

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ТИХООКЕАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ»

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

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Писарева Любовь Филипповна

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ

Гурина Людмила Ивановна

доктор медицинских наук

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Эпидемиология рака почки	18
1.2 Факторы риска рака почки	25
1.3 Особенности диагностики рака почки	39
1.4 Современные тенденции лечения почечно-клеточного рака	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1 Объект и материал исследования	56
2.2 Методы исследования.....	63
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПОЧКИ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА (2001–2015 гг.)	79
3.1. Рак почки в структуре онкологической заболеваемости населения региона Сибири и Дальнего Востока	79
3.2. Заболеваемость раком почки населения Сибири и Дальнего Востока.....	86
3.3. Заболеваемость раком почки населения административных территорий Сибири и Дальнего Востока.....	89
3.4 Прогностическая оценка заболеваемости раком почки населения Сибири и Дальнего Востока	96
ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО РАКУ ПОЧКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ.....	103
4.1. Физико-географические и социальные особенности Приморского края	103
4.2. Заболеваемость раком почки населения Приморского края	107
4.3. Динамика и прогноз заболеваемости раком почки населения Приморского края	117

4.4. Заболеваемость городского и сельского населения Приморского края.	120
4.5. Рак почки в зонах экологического риска.....	129
4.6. Смертность населения Приморского края от рака почки.....	150
ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПОЧКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ	162
5.1. Комплексная оценка факторов риска развития рака почки.....	163
5.2. Разработка прогностической модели по оценке индивидуального риска и компьютерной программы «Оценка риска рака почки» для формирования групп повышенного риска развития рака почки.....	170
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ	178
6.1. Изучение критериев определения объема хирургического лечения локализованного рака почки	179
6.2. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомию.....	201
6.3. Клиническое и экономическое обоснование персонализации лекарственного лечения пациентов с метастатическим раком почки	208
ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ПРИМОРСКОГО КРАЯ И ПУТИ ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ.....	232
7.1 Показатели состояния здоровья населения	232
7.2 Оптимизация оказания амбулаторной онкологической помощи населению при раке почки	244
7.3 Оптимизация оказания стационарной и стационаро-замещающей медицинской помощи населению.....	248
7.4 Мероприятия по оптимизации ранней диагностики рака почки	251
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	262

ВЫВОДЫ	275
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	278
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	280
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	323
ПРИЛОЖЕНИЯ	325
Приложение А. АНКЕТА по выявлению факторов риска рака почки.....	325
Приложение Б. Нефрометрическая шкала R.E.N.A.L	335
Приложение В. Расчет сравнения кривых общей выживаемости.....	336
Приложение Г. Классификация осложнений по Clavien-Dindo, 2009	337
Приложение Д. Оценка физического состояния пациента	338
Приложение Е. Перечень индикаторов (показателей) «Программы»	339
Приложение Ж. Индекс коморбидности Чарлсона	340
Приложение З. Прогностические модели и критерии выживаемости MSKCC и IMDC	341

ВВЕДЕНИЕ

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 [79; 281; 369]. 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 [70].

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 [70].

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 [11; 66; 217]. 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 [25; 65; 81; 106; 125; 127].

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 [174; 216; 217].

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 [27; 28; 81; 146; 2484 357]. Результаты лекарственного лечения метастатического рака почки неудовлетворительны, медиана общей выживаемости составляет 13 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 5–12 % [94; 103; 281]. Активно развивающаяся молекулярная биология и регистрация новых таргетных препаратов для лечения рака почки позволяет 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 метастатическим раком (мПКР) почки с учетом экономической эффективности [8; 97; 193; 220; 232; 263; 347].

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 ⁰/₀₀₀₀ соответственно (РФ – 402,6 и 202,5 ⁰/₀₀₀₀), 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 научно обоснованных 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** [60; 132; 210; 214; 217; 281]. По прогнозу в 2020 г. в мире ожидается увеличение числа заболевших раком почки до 400 тыс. [281]. Анализ литературных данных свидетельствует о фрагментарном изучении этой проблемы на территории Сибири и Дальнего Востока [25; 55; 57; 68; 70; 75; 125; 177].

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 [82; 183]. 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 [11; 32; 95; 248].

Проблематике изучения эффективности лекарственного лечения метастатического рака почки посвящены работы многих авторов, однако недостаточно изучена экономическая эффективность лечения. Мало информации о доступности лекарственного лечения и выживаемости онкологических больных в регионах [4; 97; 220; 193; 263]. 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 мПКР.

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 мПЖР, 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 метастатическим раком почки с учетом клинической и экономической эффективности.

4. Внедрение многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным раком почки, алгоритма маршрутизации, стационарзамещающих 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 «ОРПП» (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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака почки

До недавнего времени рак почки считался достаточно редко встречаемой формой злокачественных новообразований, однако в настоящее время отмечается глобальный рост его заболеваемости и рак почки становится одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний [72; 104; 120; 132]. Увеличение показателей заболеваемости связывают как с улучшением диагностики новообразований органа, так и с ростом истинной заболеваемости [47; 55; 125]. Этот рост в значительной степени обусловлен широким внедрением в практику современных методов диагностики, позволяющих в 25–30 % наблюдений диагностировать ранние, клинически не проявляющиеся опухоли почки [33; 75]. Несмотря на то, что рост заболеваемости и темпы прироста обусловлены улучшением диагностики, частота запущенных форм почечно-клеточного рака (ПКР) также продолжает увеличиваться, что указывает на существование истинного прироста заболеваемости [67; 140; 147].

В 2012 г. в мире, по данным Национального института рака, было выявлено всего 338,0 тыс. (214,0 тыс. мужчин, 124 тыс. женщин) (2,4 %) новых случаев заболеваемости РП и 144,0 тыс. (91 тыс. мужчин, 53,0 тыс. женщин) (1,7 %) случаев смертности от РП, в 2018 отмечен рост показателей и прогнозируется дальнейший рост 2–3% за десятилетие [281; 282].

Заболеваемость РП (оба пола) составила 4,4 случаев на 100 тыс. населения; среди мужчин 6,0 ‰ , среди женщин – 3,1 ‰ . Смертность от РП (оба пола) составила 1,8 случаев на 100 тыс. населения; среди мужчин – 2,5; среди женщин – 1,2 ‰ [238; 281; 371]. В Северной Америке: среди мужчин – 15,5 ‰ , среди женщин – 8,3; Европе: 12,3 ‰ (от 11,1 в Северной Европе до 13,4 ‰ в Западной) и 5,9 (от 4,6 в Южной Европе до

6,5 ‰ в Западной); Австралии и Новой Зеландии: 12,6 и 6,1 ‰; в Океании: 11,0 и 5,3 ‰ соответственно (рисунок 1а, б).

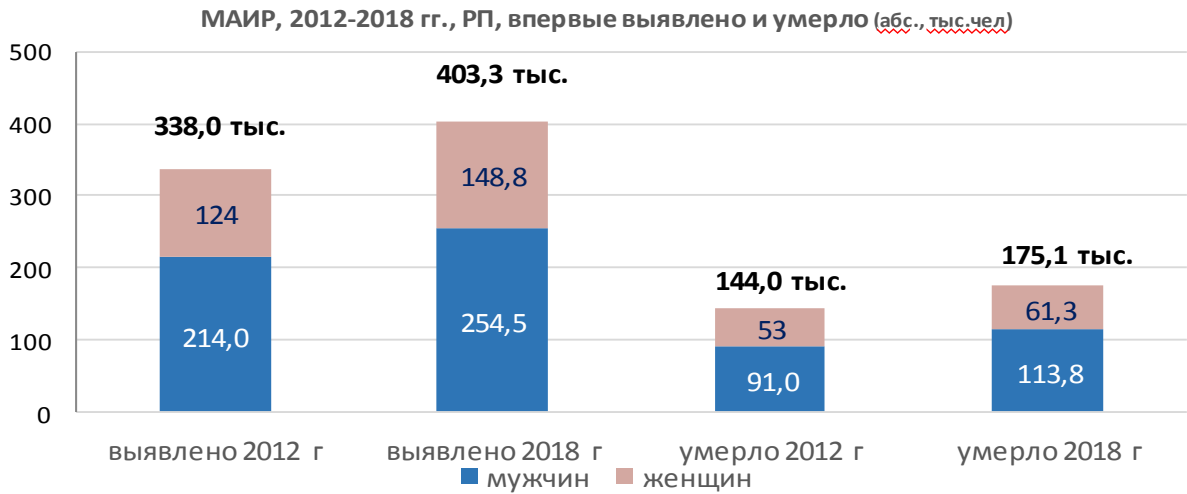


Рисунок 1а – Заболеваемость раком почки (оба пола) и смертность от данной патологии в мире [238; 281; 371]

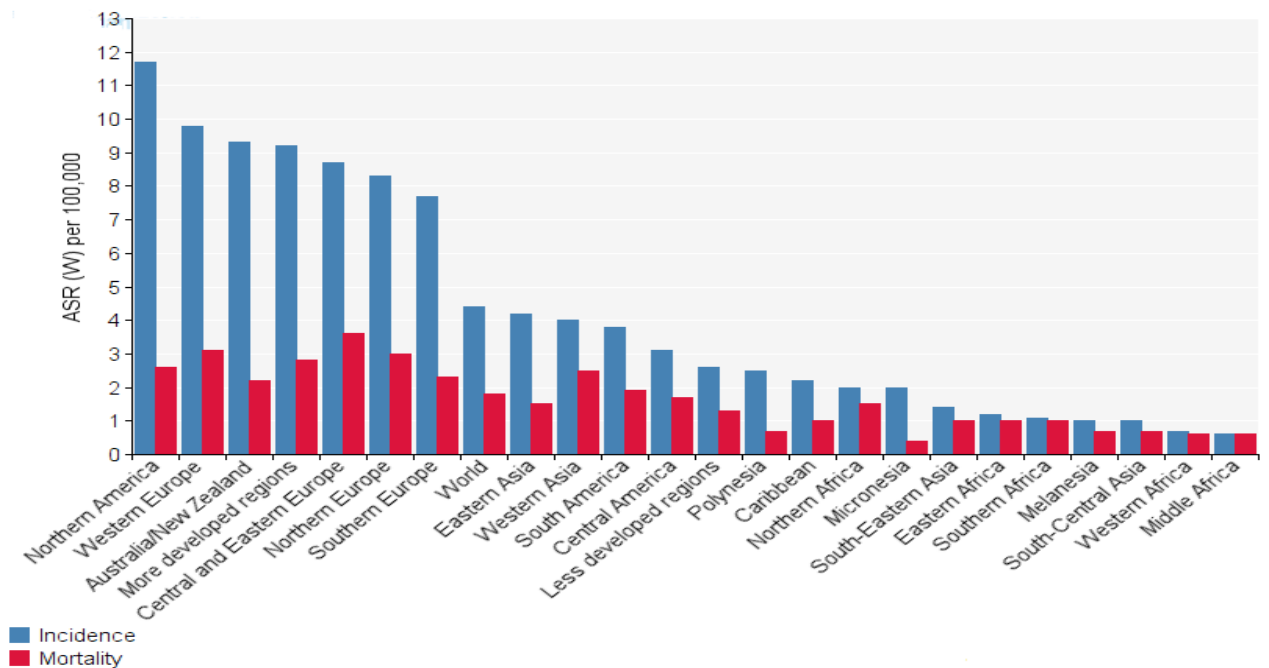


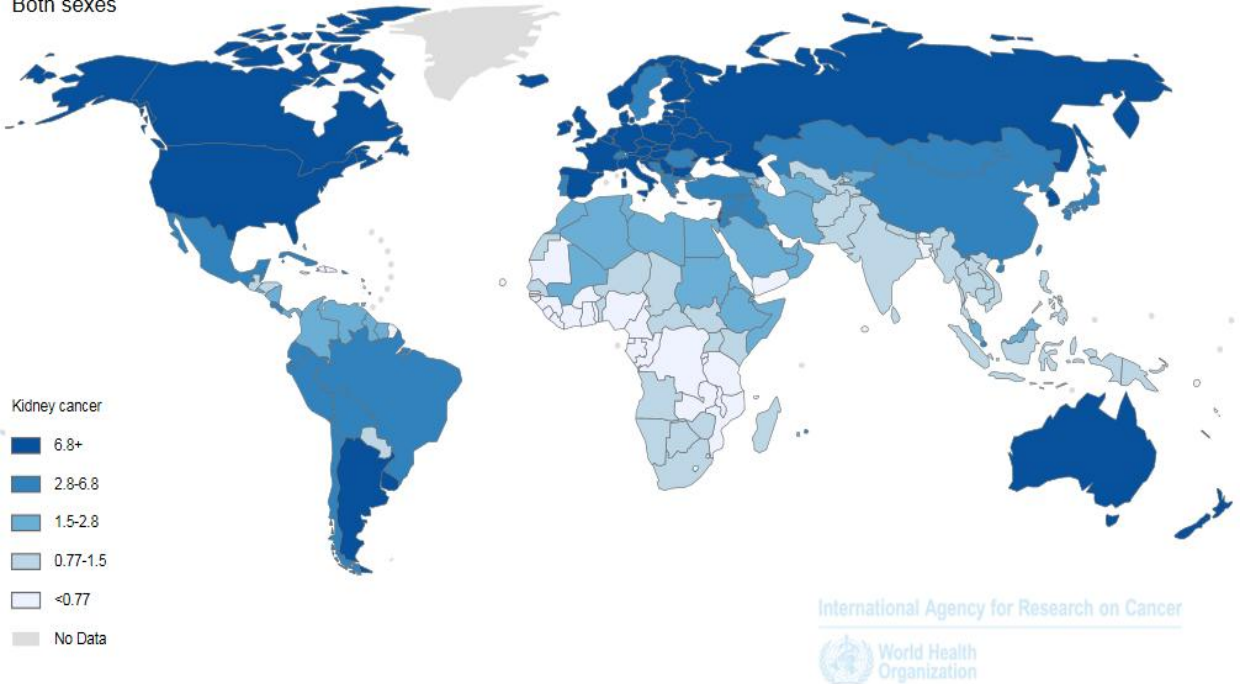
Рисунок 1б – Заболеваемость раком почки (оба пола) и смертность от данной патологии по частям света и регионам [281]

