накопления контингентов – в 1,4 раза и снизилась в 1,3 раза летальность наблюдаемого контингента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимизация трехуровневой системы оказания медицинской помощи и алгоритм маршрутизации позволяют обеспечить своевременное обследование группы повышенного риска на первом и втором уровнях оказания медицинской помощи и направление их по показаниям на дообследование и лечение в специализированные учреждения третьего уровня (онкологический диспансер).

2. При формировании групп повышенного риска на первом этапе скрининга населения, проживающего в критической экологической зоне, южной прибрежной биозоне и отдаленных населенных пунктах, в возрасте 50 лет и старше целесообразно широко использовать компьютерную программу тестирования «ОРПП» (оценка риска рака почки), позволяющую повысить активное выявление и улучшить раннюю диагностику рака почки.

3. Применение разработанного алгоритма определения тактики и объема хирургического лечения, включающего стадию, риск осложнений, прогноз летальности, способствует увеличению органосохраняющих операций при локализованных формах РП с сохранением высокого уровня качества жизни.

4. Организация и ведение электронного регистра, мониторинг пациентов с метастатическим раком почки улучшают планирование, контроль над качеством лечения, увеличивают доступность таргетной терапии и ведут к увеличению выживаемости.

5. Разработанная «Программа мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи при раке почки», которая интегрирована в финансируемую программу «Онкология на период 2017–2020 гг.» и региональный проект Приморского края «Борьба с онкологическими заболеваниями» на 2018–2024 гг., в разделы по профилактике, ранней диагностике и лечению, улучшает состояние онкологической помощи населению Приморского края и рекомендована для дальнейшего использования.

Решение этих важнейших задач предполагает эффективную координацию усилий администрации Приморского онкологического диспансера, медицинских организаций первичного медико-санитарного звена, органов управления здравоохранением края, а также заинтересованность и поддержку административных органов Приморского края и страны в целом. Смещение приоритетов регионального здравоохранения на профилактику, раннее выявление, персонализированное лечение улучшает состояние онкологической помощи, позволит оптимизировать расходы на дорогостоящее лекарственное лечение запущенных форм и снизить смертность.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алексеева, Г. Н. Эндорезекция мочевого пузыря, устья и терминального отдела мочеточника с нефруретерэктомией при опухолях верхних мочевых путей [Текст]/ Г. Н. Алексеева, А. Г. Филиппов, В. В. Грехнев и др. // Материалы IX Дальневосточной онкологической конференции «Современные возможности и актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей». – Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2007. – С. 58–60.
2. Алексеева, Г. Н. Органосохраняющее лечение почечно-клеточного рака [Текст]/ Г. Н. Алексеева, А. Г. Филиппов, В. В. Грехнев и др. // Материалы III конгресса Российского общества онкоурологов – М.: Изд-во АБВ-пресс, 2008. – С. 167.
3. Алексеева, Г. Н. Новые технологии в урологии – улучшение качества помощи [Текст]/ Г. Н. Алексеева, В. В. Лупарев, А. Г. Филиппов, В. В. Грехнев и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – №4. – С. 93.
4. Алексеева, Г. Н. Актуальные вопросы ранней диагностики рака почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Материалы X Дальневосточной онкологической конференции «Современные возможности и актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных опухолей». – Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2008. – С. 93–101.
5. Алексеева, Г. Н. Заболеваемость раком почки на территории Приморского края за 1993–2007 гг. [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, Л. Ф. Писарева // Материалы VII съезда онкологов России. – М., 2009. – Т.1. – С. 7.
6. Алексеева, Г. Н. Распространение рака почки на территории Приморского края и оптимизация ранней диагностики [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Материалы 8-й Дальневост. региональной конференции урологов «Избранные вопросы урологии: диагностика и лечение». – Благовещенск, 2009. – С. 23–27.
7. Алексеева, Г. Н. Особенности распространения рака почки на территории Приморского края [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, Л. Ф. Писарева // Материалы IV конгресса Российского общества онкоурологов. – М.: Изд-во АБВ-пресс, 2009. – С. 121–122.
8. Алексеева, Г. Н. Заболеваемость раком почки на территории Приморского края и пути ее профилактики [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Тюменский медицинский журнал. – 2009. – №3–4. – С. 11.
9. Алексеева, Г. Н. Особенности хирургического лечения больных раком почки в Приморском крае [Текст]/ Г. Н. Алексеева, М. В. Волков, Л. И. Гурина // Материалы V региональной конференции молодых ученых–онкологов им. академика

РАМН Н. В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Сибирский онкологический журнал. Приложение. – 2010. – № 1. – С. 13.