Значительно реже данное заболевание встречалось в Азии: среди мужчин – 3,8 ‰ (от 1,4 в Южной и Центральной Азии до 5,8 ‰ в Восточной); среди женщин – 1,9 (от 0,7 в Южной и Центральной Азии до 3,0

$^0/_{0000}$ в Западной); при этом, в азиатском регионе наблюдалась самая высокая вариабельность стандартизованных показателей: на Мальдивах не зафиксирована заболеваемость РП, самая низкая – в Бутане – 0,6, самая высокая – в Израиле – 10,0 $^0/_{0000}$. В Латинской Америке: среди мужчин от 2,9 $^0/_{0000}$ на Карибах до 5,1 в Южной Америке, среди женщин от 1,5 до 2,7 $^0/_{0000}$ (в тех же регионах, что и у мужского населения). В латиноамериканских странах показатели также значительно варьировали от 0,6 $^0/_{0000}$ в Доминиканской Республике до 8,0 в Аргентине и 9,4 – в Уганде.

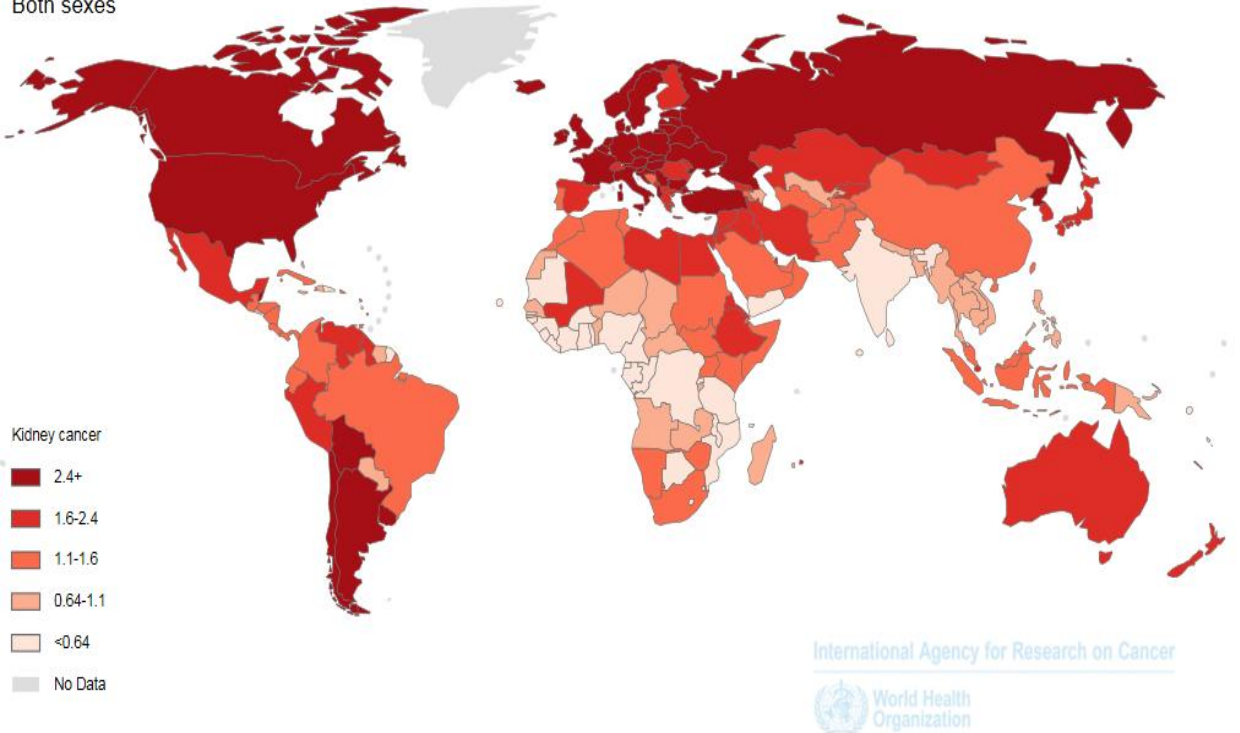
Самая низкая заболеваемость РП отмечена в Африке: среди мужчин 1,4 $^0/_{0000}$ (от 0,7 в Центральной Африке, до 2,5 $^0/_{0000}$ в Северной), среди женщин от 1,1 $^0/_{0000}$ (от 0,6 в Центральной Африке, до 1,3 $^0/_{0000}$ в Восточной) и на Тихоокеанских островах: 1,4 и 0,5; в Меланезии 3,6 и 0,9 $^0/_{0000}$ в Микронезии соответственно (рисунок 2а) [238; 281; 282]. Самыми высокими показателями заболеваемости РП в мире отличается Чехия, где заболеваемость среди мужчин составила 24,1 случаев на 100 тыс. населения, среди женщин – 10,5 $^0/_{0000}$. Среди экономически развитых стран необходимо отметить Японию, показатели заболеваемости РП которой хоть и выросли, но остаются одними из самых низких – 7,8 и 3,0 $^0/_{0000}$ соответственно [340]. В Российской Федерации СП заболеваемости РП довольно высокие и составляли 11,9 и 6,2 $^0/_{0000}$ соответственно [128; 129; 182]. Показатели смертности от РП также зависят от уровня экономического развития стран и регионов [339]. Однако в данном случае разница между развитыми и развивающимися регионами менее существенна (рисунок 2б). Объясняется это тем, что в экономически развитых странах благодаря использованию передовых медицинских технологий, ранней диагностики, проведению профилактических мероприятий эффективность лечения больных раком почки выше.

Incidence ASR
Both sexes



a

Mortality ASR
Both sexes



b

Рисунок 2 – Картосхема заболеваемости (а) и смертности (б) от рака почки на 100 тыс. населения (оба пола) по странам и регионам, 2018 г. [281]

В Северной Америке смертность от РП (оба пола) составила $2,6 \text{ ‰}$; Европе – $3,1 \text{ ‰}$: от $1,0$ на Кипре до $4,9 \text{ ‰}$ в Литве; Австралии и Новой Зеландии – $2,2 \text{ ‰}$; в Океании – $2,0 \text{ ‰}$. В Азии – $1,3 \text{ ‰}$: от отсутствия смертности от РП на Мальдивах до $3,8 \text{ ‰}$ в Турции; в Латинской Америке – $1,8 \text{ ‰}$: от $0,4$ в Доминиканской Республике до $3,6 \text{ ‰}$ в Аргентине [228]. В Африке – $1,0 \text{ ‰}$: от $0,1$ в Мозамбике до $1,8 \text{ ‰}$ в Египте. На Тихоокеанских островах – $0,6 \text{ ‰}$ [238].

В мире, в экономически развитых регионах, среди мужского населения рак почки (**Kidney**) по количеству заболевших в 2012 г. занял 6-е место из 15 (рисунок 3а), в слаборазвитых регионах – 11-е; среди женского населения – 11-е и 15-е соответственно. По смертности от РП среди мужского населения в экономически развитых регионах данный показатель занял 10-е место, в слаборазвитых регионах – 14-е; среди женского населения – 13-е и 14-е соответственно (рисунок 3б).

В России в 2005–2015 гг. рак почки по темпам прироста заболеваемости устойчиво занял одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей, составив у мужчин $23,5 \%$ и уступив раку предстательной железы ($105,7 \%$), у женщин – $34,0 \%$, после рака полости рта ($39,8 \%$). В 2015 г. в России было зарегистрировано 22 846 новых случая РП и 8 119 пациентов умерли от этого заболевания. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (РФ, 2015 г.) РП у мужчин находился на 8-м месте и составлял $4,6 \%$, и на 2-м среди злокачественных новообразований мочеполовой системы (после опухолей предстательной железы – $14,4 \%$); среди женщин – на 11-м месте ($3,2 \%$) [61; 70].

Анализ стандартизованных показателей заболеваемости раком почки по федеративным округам показал, что СФО и ДФО имеют самые высокие показатели в РФ: среди мужчин – $16,3 \pm 0,4$ и $14,5 \pm 0,6$, среди женщин – $9,3 \pm 0,3$ и $8,9 \pm 0,4$ случаев на 100 тыс. населения соответственно [58]. Самые

низкие показатели – в Северо-Кавказском ФО – $8,7 \pm 0,3$ и $5,2 \pm 0,7$ соответственно.

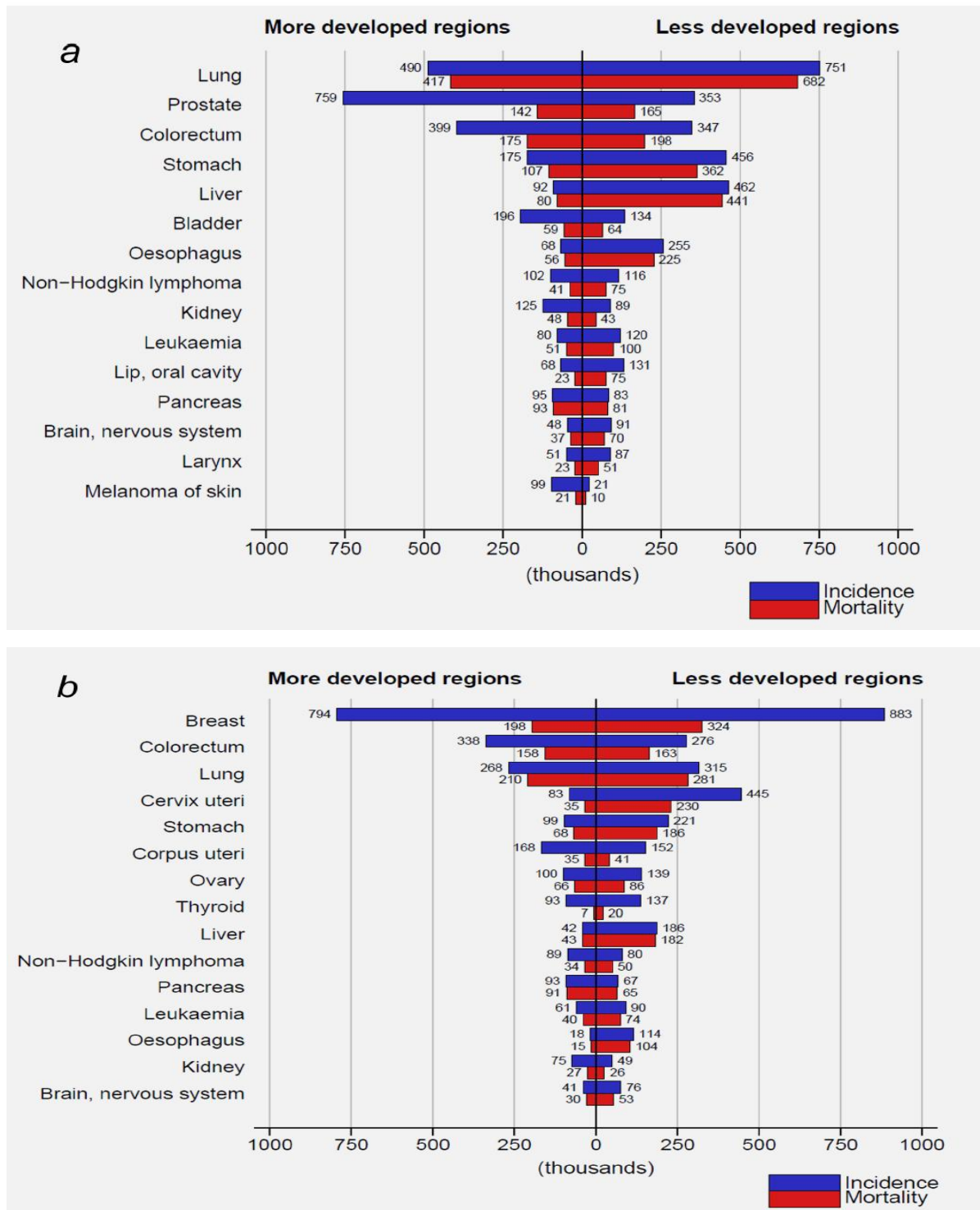


Рисунок 3 – Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественного новообразования (Incidence) и смертности от него (Mortality) мужского (*a*) и женского (*b*) населения в экономически развитых и развивающихся регионах, 2012 г. [238]