10. Алексеева, Г. Н. Особенности хирургического лечения новообразований почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, А. Г. Филиппов // Материалы IX региональной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ДВГМУ «Совершенствование высокотехнологической урологической помощи от регионов до федерального центра». – Хабаровск, 2010. – С. 107–108.

11. Алексеева, Г. Н. Факторы риска возникновения и предупреждения рака почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, Л. Ф. Писарева и др. // Материалы XII Дальневосточной онкологической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения злокачественных новообразований». – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2010. – С. 101–118.

12. Алексеева, Г. Н. Оптимизация хирургического лечения рака почки [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Сборник материалов онкологической конференции «Шестьдесят лет онкологической службе Республики Тыва». – Кызыл, 2010. – С. 19–20.

13. Алексеева, Г. Н. Рак почки у населения Приморского края [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов. – М.: Изд-во АБВ-пресс, 2010. – С. 166.

14. Алексеева, Г. Н. Возрастные особенности развития злокачественных новообразований почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Материалы X региональной научно-практической конференции урологов Сибири «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний». – Барнаул: ОАО «Алтайский дом печати», 2011. – С. 222–223.

15. Алексеева, Г. Н. Опыт хирургического лечения уротелиального рака верхних мочевыводящих путей [Текст]/ Г. Н. Алексеева, А. Г. Филиппов, Л. И. Гурина и др. // Материалы VI конгресса Российского общества онкоурологов. – М.: Изд-во АБВ-пресс, 2011. – С. 254.

16. Алексеева, Г. Н. Возраст – основной фактор риска развития злокачественных новообразований почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Материалы X Дальневосточной региональной конференции урологов «Избранные вопросы урологии: диагностика и лечение». – Биробиджан, 2011. – С. 25–26.

17. Алексеева, Г. Н. Некоторые вопросы органосохраняющего лечения больных злокачественными новообразованиями почек [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, А. Г. Филиппов // Материалы X Дальневосточной региональной конференции урологов «Избранные вопросы урологии: диагностика и лечение». – Биробиджан, 2011. – С. 23–24.

18. Алексеева, Г. Н. О состоянии организации медицинской помощи населению Приморского края при онкологических заболеваниях в 2012 году [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков и др. // Материалы XV Дальневосточной онкологической конференции «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения злокачественных новообразований». – Владивосток: Изд-во Дальневост. фед. ун-та, 2013. – С. 3–26.

19. Алексеева, Г. Н. Эпидемиология рака почки в Приморском крае [Текст] / Г.Н. Алексеева, Л.Ф. Писарева, А.П. Бояркина и др. // Сибирский онкологический журнал. – №1(55). – 2013. – С. 65–70.

20. Алексеева, Г. Н. Опыт применения таргетных препаратов в лечении метастатического рака почки [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Статьи и тезисы докладов II конгресса урологов Сибири с международным участием. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – С. 6–7.

21. Алексеева, Г. Н. Эпидемиология рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока (1994-2004 гг.) [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. Ф. Писарева, А. П. Бояркина и др. // Урология. – 2013. – №3 – С. 52–57.

22. Алексеева, Г. Н. Радикальное лечение больных злокачественными новообразованиями почки [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Сборник тезисов 1-го уроандрологического конгресса. – СПб.: Типография «Графика», 2014. – С. 63–64.

23. Alekseeva, G. N. Kidney cancer morbidity rate on the territory of Primorsky region [Text]/ G. N. Alekseeva, L. I. Gurina // Сборник тезисов I российско-азиатского уроандрологического конгресса. – СПб.: Типография «Графика», 2014. – С. 67–68.