По административным территориям РФ стандартизованные показатели заболеваемости РП распределились таким образом: среди мужского населения лидируют Мурманская ($26,5 \pm 2,7$) и Магаданская ($23,8 \pm 7,8$) области, самые низкие показатели зафиксированы в Республиках Чечня ($5,6 \pm 1,0$) и Ингушетия ($5,1 \pm 1,8$); среди женского населения – в Иркутской ($12,6 \pm 0,8$) и Мурманской ($13,4 \pm 1,6$) областях и в Республиках Северная Осетия ($4,3 \pm 0,9$) и Ингушетия ($3,5 \pm 1,2$) соответственно [73; 180]. На фоне роста заболеваемости раком почки за 2005–2015 гг. в России наблюдалась снижение показателей смертности от данной патологии: среди мужчин убыль составила – 8,7 %, что ниже, чем в среднем по всем ЗНО в РФ (–12,6 %), среди женщин – 13,0 %, выше, чем убыль в среднем по всем ЗНО (–8,1 %) [87; 181].

Анализ стандартизованных показателей смертности от РП по федеративным округам показал, что СФО и ДФО, как и при заболевании РП, имеют самые высокие показатели в РФ: среди мужчин – $3,9 \pm 0,1$ и $4,0 \pm 0,2$, среди женщин – $2,3 \pm 0,1$ и $2,3 \pm 0,2$ случаев на 100 тыс. населения соответственно. Самые низкие показатели также в Северо-Кавказском ФО – $2,1 \pm 0,1$ и $1,1 \pm 0,1$ соответственно. По административным территориям РФ стандартные показатели смертности от РП распределились таким образом: среди мужского населения лидируют Сахалинская область ($5,8 \pm 0,9$) и Еврейская АО ($6,0 \pm 1,5$), самые низкие показатели зафиксированы в Республиках Дагестан ($1,2 \pm 0,2$) и Ингушетия ($1,1 \pm 0,5$); среди женского населения – в Магаданской области ($4,5 \pm 2,0$) и Ямало-Ненецкой АО ($5,1 \pm 2,0$) и в Республиках Дагестан ($0,9 \pm 0,2$) и Карачаево-Черкесия ($0,6 \pm 0,3$) соответственно [68]. Указанные факты указывают на неравномерное распространение РП и недостаточную изученность территориальных особенностей заболеваемости в различных субъектах РФ и отсутствие анализа в динамике.

1.2 Факторы риска рака почки

Несмотря на многочисленные эпидемиологические исследования, посвященные РП, этиология этих опухолей до сих пор не ясна [158; 206; 266; 278; 338]. Изучение опухолевого роста позволило выделить экзогенные (факторы окружающей среды, образ жизни, лекарственные препараты) и эндогенные (возраст и пол, гормональные, генетические, иммунологические и др.) факторы риска [45; 246]. В современной эпидемиологии используют коэффициенты риска развития болезни в связи с определенными факторами. Одним из таких коэффициентов является показатель относительного риска – Relative Risk (RR) – отношение значений рисков в группах лиц, имеющих и не имеющих исследуемый фактор. Отношение рисков, равное 1, свидетельствует об одинаковом риске в обеих группах, >1 – о повышенном риске, <1 – о сниженном риске, показывающее о влиянии некоего защитного фактора. Так, при употреблении высококалорийной пищи RR для РП равен 1,7, кофе – 2,1. По данным некоторых исследователей при чрезмерном употреблении красного мяса, жирной и богатой углеводами пищи RR РП достигает 1,9 и 3,2 у мужчин и женщин соответственно, а преимущественно растительная диета и использование витаминов антиоксидантного комплекса снижают риск заболевания – $RR=0,5$.

Среди факторов риска злокачественных новообразований доля условий образа жизни составляет около половины всех воздействий, по 20 % приходится на наследственные факторы и загрязнение окружающей среды, около 10 % – на работу органов здравоохранения [207]. По данным World Cancer Research Fund [369], около одной трети всех известных на сегодняшний день видов опухолей может быть предотвращено, причем в это число не входят онкологические заболевания, избежать которых можно отказом от табакокурения [371]. Употребление табака является самым значительным фактором риска развития рака, на который приходится почти 22 % глобальных случаев смерти от рака [279; 370]. Удалось определить, что

при соблюдении диеты, здоровом образе жизни, достаточном уровне физической активности и контроле за массой тела можно «избежать» 70 % рака эндометрия, 69 % рака пищевода, 63 % рака ротовой полости, 47 % рака желудка, глотки и гортани, 45 % колоректального рака, 38 % рака молочной железы, 39 % рака поджелудочной железы, 36 % рака легких, 24 % рака почки, 21 % рака мочевого пузыря, 15 % рака печени и 11 % рака предстательной железы [369]. Данные приведены из расчета на всю популяцию и не отражают индивидуального риска того или иного онкологического заболевания. В рекомендациях World Cancer Research Fund, пропагандирующих здоровый образ жизни, говорится о пользе пеших прогулок, катания на велосипеде, необходимости обеспечения здорового питания в государственных и школьных учреждениях, запрещения рекламы сладких напитков и нездоровой пищи среди детей [258; 354; 369].

Курение. На сегодняшний день исследователи утверждают, что курение табака является одним из наиболее значимых факторов риска злокачественных новообразований и в частности рака почки [59; 229; 252; 295]. Патолофизиологические механизмы связаны с хронической гипоксией, повреждением ДНК и делецией хромосомы 3p.

Возианов А.Ф. с соавт., [30], сообщают, что показатель относительного риска РП при курении возрастает до 1,4 – 2,3. Риск появления опухоли почки у курильщиков обоих полов возрастает с 30 до 60 % по сравнению с некурящим населением [361; 370]. Связь между курением и РП показана как для переходноклеточной карциномы, так и для аденокарциномы [60]. Установлено, что курильщики болеют РП в 2–3 раза чаще, чем некурящие. Причем, наибольшему риску подвергаются курильщики, начавшие курить в молодом возрасте и риск возникновения опухоли достоверно возрастает с увеличением числа выкуриваемых в день сигарет, типом потребляемого табака и длительностью курения [78; 102]. В России распространенность курения одна из самых высоких в мире (для мужчин 50–60 %) с началом

курения в более молодом возрасте [157; 208]. Риск обусловлен составом табачного дыма, куда входят десятки веществ, в том числе полициклические ароматические углеводороды, летучие нитрозосоединения, табакспецифические нитрозамины, отнесенные МАИР в группу доказанных или подозрительных на канцерогенность веществ [46; 76]. По данным ряда когортных международных исследований, при отказе от курения вероятность возникновения РП снижается и в течение 25 лет после отказа от курения этот риск снижается на 15 % [102]. Отказ от курения дает надежды на изменение уровня риска возникновения РП и нуждается в динамическом исследовании.

Эндогенные факторы. Возраст и пол пациента в определенной степени могут считаться прогностическим признаком РП [121; 126; 237]. Почечно-клеточный рак чаще всего выявляется в возрасте 60–70 лет, при наследственном характере встречается у более молодых [78; 284; 364]. Более половины потерь среди мужчин приходится на трудоспособный возраст [141]. Саркома почки (опухоль Вильмса) поражает исключительно ранний детский возраст (почти в 90 % случаев – до 5 лет) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей в детском возрасте [160]. У молодых пациентов реже, чем у пожилых, диагностируются светлоклеточные опухоли (70,1 и 81,5 % соответственно), чаще – хромофобные (13,1 и 3,6 % соответственно). Среди молодых чаще встречаются опухоли в ранней стадии (82,7 % против 69,9 % у пожилых) и преобладают кистозно-измененные новообразования (10,7 и 2,2 % соответственно) [88]. Раково-специфическая выживаемость при РП у молодых пациентов выше и прогноз более благоприятен [120; 240].

Гормональные факторы. Развитие опухолевого процесса в организме может явиться следствием нарушения обмена веществ и образования эндогенных канцерогенов. Однозначных доказательств о связи половых гормонов и риска развития РП у человека не получено и канцерогенез РП не считается гормонозависимым, тем не менее, подобные исследования не

являются бесперспективными, учитывая половой диморфизм данной опухоли [59; 287]. Патогенетическое значение гормональных факторов в развитии РП доказано на животных моделях и получены данные о возможности развития эстроген-индуцированной аденомы и карциномы почки у хорьков [22; 78]. Причиной гормональных нарушений, повышающих риск заболевания раком, может быть избыточный вес, поэтому исследования связи гормональных нарушений, метаболического синдрома и риска возникновения РП остаются актуальными [95; 102].

Генетические факторы. Все случаи почечно-клеточного рака условно разделяются на спорадические и наследственные [254; 318]. Согласно ВОЗ, учитывая данные морфологических, цитогенетических и молекулярных исследований, выделяют по меньшей мере 3 основных гистологических подтипа ПКР: светлоклеточный – 80–90 %, папиллярный (или хромофильный 1-й и 2-й тип) – 10–15%, хромофобный – 4–5 %, которые отличаются по характеру течения и прогнозу заболевания [30; 86; 262]. За морфологическими различиями и клиническими особенностями опухолей почки стоят различные совокупности молекулярно-генетических изменений в опухолевых клетках, которые могут требовать различных подходов в лечении [30; 86; 262]. Для развития злокачественных опухолей необходимы наследуемые терминальные мутации генов и их постепенное накопление, а также эпигенетические изменения в соматических клетках, ведущие к генетической нестабильности, приводящих к нарушению целостности генома [59]. Исследование генетических изменений в опухолях почки, позволили идентифицировать наиболее характерные хромосомные перестройки, изменения численности отдельных хромосом и ключевые молекулярно-генетические повреждения, характерные для РП. Для светлоклеточных карцином характерны делеции короткого плеча 3-й и 9-й хромосом, увеличение копий 5-й хромосомы, а также биаллельная инактивация гена von Hippel-Lindau (*VHL*) [161]. Ген *VHL* является в

определенной степени уникальным: он не имеет гомологов в геноме у человека [77]. При инактивации *VHL* клетка запускает реакции адаптации к гипоксии даже в том случае, если оксигенация ткани сохраняется на нормальном уровне и наблюдается повышенная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих усиленному ангиогенезу [247; 297]. Для папиллярных карцином характерны трисомия по 3-й, 7-й, 8-й, 12-й, 16-й и 17-й хромосом и потерей Y-хромосомы, активирующие мутации протоонкогена *MET* или перестройки с вовлечением гена *TFE3* [304; 305; 364]. Для спорадических опухолей почки, составляющих 96 % случаев РП, характерно наличие комплекса генетических нарушений, таких как делеции хромосом или их фрагментов, инактивирующие мутации, гиперметилирование промоторной области опухолевых супрессоров, активирующие мутации протоонкогенов, а также широкий спектр изменений в экспрессии многих генов в соматических клетках паренхимы почки. Так, возникновение спорадического ПКР в 65 % случаев связано с биаллельной инактивацией опухоль-супрессорного гена *VHL* посредством делеции, мутации или метилирования. Гиперэкспрессия факторов роста и тирозинкиназных рецепторов VEGF и PDGF, возникающая в результате инактивации этого гена, является важнейшим механизмом активации ангиогенеза в опухолевой ткани [5; 152; 315].

Сложность диагностики в случае спорадических новообразований почек обусловлена тем, что не представляется возможным выделить "главный" ген, ответственный за их развитие. Наследственные ("семейные") опухоли, связанные, как правило, с онкологическими синдромами составляют до 4 % случаев, однако представляют большой клинической и научный интерес так как развиваются в более раннем возрасте, часто имеют билатеральную локализацию и мультифокальный характер роста, значительно влияют на смертность [37; 261].

Различают следующие наследственные синдромы, ассоциированные с РП

1. Синдром von Hippel Lindau (VHL);
2. Наследственный папиллярный рак почки / Hereditary papillary renal carcinoma (HPRC);
3. Синдром Берта-Хогга-Дьюба / Birt-Hogg-Dubé (BHD);
4. Наследственный лейомиоматоз и рак почки/ Hereditary leiomyomatosis RCC (HLRCC);
5. Сукцинатдегидрогеназа ассоциированный семейный рак почки / Succinate dehydrogenase (SDH)-associated familial cancer;
6. Синдром Бурневиля-Прингла – туберозный склероз (TSC)

При наследственных формах ПКР большое диагностическое и прогностическое значение имеет ДНК-диагностика для разработки новых этиопатогенетически обоснованных методов терапии ПКР и модификации диспансерного наблюдения, прогнозирования течения заболевания, потенциальных диагностических молекулярно-генетических маркеров [35; 113; 204].

Болезненность населения (фоновые заболевания). В последнее десятилетие наблюдается рост числа хронических воспалительных заболеваний и отмечена их связь с частотой возникновения РП. Гипотеза о реализации этой связи путем индукции предракового микроокружения, идентичного опухолевому микроокружению (синдром незаживающей раны) остается предметом интенсивного изучения и дискуссий [210; 211]. Приведены клинические и экспериментальные факты, указывающие на преимущественное развитие раковых опухолей в зонах хронического воспаления [229].

Отмечается значительный рост выявления двусторонних поражений почек и прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов с опухолью почки в сочетании с неонкологическими заболеваниями почек (МКБ, кисты, гидронефроз, нефросклероз, стеноз почечной артерии). Несмотря на то, что в эпидемиологических исследованиях не было выявлено

достоверного увеличения частоты заболеваемости РП у больных мочекаменной болезнью, другие авторы указывают, что подобное сочетание встречается в 0,9–11,1 % случаев. По данным клиники ММА им. И.М. Сеченова у больных с опухолью почки мочекаменная болезнь встречается в 10,7 % наблюдений [135]. Работа Т.В. Ганзен [36] показала, что в 81 % случаев РП развивался на фоне нефросклероза. Заболевания, ведущие к нефросклерозу – мочекаменная болезнь (МКБ), хронический пиелонефрит, сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек следует рассматривать в качестве фоновых состояний для почечно-клеточного рака, а нефросклероз – как дисплазию; в свою очередь нефросклероз приводит к дисплазии с глубокими изменениями структуры и состава тубулярного эпителия, интерстиция почки, которые являются факторами риска развития рака почки и требуют изучения [154; 155; 190].

Отмечен повышенный риск возникновения РП в терминальной стадии хронической почечной недостаточности у пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе и увеличивается в зависимости от продолжительности диализа. Пересадка почки с курсом иммуносупрессии увеличивает риск развития заболевания РП в 80 раз [287].

К предраковым заболеваниям относятся доброкачественные опухоли почек: аденома, фиброма, липома, онкоцитома и др. которые, по наблюдениям ряда авторов, составляют до 7,2 % [1; 201]. Непосредственной опасности для жизни доброкачественные опухоли не представляют, риск перерождения их в рак сохраняется [169; 175; 187]. Папиллярные аденомы часто по гистологическим критериям, неотличимы от почечно-клеточной карциномы [262]. Это обстоятельство является одним из аргументов, позволяющих рассматривать аденому как один из источников ПКР [34; 51].

Несмотря на то, что в эпидемиологических исследованиях не было выявлено достоверного увеличения частоты заболеваемости РП у лиц с кистами почек, эта когорта пациентов представляет научный и практический

интерес [95; 155]. По мнению одних исследователей поликистоз в сочетании с хроническим гемодиализом, повышает риск возникновения рака почки, по мнению других, даже среди пациентов с приобретенными кистами почек распространенность рака почки увеличивается на 19 % [260].

Артериальная гипертензия. Остается открытым вопрос: является ли причиной развития почечно-клеточного рака собственно гипертензия или этот процесс потенцируется применением разнообразных гипотензивных препаратов [235; 350]. Многие исследователи называют артериальную гипертензию вторым по значимости фактором риска рака почки, после курения [234; 246; 267]. Предполагаемой гипотезой развития РП при гипертензии является хроническая гипоксия почки, влияющая на перекисное окисление липидов и формирование активных форм кислорода (свободных радикалов). В других эпидемиологических исследованиях было доказано увеличение на 20 % риска возникновения РП у больных артериальной гипертензией [35; 60; 99]. Исследователи также информируют об увеличении риска развития РП в 1,4–2 раза у людей, использующих мочегонные средства и гипотензивные препараты. Поэтому определить точную причину, влияющую на риск развития РП сложно, но позволяет считать, что люди с артериальной гипертензией входят в группу риска развития РП [288].

Ожирение. Значительное увеличение массы тела у взрослых указывается исследователями как независимый фактор риска РП, однако механизм влияния ожирения на возникновение РП изучен недостаточно, кроме того, ожирение способствует развитию гипертензии, нефросклероза, метаболических нарушений и других факторов, ассоциированных с опухолевой индукцией [286; 319]. Патогенетические механизмы связывают с развитием инсулиновой резистентности, компенсаторной гиперинсулинемии, влияющих на перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, влияя на извращенную продукцию адипокинов, повышение уровня свободного инсулиноподобного фактора роста-1, что способствует стимуляции

пролиферации почечных клеток и ингибированию апоптоза, рост уровня свободного эстрадиола, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и рост почечных клеток.

Возможно, это связано, в том числе, и с увеличением концентрации эндогенных эстрогенов и (или) с биологической активностью инсулиноподобных факторов роста [195]. Связь между лишним весом и раком и РП прослеживается как у мужчин, так и у женщин [285]. Фактически, ожирение это уже одна треть пути к РП [99]. По данным ряда авторов избыточный вес повышает относительный риск РП до 1,6 и 2,0 для мужчин и женщин соответственно. У женщин избыточный вес в сочетании с артериальной гипертензией повышают относительный риск до 2,7–3,6 раз, а только ожирение приводит к увеличению частоты заболеваемости почечно-клеточным раком на 20 %. [30; 102; 194]. Совокупность ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета у курящего мужчины старше 50 лет достоверно повышает риск развития почечно-клеточного рака на 50 % и нуждается в дальнейшем изучении [35; 95].

Сахарный диабет. Нет единого мнения о влиянии сахарного диабета на развитие РП [195]. В ряде исследований отмечено увеличение заболеваемости почечно-клеточным раком у больных, страдающих сахарным диабетом: $RR=1,4$, однако показатели смертности от РП в данной группе аналогичны таковым в популяции [102]. Тесная взаимосвязь между сахарным диабетом, ожирением и гипертензией затрудняет оценку истинного влияния каждого из этих заболеваний на частоту развития опухолей почки и требует дополнительного анализа [102; 195].

Экзогенные факторы риска. Исследования в области эпидемиологии рака показали, что причиной 90–95 % злокачественных образований являются канцерогенные факторы окружающей среды и образа жизни, остальные причины – это вирусные, генетические и другие эндогенные факторы [59; 60; 205].

Экология. В литературе нет единого мнения о влиянии экологической ситуации на возникновение РП. Разные авторы оценивают зависимость между раковыми заболеваниями и экологической обстановкой от 20 до 70 %, в отношении РП сведения крайне скудны [29]. По данным ВОЗ качество среды обитания и природно-климатические условия определяют 17–20 % онкологического риска, и уровень здоровья населения напрямую зависит от факторов внешней среды; образу жизни отводится 50 % и только 8–12 % качеству медицинского обслуживания [306]. По данным Международного агентства изучения рака (МАИР) возникновение 85,0 % опухолей человека можно связать с действием окружающих его факторов среды, имеются данные о связи возникновения у человека рака многих локализаций с экологической обстановкой, радиацией [124]. Вероятными причинами развития злокачественных новообразований, в том числе рака почки, названы факторы, связанные с образом жизни и вредными привычками (42,0 %), производственные (26,0 %) и вредности среды обитания в районе проживания (11,0 %), наследственные (12,0 %) и неизвестные (9,0 %). [29; 141; 209; 239; 289]. Факторы онкогенного риска тесно связаны с экологическими условиями различных климатогеографических зон [82; 183; 218]. Распространение онкологических заболеваний в Приморском крае во многом зависит от качества среды обитания, характеризующего зоны экологической ситуации. Было установлено, что среда обитания в крае является нагрузочной для организма человека [25; 26]. Ряд авторов считают, что случаи злокачественных новообразований, вызванных исключительно влиянием окружающей среды, малочисленны и составляют около 5 %, а значительное влияние оказывает социально-гигиенический блок [218]. Другие авторы указывают, что распространение злокачественных новообразований в большей степени зависит от медико-демографических, социально-гигиенических и конституционных факторов [82]. Не доказано влияние качества и количества употребляемой воды на возникновение РП,

несмотря на то, что вода служит важным источником канцерогенной опасности для человека, а качество питьевой воды, подаваемой населению, не соответствует государственному стандарту и не отвечает гигиеническим требованиям по санитарно-химическим показателям в 22,1 % и по микробиологическим показателям – в 12,3 % случаев [23; 258]. Отдельные публикации показывают, что лица, получавшие хлорированную воду, демонстрировали более высокую заболеваемость, чем те, кто использовал качественную, нехлорированную воду и выявлена корреляция между уровнем смертности и употреблением хлорированной питьевой воды. При этом относительный риск онкологических заболеваний у мужчин составил 1,8, у женщин – 1,6. Однако сведений, касающихся связи риска качества воды и РП не представлено, что остается объектом исследований [38].

Профессия. Почечно-клеточный рак не является профессиональным заболеванием. Тем не менее, по данным многих авторов и МАИР некоторые химические вещества – кадмий, пестициды, фотохимикаты, люминофоры – способны вызывать опухоли почки [176]. Многие исследователи признали важную роль взаимосвязи некоторых профессиональных факторов, экспозиции к пестицидам и трихлорэтилену. Контакт с кадмием в воздухе встречается на производстве электрических батарей, красок и материалов для сварочных работ, также кадмий усиливает канцерогенный эффект курения [162]. Профессиональный контакт с мышьяком, хромом, никелем, поливинилхлоридом, асбестом, бензолом, ипритом, различными смолами и минеральными маслами относится к возможным факторам риска РП [59; 76]. Самым безжалостным убийцей за всю историю промышленности назван асбест. D. Sali, 2000, сообщает, что рядом исследователей выявлено увеличение риска смерти от почечно-клеточного рака при профессиональном контакте с асбестом, описана опасность длительного контакта с асбестом и его пылью при использовании в строительстве жилья («асбестовые шиферные крыши», Япония). В настоящее время во всем мире асбест,

согласно классификации ВОЗ и МАИР, отнесен к канцерогенам первой группы (серпентин-хризотил, амфибол, крокидолит, амозит, антофилит, тремолит и актинолит). В Австралии, Италии, Кипре и др. добыча асбеста запрещена, в Европе и Америке действует запрет на применение амфиболовой группы асбестов, для других видов асбеста разработан порядок контролируемого использования [115].

В Российской Федерации ежегодно добывается около 700 тыс. т асбеста в год и асбестосодержащие материалы активно применяются в строительстве, в том числе для кровли. Утверждение о вреде использования асбеста и его влияния на развитие рака почки остается не доказанным. Опубликованные данные о повышенном риске развития РП у лиц, занятых в гальваническом производстве, электронной промышленности, резиново-каучуковом и бумажном производствах, имеющих контакт с нефтью, промышленными красителями и ядохимикатами, солями тяжелых металлов также требуют подтверждения [102].