24. Алексеева, Г. Н. Органосохраняющие операции дают преимущество в общей пятилетней выживаемости больных раком почки [Текст] / Г.Н. Алексеева // Материалы IX конгресса Российского общества онкоурологов. – М.: Изд-во АБВ-пресс, 2014. – С.72–73.

25. Алексеева, Г. Н. Рак почки в Приморском крае. Факторы риска [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. Ф. Писарева, А. П. Бояркина и др. // Урология. – 2014. – №5. – С. 62–66.

26. Алексеева, Г. Н. Факторы риска рака почки в Приморском крае [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков, О. А. Ананина, А. П. Бояркина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 36–39.

27. Алексеева, Г. Н. Эффективность и безопасность органосохраняющих операций при локализованном раке почки [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, Б. В. Мазалов и др. // Онкоурология. – 2015. – №1. – С. 20–25.

28. Алексеева, Г. Н. Состояние онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Приморского края. Деятельность онкологической службы за 2013 г. и задачи на 2014–2015 гг. [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков и др. // Материалы XVI Дальневосточной онкологической конференции «Актуальные проблемы профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований». – Владивосток: Изд-во Дальневост. фед. ун-та, 2014. – С. 3–21.

29. Алексеева, Г. Н. Опыт выполнения резекций почки при раке почки [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л.С. Лобанова // Материалы XVI Дальневосточной онкологической конференции «Актуальные проблемы профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных новообразований». – Владивосток: Изд-во Дальневост. фед. ун-та, 2014. – С. 50–51.

30. Алексеева, Г. Н. Кто рискует заболеть раком почки в Приморском крае [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. С. Лобанова, А. А. Василюк // Тезисы докладов XV Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с

международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины». – Владивосток, 2015. – С. 472–473.

31. Алексеева, Г. Н. Результаты и преимущества органосохраняющего хирургического лечения больных раком почки [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина // Медицинский альманах, 2015. – № 2 (37) – С. 42–45.

32. Алексеева, Г.Н.Метаболический синдром и роль питания в возникновении рака почки в Приморском крае [Текст]/ Г.Н. Алексеева, Л.И. Гурина // Материалы X конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2015. – С. 95 – 96.

33. Алексеева, Г.Н. Организационные аспекты профилактики и ранней диагностики онкоурологической патологии на региональном уровне [Текст] / Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику, С. В. Юдин, В. Г. Морева, С. С. Юдин // Дальневосточный медицинский журнал. –2016. – №3 – С. 112–116.

34. Алексеева, Г. Н. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в Приморском крае [Текст] / Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику, В. Г. Морева, Л. И. Гурина, М. В. Волков, С. В. Юдин // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – №1. – С. 5–12.

35. Алексеева, Г. Н. Влияние резекции почки или нефрэктомии припочечноклеточном раке на отдаленные результаты в Приморском крае [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков // Евразийское научное объединение.– № 1 (23). – 2017. – С. 70–74.

36. Алексеева, Г. Н. Исследование эффективности таргетной терапии у пациентов метастатическим почечно-клеточным раком [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков, Е. В. Евтушенко // Российский онкологический журнал.– 2017. – Т.22,№3.– С. 136–141.

37. Алексеева, Г.Н. Периоперационные показатели качества жизни больных локализованным раком почки [Текст] / Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику, Л. С. Щербакова // Врачебный консилиум. – 2017. – Т.19 (№7). – С. 41–44.

38. Алексеева, Г. Н. Влияние факторов среды обитания на распространённость рака почки и мочевого пузыря в биоклиматических зонах Приморского края [Текст] / Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику, В. Г. Морева и др. // Казанский медицинский журнал. – 2017. — Т. 98, №3. — С. 423–429.

39. Алексеева, Г. Н. Изучение заболеваемости раком почки и мочевого пузыря в биоклиматических и экологических зонах Приморского края [Текст]/ Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику // Материалы конгресса РОУ. – М., 2017. – С. 199–200.

40. Алексеева, Г.Н. Опыт таргетной терапии у пациентов метастатическим почечно-клеточным раком в Приморском крае [Текст]/ Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, М. В. Волков // Материалы конгресса РОУ. – М., 2017. – С. 105.