Питание. Важную роль в профилактике онкологических заболеваний играет питание, хотя его вклад в возникновение РП достоверно не доказан. [114; 267]. В.Н. Беккер (2006), указывал, что для населения характерно избыточное потребление животных жиров, приводящее к появлению избыточной массы тела и ожирению (около 55 % населения России старше 30 лет страдает лишним весом). Высокое содержание омега-полиненасыщенных жирных кислот стимулирует развитие рака, путем включения в ДНК в процессе клеточной пролиферации, влияя на уровень свободных эстрогенов в организме [157]. Животные жиры препятствуют модуляции половых гормонов, способствуя их мобилизации из депо даже в тех случаях, когда это не требуется организму [306]. Микроэлементы, поступающие в организм с растительной пищей, являются индукторами или специфическими регуляторами метаболизма [89]. Дисбаланс микроэлементов инициирует и провоцирует опухолевое заболевание [194]. Главенствующую роль в

процессах уничтожения опухолевых и трансформированных клеток играет система противоопухолевого иммунитета, состояние которого в значительной степени зависит от минеральной сбалансированности организма. Установлено, что некоторые кремнийорганические соединения обладают противоопухолевыми свойствами в отношении экспериментальной карциномы почек у мышей [283]. Повышенная встречаемость РП наблюдается при злоупотреблении пищей животного происхождения, в то время как люди с вегетарианским характером питания болеют РП реже [78]. Обнаружена положительная корреляция частоты возникновения РП с употреблением мяса, некоторых растительных продуктов, а также маргарина и масла. Однако достоверного влияния конкретных продуктов питания на заболеваемость РП не выявлено. Доказанным канцерогенным эффектом обладают пиролизисные составляющие, в частности гетероциклические амины, вырабатываемые при термической обработке мяса [59]. Механизм ингибирования опухолевого роста, связанный с ограничением потребляемых калорий, может замедлять пролиферацию клеток и стимулировать апоптоз, за счет усиления репарации ДНК, снижения уровня свободных радикалов и повреждения ими клеток. Уменьшение потребления жиров приводит к снижению концентрации в плазме крови общего эстрадиола.

К экзогенным факторам, предупреждающим канцерогенез, которые могут использоваться для профилактики, относятся регулярное полноценное питание, употребление молочной пищи, овощей и фруктов, которые содержат активные вещества антиокислительных систем организма, ингибирующие развитие опухолей в эксперименте на животных [59; 283]. Антиоксиданты витамины С, Е, β -каротин, селен и др., обладают способностью уменьшать повреждение механизмов метаболизма кислорода. К антиоксидантам также относятся витамин А, фолиевая кислота, а также фитоэстрогены (изофлавинолы) и флавоноиды (кверцитин, индолы и др.) [126; 196].

Лекарственные препараты. Многими авторами описывается связь возникновения РП с использованием диуретических препаратов, а риск развития РП у лиц, получавших мочегонные средства, составляет более 30 % [166]. Риск РП среди пациентов, которым назначались диуретики, в том числе, в качестве компонента комплексной терапии артериальной гипертензии выше в женской популяции. В этих случаях, вероятно, имеет место сочетание гипертензии и использования мочегонных средств [59]. В литературе имеются немногочисленные сообщения о том, что прием фенацетин-содержащих анальгетических и амфетаминсодержащих препаратов для снижения массы тела увеличивает вероятность возникновения РП, влияние других лекарственных средств изучается [102; 166; 245; 335; 369].

Географические факторы. Нет единого мнения о наличии серьезных различий в географическом распределении опухолей почек. Несмотря на то, что многими авторами признано, что заболеваемость РП возрастает с юга на север и с востока на запад, в скандинавских странах и в Северной Америке она в 5–6 раз выше, чем в большинстве стран Азии и Африки, онкоэпидемиологи считают, что существующее различие обусловлено социально-экономическими особенностями (урбанизацией, загрязнением окружающей среды), характером питания [49; 106].

Заболеваемость РП обладает достаточно большой территориальной вариабельностью показателей (на 100 тыс. населения) – от 1,5 случаев в Японии до 22 случаев у мужчин и 11 – у женщин Чешской Республики [304; 306], что может свидетельствовать о связи возникновения этих злокачественных новообразований со средой обитания человека. В мире заболеваемость РП колеблется примерно от 2 до 12 случаев на 100 тыс. населения. Высокие показатели характерны для развитых стран Америки и Европы, а низкие – для Азии, включая Японию [358; 359]. В России в целом заболеваемость РП сравнима с показателями в Европейских странах,

максимум заболеваемости отмечен на Камчатке и в Курганской области и требует изучения территориальных особенностей распространения РП и его анализа в регионах РФ [177; 215].

1.3 Особенности диагностики рака почки

Диагностику РП нельзя признать удовлетворительной [348]. Несмотря на широкое внедрение и высокую чувствительность современных методов исследования и аппаратов нового поколения и увеличение диагностики ранних стадий, остается более 50 % опухолей почки, выявленных случайно, запущенные стадии и паранеопластические синдромы РП отмечаются до 30 % пациентов [34; 57; 121; 148; 149; 196; 347]. С увеличением частоты выявления локализованных форм РП классическая «поздняя триада» симптомов (боль в боку, макрогематурия, пальпируемое объемное образование) встречается реже (до 10 %), но эти пациенты требуют пожизненного лекарственного лечения [62, 68, 272]. Важная роль в постановке диагноза принадлежит методам визуализации: ультразвуковому исследованию, компьютерной томографии (МСКТ), магниторезонансной томографии (МРТ), радиоизотопной скintiграфии, рентгенографии (в том числе почечной ангиографии, урографии) [162; 267]. Рентгенологическое исследование, КТ высокой точности с внутривенным контрастированием позволяет провести дифференциальный диагноз, а также получить информацию о функции и строении контралатеральной почки, стадировать злокачественный процесс, выявив экстраренальное распространение, вовлечение венозных магистралей, увеличение регионарных лимфоузлов и надпочечников [100]. Чувствительность методов диагностики зависит от стадии, в среднем для урографии составляет 67 %, для КТ – 78–96 %, МРТ – 86–94 %. Значительная доля пациентов, имея РП, поступает в стационары с подозрением на другие заболевания и правильный диагноз может выставляться в течение нескольких месяцев с момента обращения, что

свидетельствует о проблемах, связанных с диагностикой данной патологии [10]. На момент установления диагноза 20 % пациентов имеют диссеминированный и 25 % – местно-распространенный опухолевый процесс. У 40 % страдающих данным заболеванием есть вероятность умереть от его прогрессирования, в связи с развитием в ближайшие сроки местных рецидивов и отдаленных метастазов. По данным Б.П. Матвеева рецидив заболевания диагностируется при стадии T2N0M0 в 14,6 % случаев, а при T3N0M0 – в 52,8 % случаев [95]. В отношении биопсии почки сохраняется дискуссия, хотя биопсия опухолей почки все чаще находит применение при выборе тактики динамического наблюдения или аблационных видов терапии [53; 356]. Применение классических прогностических факторов, таких как размер опухоли, стадия заболевания, степень дифференцировки опухолевых клеток не всегда позволяет прогнозировать течение РП у конкретного пациента [75; 133].

Онкомаркеры. Сегодня у специалистов не вызывает сомнения целесообразность применения и необходимость изучения и внедрения серологических онкомаркеров для ранней диагностики, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидива заболевания у больных злокачественными новообразованиями [130; 198]. Новый тип опухолевых маркеров – пируваткиназа Т_н M2-РК, обеспечивающая жизнедеятельность опухолевых клеток в условиях кислородного дефицита показала положительную корреляцию между уровнем маркера и стадией заболевания, пригодность для выявления и мониторинга РП, но несмотря на высокую чувствительность и специфичность (76,0 и 81,6%, соответственно) не получила широкого распространения в клинической практике [83, 167]. В клинической онкологии широко внедряется иммуногистохимический (ИГХ) метод. Считается, что антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, отражая степень пролиферации. Высокие показатели индекса Ki-67 при ПКР (более 5,0 %) являются неблагоприятным

фактором появления отдаленных метастазов и выживаемости больных [24; 131]. На стадии испытаний клинической эффективности находятся такие потенциальные молекулярно-генетические маркеры, как ферритин, индекс апоптоза, p 53, гелсолин, СА IX, СА XII, PTEN, ЕрСАМ, гамма-энолатаза, CD44, CD95, MN/CA9, кадхерин-6, виментин, муцин-1, парвалбумин, GP3A(PLA1A2) [267].

Скрининг. Вопрос изучен и освещен недостаточно, большинством автором считается, что скрининг рака почки себя не оправдал [47; 98; 265; 266]. Несмотря на высокую чувствительность методов лучевой диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) в выявлении РП, скрининг представляется экономически неэффективным и однозначного мнения в его целесообразности нет [293]. Более широкое использование диспансеризации, как метода активного выявления больных, способствовало бы улучшению ранней диагностики и повышению показателей выживаемости [208]. 50-90% пациентов с локализованными формами рака почки живут более 5 лет, тогда как при наличии метастатического поражения только 0–13 % доживают до этого срока. Противники скрининга считают экономически нецелесообразным внедрение программ раннего выявления опухолей почки в связи с низкой заболеваемостью. Однако ежегодный прирост в России за 1993–2003 гг. абсолютного числа заболевших составил 55 %, со среднегодовым темпом прироста 6,5 %, что в скором времени может изменить ситуацию коренным образом [63]. На сегодняшний день в США обязательному скринингу подлежат пациенты с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе более 2 лет [246].

Особый научно-практический интерес представляют так называемые «наследственные раки» – болезнь Von Hippel-Lindau, семейные формы рака (синдром Birt-Hogg-Dube), которые можно выделить в отдельную группу молекулярного скрининга и уже осуществляются первые попытки модифицировать диспансерное наблюдение и лечение пациентов на

основании молекулярной диагностики [276]. По данным разных авторов, соматические мутации гена *VHL* обнаруживаются у 50–70 % больных спорадическими формами рака почки. При заболевании Von Hippel-Lindau опухоли проявляются в более молодом возрасте, характеризуются билатеральностью поражения и частой первично метастатической манифестацией [306].

Профилактика. Профилактика рака почки не разработана. Стратегической целью первичной профилактики является снижение заболеваемости. Снижение заболеваемости от новообразований до 70 % может достигаться с помощью санитарно-гигиенических мероприятий, путем коррекции биохимических, генетических, иммунобиологических и возрастных нарушений, направленных на устранение или снижение воздействия канцерогенных факторов, повышение сопротивляемости организма, отказа от вредных привычек и создания оптимальных условий течения физиологических процессов [15; 60; 158; 332]. В результате реализации программы «Европа против рака», направленной на первичную профилактику от ЗНО, заболеваемость в странах Европейского Союза за последние 10 лет снизилась на 15 %. Основными составляющими профилактики являются борьба с курением, модификация питания, снижение отрицательного воздействия ультрафиолетовых лучей, выполнение рекомендаций по скринингу и ранней диагностике [99]. Согласно рекомендаций ЕАУ первичной профилактикой рака почки следует считать отказ от курения и борьбу с ожирением.

Таким образом, рост заболеваемости РП обусловлен социальными, экологическими, природно-климатическими особенностями России и региона Сибири, Дальнего Востока, которые способствовали формированию неблагоприятных условий возникновения, и повышения риска развития рака почки, что требует изучения для определения степени неблагоприятного

воздействия условий внешней среды и других, в том числе управляемых региональных факторов онкологического риска.

1.4 Современные тенденции лечения почечно-клеточного рака

Большое количество отечественных публикаций посвящены вопросам улучшения результатов лечения, качества жизни больных РП и их влиянию на смертность [16; 32; 117; 259]. Чувствительность методов дооперационной диагностики (44,0–96,0 %), организация первичной медицинской помощи, маршрутизация пациента с подозрением на ЗНО часто оказывается недостаточной для стадирования, быстрого и адекватного выбора хирургического вмешательства [311]. Несмотря на то, что единственным радикальным методом лечения является своевременно выполненная операция, на результаты лечения влияет множество факторов, и они не удовлетворяют общество. Увеличилась роль хирургии в лечении больных раком почки, однако подходы и результаты хирургического лечения рака почки нуждаются в дополнительных исследованиях [42; 139]. Частота прямого распространения опухолевого тромба в нижнюю полую вену составляет от 5 до 33 %, вероятно и с этим фактом связано метастазирование РП после хирургического лечения у половины пациентов, в большинстве случаев требующего лекарственной терапии [7; 309].

Органосохраняющие операции. Стратегические подходы к хирургическому вмешательству при РП претерпели существенные изменения, современные тенденции оперативного лечения характеризуются увеличением количества органосохраняющих операций (ОСО) на ранних стадиях и увеличением объема хирургического вмешательства при распространенных формах РП, в том числе за счет развития хирургических технологий [32; 164; 168; 304; 324]. По абсолютным показаниям ОСО операции выполняются в связи с наличием единственной почки, двухстороннем (синхронном) опухолевом поражении, наличием конкурирующего заболевания –

мочекаменной болезни, сахарного диабета, рецидивирующего хронического пиелонефрита и их осложнений – хронической болезни почек, хронической почечной недостаточности и нефросклероза [44; 101]. Резекция почки больше не рассматривается как вынужденное вмешательство, а накопившиеся научные факты заставляют онкоурологов пересматривать показания к органосохраняющему хирургическому лечению [4; 223; 226]. В России количество нефрэктомий при локализованном РП остается неоправданно высоким (до 50 %), большой вклад вносят необоснованные нефрэктомии при I стадии, что указывает на ряд нерешенных проблем в организации хирургического лечения рака почки [85; 171; 191; 362]. Некоторые из принципов лечения (ранняя перевязка почечной артерии, удаление почки вместе с паранефральной клетчаткой), при распространенном процессе не вызывают сомнения и остаются предметом дискуссий при локализованных стадиях (лимфаденэктомия), в том числе выбор целесообразного доступа, включая эндоскопический или робот-ассистированный [12; 145; 302; 352; 353; 360]. Длительное время лапароскопия служила только диагностическим методом, многие авторы считают лапароскопический доступ оптимальным, позволяющим минимизировать кровопотерю и улучшить качество жизни [14; 155; 185; 303]. Преимущества и целесообразность ОСО при ранних стадиях РП у больных с нормальной контралатеральной почкой требуют дополнительного анализа и проведения сравнительных исследований. Большинство клинических рекомендаций содержат указания на необходимость резекции почки при локализованных стадиях, если размеры и локализация опухоли позволяют рассчитывать на техническую возможность ее выполнения [275; 311]. Ряд тактических (когда возможна или необходима резекция с учетом коморбидности и выживаемости) и технических (риск кровотечения, сохранение функции почки, приемлемые осложнения) вопросов содержат много субъективизма и не решен окончательно [165; 222]. Успех выполненной ОСО зависит от размера, локализации опухоли, риска

осложнений и прогноза сложности операции, включая длительность ишемии почки, уровня хирургических осложнений, риска развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых осложнений [12; 29; 55; 373]. Во всем мире количество органосохраняющих операций растет, активно ведется поиск объективизации параметров сложности резекции почки, методики расчета резектабельности новообразований, уровня осложнений, определения безопасного времени ишемии почки, прогноза летальности. Исследователи решают эти задачи с помощью изучения и применения нефрометрических шкал (номограмм) R.E.N.A.L. (приложение), P.A.D.U.A, ABC, и др., основанных на данных томографических методов визуализации и индексов коморбидности [11; 329]. Больше распространение получила шкала R.E.N.A.L., которая признана более корректной, хотя в ней не оценивается медиальное/латеральное расположение опухоли, в отличие от P.A.D.U.A., которая более точно учитывает анатомическую связь между опухолью и собирательной системой почки и почечным синусом, но считается более громоздкой. Система ABC основана на взаимоотношениях опухоли и сосудистой системы почки, коррелирует с величиной кровопотери [11; 118; 330]. Изучение обеспечения надежного гемостаза актуально в связи с тем, что его осуществление может занимать до 85% времени всей операции [42; 144; 150; 189; 326; 355; 356]. Все шкалы могут предсказывать время ишемии, что имеет значение при планировании доступа [256]. Рутинное использование нефрометрических шкал, умение правильно интерпретировать результаты, объективно оценить возможность резекции почки и риск осложнений станет важной информацией, способной влиять на окончательное решение о хирургической тактике и прогнозировании исходов, качества жизни у пациентов с раком почки.

Время тепловой ишемии (ВТИ) – краеугольный камень при резекции почки, рекомендованная продолжительность ежегодно становится все меньше, в настоящее время не превышает 20 минут, при опухолях

единственной почки или большого размера – 38 минут, при лапароскопической резекции почки – 27–35 минут, а при робот-ассистированной – от 19,7 до 32,1 минуты. A.R. Patel и соавт. [367; 368]. R.H. Thompson и соавт. [336] указывают, что функция почек зависит от длительности ишемии и количества сохраненной паренхимы, размер, локализация, анатомические характеристики опухоли, близость к полостной системе и необходимость восстановления полостной системы почки, опыт хирурга коррелируют с продолжительностью ВТИ более 20 мин. и являются независимыми предикторами осложнений в целом, что часто требует полного отказа от тотальной ишемии почки в пользу так называемой «нулевой ишемии» (zero ischemia) [230; 271; 320; 330; 336, 360; 368; 372; 373]. По мнению F.C. Roos и соавт. [275] при сравнительном анализе результатов оценки качества жизни ОСО и нефрэктомии при опухолях размером более 4 см, получили сопоставимые показатели специфической выживаемости и частоты осложнений, нефрэктомия ассоциировалась с большим риском развития ХБП, в то время как C.J. Weight и соавт., [326] S.P Kim и соавт. [299] выявили увеличение общей выживаемости, лучшего сохранения функции почек и качества жизни при органосохраняющих операциях независимо от использованного хирургического метода [255; 275; 299; 325]. T. Sejima и соавт. [243; 344] провели мультивариантный анализ факторов прогноза результатов хирургического лечения РП и показали, что ХБП является сильным независимым фактором риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Отечественные авторы сообщают, что результаты органосохраняющего лечения РП при стадии pT1aN0M0 не уступают результатам радикальной нефрэктомии, диаметр опухоли 4 см оценивается как стандарт для сохранения почки, а 5-летняя выживаемость после резекции почки по поводу светлоклеточного рака pT1aN0M0 составляет от 91 до 100 %, ОСО предотвращают развитие и прогрессирование ХБП, а в отдаленном периоде снижают сердечно-сосудистые осложнения и смертность [54; 99].

C.J. Long и соавт. [248; 275, 325; 345] показали, что резекция почки при опухолях более 7 см обеспечивает лучшие функциональные результаты по сравнению с нефрэктомией, хотя среднесрочные результаты не выявили существенных преимуществ. M. Sun и соавт. [222, 253] утверждают, что пациенты, перенесшие ОСО, значительно реже умирают от неонкологических причин по сравнению с теми, кто перенес нефрэктомию и приходят к выводу о необходимости выполнения резекции почки всегда, если это технически возможно. Кроме того, не все лица с выраженным коморбидным фоном могут получить преимущества от ОСО и малоинвазивная хирургия (радиочастотная абляция, криодеструкция) может стать предпочтительным методом лечения этой категории больных [31; 301; 331]. Результаты единственного рандомизированного сравнительного исследования (30904 EORTC, 2014 г.) хирургического лечения нефрэктомий и резекций почки при РП оказались достаточно противоречивыми и показали, что органосохраняющая хирургия существенно снижает частоту почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²), хотя при длительности наблюдения 9,3 года частота почечной недостаточности (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м²) была почти идентична. Благоприятное воздействие органосохраняющего лечения на СКФ в долгосрочной перспективе не привело к повышению выживаемости в исследуемой популяции [224; 300]. Послеоперационные осложнения – важный показатель при определении успешных результатов операции. Отсутствие стандартизированных рекомендаций и единой системы оценки по описанию периоперационных и хирургических осложнений усложняет объективную интерпретацию результатов. До настоящего времени нет единого мнения о методах регистрации частоты, оценки тяжести осложнений при различных видах операций по поводу РП, сравнительные исследования осложнений скудны и описаны фрагментарно, не подлежат систематизации, поэтому и количество осложнений, их тяжесть оценены с большой разницей [16, 42; 173; 251]. Так одни авторы считают, что резекция почки имеет

меньше осложнений, чем нефрэктомия, которая меньше травмирует ткани и органы, в 2 % случаев отмечено кровотечение, в 3 % – воспалительно-инфекционные осложнения, «часто» – формирование мочевого свища и возникновение острой почечной недостаточности. К осложнениям «иногда» отнесены острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, пневмония, ателектазы [85]. Большинство авторов считают, что количество осложнений после ОСО выше, чем после нефрэктомий и резекция почки является сложным хирургическим вмешательством [97]. Van Roppel [223; 224] сообщает, что частота осложнений после ОСО несколько выше, чем после нефрэктомий, а органосохраняющее лечение, выполненное по абсолютным показаниям, сопровождается более высокой частотой осложнений и местных рецидивов. По данным других исследователей осложнения после резекции встречаются от 8,8 до 30,0 % случаев [356]. По мнению Переверзева А.С. [144], частота осложнений при резекциях и нефрэктомиях сопоставимы, большинство осложнений после резекции не являются тяжелыми и поддаются консервативной терапии. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов сравнивались системы описания осложнений за 1999–2000 и 2009–2010 гг. и показана необходимость точного описания осложнений и применение системы Клавьена–Диндо для оценки осложнений [173; 231; 357]. Основными критериями эффективности ОСО являются выживаемость и качество жизни пациентов [308; 353]. Большинство исследователей находят актуальным необходимость дальнейшего изучения проблем хирургического лечения, так как существующие доказательства низкого качества, сохраняется много субъективизма при выборе вида операции, описании осложнений и причина смертности нередко остается неясной.

Качество жизни, связанное со здоровьем, является одним из ключевых индикаторов современной медицины, позволяющих дать анализ физиологических, психологических и социальных проблем здоровья

больного человека в соответствии с критериями ВОЗ [19; 20]. При пациенториентированных тенденциях лечения онкологических заболеваний качество жизни становится значимей, данный показатель используется в исследованиях наряду с традиционными клиническими критериями оценки результатов противоопухолевого лечения (выживаемость, первичный опухолевый ответ, рецидив и стабилизация) [92; 93; 353]. На конгрессе ASCO (2016 г.) показано, что качество жизни и забота о пациенте (внимательное отношение) достоверно влияют на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость без всякого лечения. Инструментом оценки качества жизни являются более 4 000 анкет-опросников здоровья, которые используются при различных заболеваниях, наиболее распространены FACT-G, EORTC-QLQ C30 и MOS SF-36 и еще недостаточно используются и скудно изучены и описаны в отношении рака почки [109; 118].

Согласно исследованиям Белялова Ф.И. [21], Журавлева Ю.И. [56] влияние полиморбидной патологии на клинические проявления, ограничение лечебно-диагностического процесса, характер и тяжесть осложнений, качество жизни больного, прогноз и лечение многогранно и индивидуально. Существует ряд методов измерения коморбидности, наиболее распространенными среди которых являются система CIRS и CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale, 1968 г., Geriatrics, 1991 г.), индексы Kaplan-Feinstein, ICED (Index of Co-Existent Disease), GIC (Geriatric Index of Comorbidity, 2002 г), FCI (Functional Comorbidity Index, 2005г.), индекс TIBI (Total Illness Burden Index), шкала CDS (Chronic Disease Score) и их последующие версии в модификации Кларка и модель RxRisk, система (Adjusted Clinical Groups) и индекс DUSOI. Особый интерес вызывает индекс Charlson (1987 г.) — предложен для оценки отдаленного прогноза полиморбидных больных, используется для прогноза летальности и представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия сопутствующих заболеваний. Для расчета суммируются баллы,

соответствующие сопутствующим заболеваниям и добавляется один балл на каждые десять лет жизни после сорокалетнего возраста. Имеется возможность определения смертности больных, которая при отсутствии полиморбидности составляет 12 %, при 1—2 баллах — 26 %; при 3—4 баллах — 52 %, а при сумме более 5 баллов — 85 %.

Сравнительный обзор ряда индексов полиморбидности (Charlson, CIRS, Kaplan-Feinstein, GIC) и охвативший 17 методов оценки полиморбидности, продемонстрировал, что наиболее часто используемыми зарубежными коллегами методиками являются индексы CDS, ACG, Charlson, CIRS и DUSOI. Индекс Charlson являлся предпочтительным и отличался наиболее сильной доказательной базой в отношении прогнозирования летальности и оценки качества жизни.