41. Алексеева, Г. Н. Состояние онкоурологической помощи населению Приморского края [Текст]/ Г. Н. Алексеева, В. Г. Морева, С. В. Юдин // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – №3 (70). – С. 111–114.

42. Алексеева, Г. Н. Совершенствование организации медицинской помощи при раке почки [Текст] / Г. Н. Алексеева, К. В. Стегний, Л. Ф. Писарева, Л. И. Гурина, М. В. Волков // Урология. – 2017. – №6. – С. 87–90.

43. Алексеева, Г. Н. Модель организации онкологической помощи населению региона [Текст] / П. Ф. Кику, Г. Н. Алексеева, О. А. Измайлова, С. В.

Юдин, С. С. Юдин, В. Г. Морева, А. В. Сухова // **Здравоохранение Российской Федерации.** – 2017. – № 61(6). – С. 284–291.

44. Алексеева, Г. Н. Сравнительная оценка качества жизни больных раком почки после хирургического лечения [Текст] / Г. Н. Алексеева, П. Ф. Кику, С. В. Юдин, Л. С. Щербакова, В. Г. Морева // **Бюллетень физиологии и патологии дыхания.** – 2017. – №66. – С. 77–82.

45. Алексеева, Г.Н. Комплексная оценка распространения онкологических заболеваний в Приморском крае [Текст] / П.Ф. Кику, В.Г. Морева, К.В. Кондратьев, К.М. Сабирова, Г.Н. Алексеева, Л.В. Веремчук // **Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко.** – 2017. – №1. – С. 113–117.

46. Алексеева, Г. Н. Органосохраняющие операции при раке почки как способ улучшения результатов лечения. Обзор клинических случаев [Текст] / Г. Н. Алексеева, Л. И. Гурина, Л. Ф. Писарева, М. В. Волков // **Тихоокеанский медицинский журнал.** – 2018. – №1. – С. 64–66.

47. Алексеева, Г. Н. Анализ распространения онкологических заболеваний в Приморском крае [Текст] / Г. Н. Алексеева, В. Г. Морева, П. Ф. Кику, Т. В. Горборукова, К. М. Сабирова // **Дальневосточный медицинский журнал.** – 2018. – №1. – С. 44–49.

48. Алексеева, Г.Н. Оценка эффективности финансовых затрат на таргетную терапию пациентов с метастатическим почечноклеточным раком [Текст] / Л.И. Гурина, Г.Н. Алексеева, Л.Ф. Писарева, М.В. Волков, Е.В. Евтушенко // **Вопросы онкологии.** – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 657–663.

ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ, БАЗЫ ДАННЫХ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ОРРП» (Оценка риска рака почки) № 2014461463 от 30.10.2014.

2. Свидетельство о государственной регистрации «Базы данных больных злокачественными новообразованиями почки и здоровых жителей Приморского края» № 2015620186 от 02.02.2015.

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости» № 2018610182 от 09.01.2018.

4. Свидетельство о государственной регистрации «Базы данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии» № 2018620551 от 11.04.2018.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПВ	–	беспрогрессивная выживаемость
ДФО	–	Дальневосточный федеральный округ
ЗНО	–	злокачественные новообразования
ИК	–	индекс коморбидности
ИП	–	интенсивный показатель
ИТК	–	ингибиторы тирозинкиназы
мПКР	–	метастатический почечно-клеточный рак
ОВ	–	общая выживаемость
ОРРП	–	оценка риска рака почки
ОСО	–	органосохраняющие операции
ПК	–	Приморский край
РП	–	рак почки
СП	–	стандартизованный показатель
СДВ	–	Сибирь и Дальний Восток
СФО	–	Сибирский федеральный округ
ЧЛС	–	чашечно-лоханочная система почки
EORTC-QLQC30	–	Шкала оценки качества жизни European Organisation for Research and Treatment of Cancer
OR	–	относительный риск
R.E.N.A.L.	–	нефрометрическая шкала (радиус, экзо-/эндофитный рост, близость к собирательной системе, почечному синусу, передняя/задняя и локализация относительно линий полюсов)