Лекарственное лечение метастатического рака почки. Показатели общей выживаемости больных метастатическим РП неутешительны – медиана общей выживаемости составляет 13 месяцев, а 5–летняя выживаемость не превышает 5–12 % [156]. Метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) относится к группе злокачественных новообразований с высоким уровнем экспрессии белка множественной лекарственной устойчивости, что обуславливает его низкую чувствительность к химиотерапии [227; 312; 365]. Являясь резистентным к цитостатической и гормональной терапии, почечно-клеточный рак обладает определенной чувствительностью к иммуногенным воздействиям. Лучевую терапию используют только у пациентов мПКР с нерезектабельными метастазами в головной мозг или для снижения болевого синдрома, обусловленного костными метастазами [322]. Возможности лекарственного лечения мПКР долгое время были ограничены применением цитокинов, интерферонов альфа-2 (ИНФ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), сохраняют эффективность у пациентов с благоприятным прогнозом и минимальной распространенностью опухолевого процесса [84; 292; 323 334]. Новым

перспективным направлением, позволившим повысить эффективность лечения, увеличить выживаемость пациентов с мПЖР стала таргетная терапия – системная, целевая, селективно подавляющая ангиогенную и опухолевую активность лекарственная терапия [153; 156; 244]. На выбор противоопухолевой терапии мПЖР влияет ряд факторов: морфологические особенности строения опухоли, стадия заболевания (pT), поражение лимфатических узлов (pN), наличие измеряемых и не измеряемых метастазов [163; 247; 321; 343]. Эффективность лечения зависит от многих факторов (возраст, физическая активность, продолжительность времени до начала прогрессии заболевания), уровня нейтрофилов, щелочной фосфатазы, гемоглобина, скорректированного кальция и др., однако часть опухолей остается резистентной к лечению [7; 291; 312]. Для выбора эффективной тактики лекарственного лечения большое значение имеет индивидуальный прогноз, совершенствуются рекомендации по лечению с учетом морфологической характеристики опухоли, степени ее дифференцировки и злокачественности, наличия некроза опухоли, саркоматоидной трансформации с применением прогностических шкал MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) DCPM «Database Consortium Prognostic Model», IMDC и др. [151; 268; 272; 312; 314; 316]. Выделяются группы низкого, умеренного и высокого риска прогрессирования, основанные на оценке уровня лактатдегидрогеназы, гемоглобина, кальция крови, проведенной нефрэктомии в анамнезе, возраста и статуса по шкале ECOG или Карновского, локализации метастатических очагов и др. С неблагоприятным прогнозом ассоциируется пониженный уровень гемоглобина, тромбоцитоз, повышенное содержание лактатдегидрогеназы, гиперкальциемия, общее состояние больного по шкале Карновского (<80%), время от постановки диагноза до начала лечения (<1 года) [310].

На сегодняшний день одобрено 12 таргетных препаратов для лечения метастатического почечноклеточного рака, в России зарегистрировано девять,

представляющих четыре основные группы препаратов, целенаправленно воздействующих на молекулярные мишени: антиангиогенные препараты – моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF (бевацизумаб), ингибиторы рецепторов тирозинкиназ VEGF/VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих mTOR (эверолимус, темсиролимус) и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (антитела к PD-1, ниволумаб) [159; 290; 294]. При этом эффективность таргетных препаратов, зарегистрированных для той или иной линии терапии сопоставима, продолжается поиск новых факторов прогноза лечения и выживаемости [95; 274, 317]. В клиническом исследовании **TARGET** сорафениб показал преимущество перед ИНФ в первой линии лечения у пожилых, больных с выраженной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, преимущественно при несветлоклеточном раке почки и во второй линии после лечения цитокинами и ингибиторами тирозинкиназы [334; 349]. Сунитиниб признан стандартом первой линии лечения у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом и во второй линии лечения при отсутствии эффекта от цитокинов, а также – при метастазах в головной мозг, несветлоклеточном мПКР и при плохом общем состоянии больного [313; 323]. Бевацизумаб рекомендован в комбинации с интерфероном альфа-2 в качестве одного из вариантов первой линии терапии больных нерезектабельным светлоклеточным раком почки, а также при прогрессировании рака почки после хирургического лечения [133]. Клиническое исследование COMPARZ не выявило преимуществ сунитиниба перед пазопанибом [327; 333]. На основании клинических исследований темсиролимус включен в отечественные стандарты и рекомендован в первой линии терапии мПКР у пациентов с неблагоприятным прогнозом и во второй линии после терапии цитокинами или ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб или сорафениб) [6]. В соответствии с клиническими

рекомендациями RECORD1 эверолимус признан стандартом второй линии для больных преимущественно светлоклеточным мПКР после неэффективности предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб или сорафениб) [8; 236]. Противоопухолевая активность акситиниба изучена во второй линии в сравнении с сорафенибом (исследование AXIS), показавшим достоверное ($p < 0,0001$) увеличение до 6,7 месяцев медианы выживаемости без прогрессирования и препарат одобрен в качестве стандарта лечения во второй линии [5; 221; 249, 341]. В исследованиях COMPARS и PISCES показано влияние токсичности на выбор в первой линии сунитиниба и пазопаниба [327]. В исследованиях RECORD-1 и AXIS терапия эверолимусом приводила к отсрочке токсичности, а акситиниб показал лучшее качество жизни по сравнению с сорафенибом. Сравнение результатов исследований TARGET и AXIS позволило говорить о кумулятивной токсичности последовательного применения двух различных ингибиторов тирозинкиназ и эффективного использования временного перерыва, снижения дозы препаратов для уменьшения токсичности и улучшения качества жизни пациентов [249].

Несмотря на достигнутые успехи лекарственного лечения пациентов мПКР, существует ряд нерешенных проблем [328]. Невысокая продолжительность жизни и ухудшение качества жизни у большинства пациентов с мПКР на фоне проводимой терапии, развитие лекарственной резистентности к ингибиторам VEGF/VEGFR в течение 6–10 месяцев, отсутствие убедительных данных о количестве линий таргетной терапии и преимущественной последовательности (ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR) применения определяют актуальность дальнейших научных исследований [233; 236]. Отмечено, что больные мПКР, исходно рефрактерные к ингибиторам VEGFR, остаются резистентными к другим видам лекарственного лечения [122; 342]. Для широкого внедрения в клиническую практику продолжается поиск

оптимальной последовательности линий терапии и их количество при выборе препаратов таргетной терапии [7; 98; 232]. В повседневной клинической практике на выбор и доступность лекарственных препаратов для пациентов с мПЖР влияет спектр зарегистрированных в стране таргетных препаратов, внесение их в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), наличие стандартов лечения и клинических рекомендаций [172]. Ограничение финансовых ресурсов требует планирования расходов на лекарственное лечение, поиска оптимальной последовательности и количества линий терапии, основанных на доказательных фактах клинической и экономической эффективности и переносимости проводимой терапии, разработки новых организационных подходов мониторинга пациентов с мПЖР и персонализации противоопухолевой лекарственной терапии для увеличения выживаемости [100; 112, 134; 136; 269].

Таким образом, среди комплекса социально значимых онкологических заболеваний рак почки занимает одну из ведущих позиций в снижении потенциала здоровья населения России, в том числе региона Сибири и Дальнего Востока. Значимую роль в формировании заболеваемости раком почки и смертности от данной патологии играет региональная специфика, включающая совокупность факторов, связанных как с внешней средой, так и социально-биологическими характеристиками населения. Разнообразный спектр биоклиматических, социально-гигиенических условий, уникальность демографической ситуации, проблемы состояния онкологической помощи в регионе Сибири и Дальнего Востока позволяют провести эпидемиологические исследования особенностей заболеваемости РП. Эпидемиологические исследования получили доказанные факторы риска развития рака почки, однако этиология заболевания не выяснена и не обеспечивает единого представления о механизмах развития РП и методах профилактики. Программа скрининга рака почки отсутствует, а состояние

диагностики, результаты лечения и высокая запущенность не отвечают современным требованиям и нуждаются в совершенствовании мероприятий и создании новых организационных подходов по ранней диагностике, повышении эффективности диспансеризации [143]. Данные мировой и российской литературы свидетельствуют, что несмотря на имеющиеся успехи в лечении рака почки, вопросы персонализированного лечения остаются нерешенными [212; 253]. Разработка новых аргументированных организационных подходов для широкого внедрения органосохраняющих операций, изучение критериев определения объема хирургического лечения РП, влияние риска осложнений и прогноза летальности на проведение резекции почки, предотвращение почечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде, сохранения высокого качества жизни и увеличения выживаемости остаются востребованными.

Научный анализ особенностей заболеваемости и смертности от РП, их связь с воздействием факторов риска развития рака почки, причин неудовлетворительных диагностических и лечебных мероприятий, разработка и внедрение эффективных организационных мероприятий оптимизации онкологической помощи и снижения смертности от РП является актуальной проблемой здравоохранения Сибири, Дальнего Востока и Приморского края.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объект и материал исследования

Объект научного исследования представлен эпидемиологическим и клиническим блоками. Эпидемиологический блок включает исследования заболеваемости раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока (СДВ), в который входят: Сибирский федеральный округ (СФО) и Дальневосточный федеральный округ (ДФО) с общей численностью населения на 01.01.2015 г. – 25 523 190 человек (рисунок 4, таблица 1).

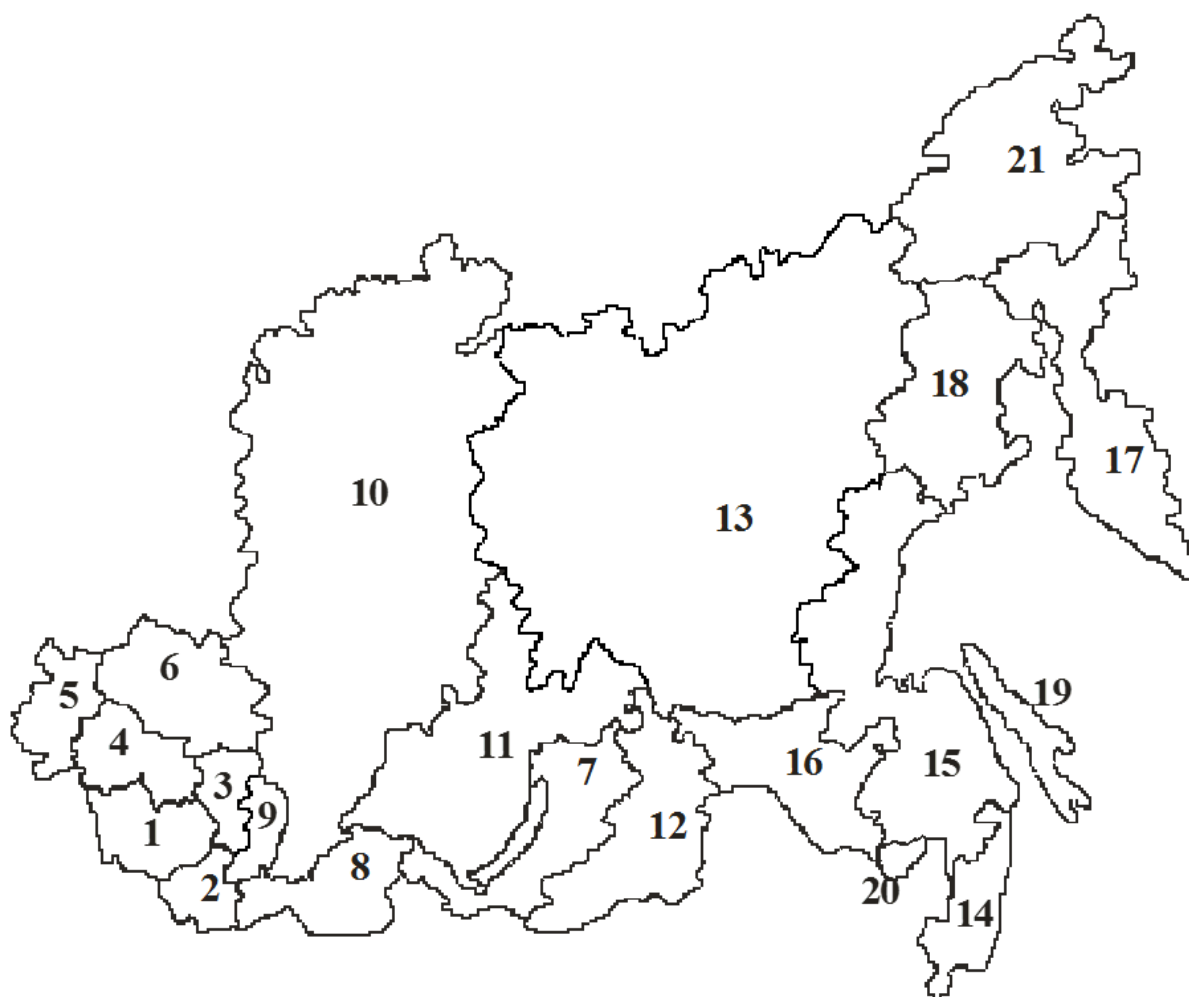


Рисунок 4 – Административно-территориальное деление региона Сибири и Дальнего Востока

В состав СФО (население 19 312 169 чел., плотность населения 4,0 чел./км²) входит 12 субъектов Российской Федерации, в том числе: 4 республики (Алтай, Бурятия, Тыва, Хакасия); 3 края (Алтайский, Забайкальский, Красноярский) и 5 областей (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская) с административным центром в г. Новосибирске.

ДФО занимает 36,0 % площади всей страны (население 6 211 021 чел., плотность населения 1,01 чел./км²), состоит из 9 регионов (таблица 1).

Таблица 1 – Административные территории СДВ

СФО:	12. Забайкальский край
1. Алтайский край	ДФО:
2. Республика Алтай	13. Республика Саха (Якутия)
3. Кемеровская область	14. Приморский край
4. Новосибирская область	15. Хабаровский край
5. Омская область	16. Амурская область
6. Томская область	17. Камчатский край
7. Республика Бурятия	18. Магаданская область
8. Республика Тыва	19. Сахалинская область
9. Республика Хакасия	20. Еврейская АО
10. Красноярский край	21. Чукотский АО
11. Иркутская область	

Отличительными особенностями ДФО являются большая удаленность от основных промышленных баз и слабая освоенность, более 70,0 % 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 и относится к числу средних по величине территорий

Российской Федерации (РФ). Площадь края составляет 164 673 км² (1,0 % площади РФ). 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 обуславливают разнообразие климатических условий с колебаниями метеорологических показателей. Зимой в крае преобладают холодные континентальные воздушные массы, а летом прохладные океанические. При этом «смягчающее» влияние на прибрежные территории оказывает муссонный климат: прохладная весна, дождливое и туманное лето, солнечная сухая осень и малоснежная с ветрами зима. В центральных и северных районах края климат континентальный. Средняя температура января от –8,4°С до –20,4°С, июля – от 12,2°С до 19,4°С. Осадки больше характерны для лета, за год количество осадков составляет 600–900 мм.

Край представлен муниципальными образованиями, состоящими из 22 сельских районов и 12 городских промышленных округов (рисунок 5). На 01.01.2015 г. численность постоянно проживающего населения края составила 1 933 308 человек, из них 75,5 % человек – городские и 24,5 % – сельские жители, в том числе 926 936 мужчин и 1 006 372 женщин. Плотность населения составляет 11,7 чел./км² (РФ – 8,4 чел./км²).

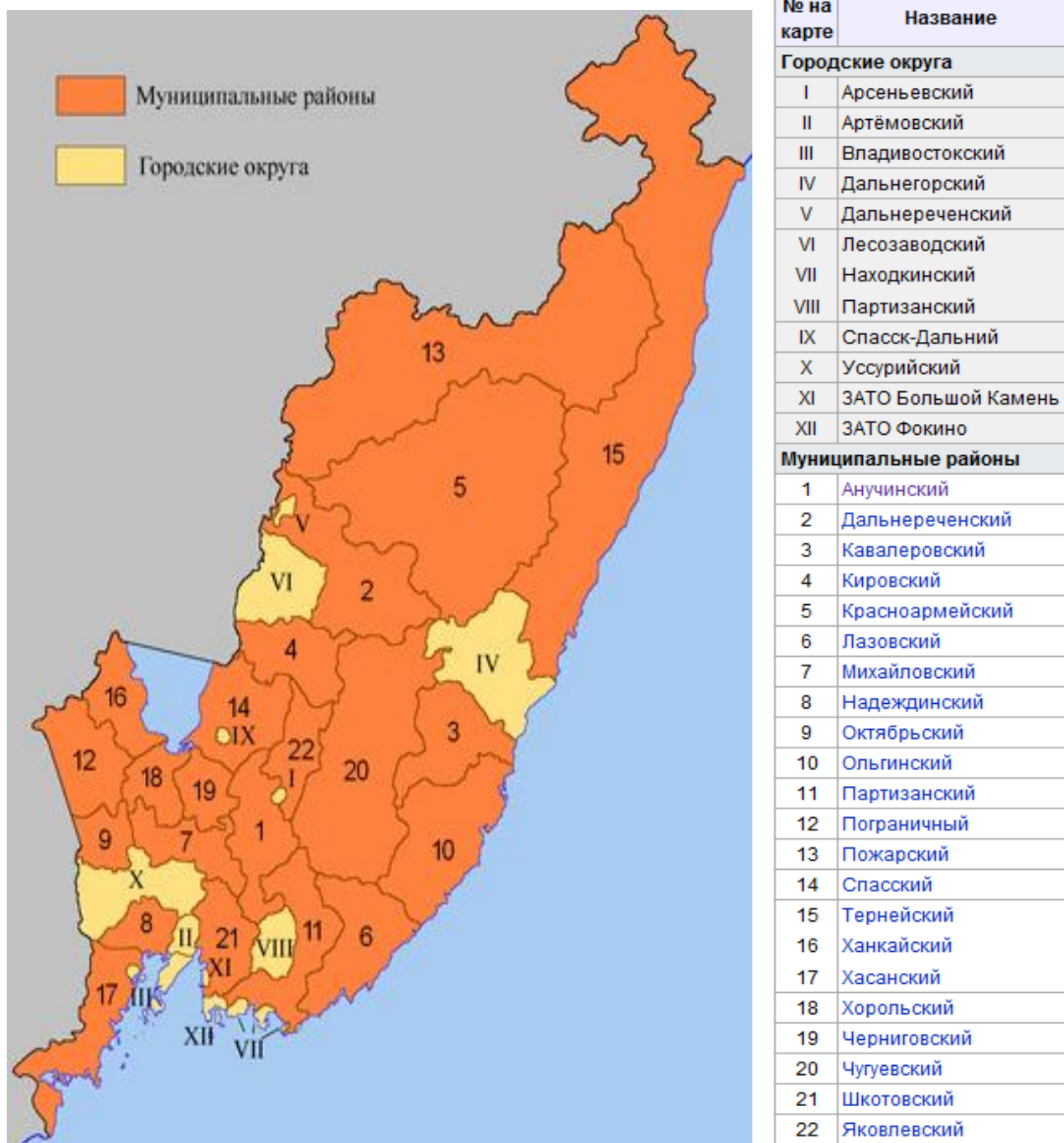


Рисунок 5 – Административно-территориальное деление Приморского края

Информационной основой эпидемиологических исследований послужила База данных о 52 059 больных с впервые выявленными случаями ЗНО почки (С64 по МКБ-10) у населения изучаемых территорий за 15 летний период с 2001 по 2015 г. (рисунок 6).



Рисунок 6 – Дизайн исследования

Базой исследования явились амбулаторно-поликлинические учреждения, онкологические диспансеры и кабинеты, стационары городских и сельских больниц, и другие учреждения, осуществляющие регистрацию, учет, диспансеризацию и лечение больных со злокачественными новообразованиями почки.

• Материалом эпидемиологического и клинического исследования явились сведения о заболеваемости, смертности и контингентах, больных РП, полученные из следующих документов:

1) учетные формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» (30 форм);

2) форма № 5 (таблица № С51) «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», за 2001–2015 гг.;

3) контрольные карты диспансерного наблюдения больного злокачественными новообразованиями – форма 030–6/У (1723 карт);

4) извещения о больном впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования – форма 090/У (1723 извещений);

5) выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием – форма 027–1/У (397 выписок);

6) протоколы на случай выявления запущенной формы злокачественного новообразования (клиническая группа IV) – форма 027–2/У (338 протоколов);

7) операционные журналы урологических отделений КГАУЗ ВКБ №2 и ГБУЗ «ПКОД» (120 журналов);

8) журналы госпитализаций различных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), где проходили обследование и лечение пациенты с новообразованиями почки (15 журналов);

9) сведения архивов ЗАГС формы 106/У об умерших от РП с 1993 по 2013 г. (1733 свидетельства);

- 10) анкеты по изучению факторов риска рака почки (585 анкет);
- 11) база данных о 52 059 больных (зарегистрировано 28 742 мужчин и 23 317 женщин) РП в регионе Сибири и Дальнего Востока за период с 2001–2015 гг., сформированная сотрудниками лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, на основе медицинской документации онкологических диспансеров (форма 030–6/У, формы № 7 и 35, медицинские отчеты патологоанатомических бюро, ЗАГС и органов Федеральной службы государственной статистики).

• Материалом клинического исследования явились данные о пациентах, полученные при анализе следующих документов:

- 1) медицинские карты стационарного пациента формы 003/у (687 карт);
- 2) медицинские карты амбулаторного пациента формы 025/у (1741 карта);
- 3) протоколы исследований лабораторной, лучевой, функциональной, диагностики и др. (5137 протоколов);
- 4) протоколы морфологического исследования операционного и биопсийного материала (607 протоколов);
- 5) протоколы патологоанатомического исследования формы 013/У (107 протоколов);
- 6) протоколы компьютерной магнитно-резонансной томографии (607 протоколов);
- 7) карты ECOG-WHO - оценки состояния больных по шкале от 0 до 5 баллов (89 карт);
- 8) карты качества жизни EORTC QLQ-C30 (35 карт).

2.2 Методы исследования

Исследования особенностей распространения РП проводились в целом по региону СДВ, в СФО, ДФО, а также по 20 административным территориям (таблица 1), входящим в его состав, за исключением Чукотского АО, из-за малой статистической представительности исходного материала.

В основу дескриптивных (описательных) исследований онкологической заболеваемости и смертности положены методы математической статистики [43; 197; 203].

Для выявления факторов риска использована аналитическая эпидемиология [202]. Для сравнения полученных результатов, по состоянию онкологической помощи населению Приморского края, использованы данные ежегодных изданий ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», Минздравсоцразвития России за 2001–2015 гг. [177–182].

В каждом случае рассматривались годовые показатели, средние за весь период исследования и средние по 5-летним периодам: 2001–2005; 2006–2010 и 2011–2015 гг. [61–73]. Исходным материалом при изучении особенностей заболеваемости и смертности от РП являлись первичные документы о заболевших и умерших. В работе были рассчитаны экстенсивные, интенсивные и стандартизованные показатели заболеваемости населения ЗНО почки и смертности от него на основе общепринятых методик с применением прямого (мировой стандарт) и косвенного методов.

Структура онкологической заболеваемости и смертности изучалась на основании экстенсивных показателей (%). Территориальные, временные и возрастные особенности заболеваемости РП исследовались с помощью повозрастных, интенсивных показателей (ИП) заболеваемости – отношение числа впервые заболевших к соответствующей численности населения на период исследования [80]. Повозрастные ИП заболеваемости раком почки анализировались по пятилетним возрастным группам 15–19; 20–24; 25–29;

30–34; 35–39; 40–44; 45–49; 50–54; 55–59; 60–64; 65–69; 70–74; 75 лет и старше [199].

Для элиминирования влияния возрастных различий в сравниваемых группах рассчитывались стандартизованные показатели (СП) с использованием метода прямой стандартизации (мировой стандарт), позволяющего сравнивать полученные результаты с данными по РФ и других территорий. ИП (интенсивный показатель) и СП нормировались на 100 тыс. соответствующего населения ($^0/_{0000}$).

Численность населения по годам определялась экстраполяцией данных переписи населения 1998, 2002, 2010 гг. [80].

Расчет повозрастных показателей проводился по формуле:

$$\text{ИП} = \frac{n \cdot 10^5}{N},$$

где n – число зарегистрированных случаев заболевания, N – средняя численность популяции за время наблюдения.

Стандартизация интенсивных показателей осуществлялась по формуле:

$$\text{СП} = \sum \text{ИП}_i \cdot \omega_i; \quad \omega_i = \frac{NS_i}{NS},$$

где ω_i – веса стандарта; NS_i – число лиц в возрастной группе по мировому стандарту; NS – численность населения по мировому стандарту [197]. Стандартные ошибки показателей рассчитывались в предположении нормального закона распределения исходных величин.

При исследовании заболеваемости по биоклиматическим, экологическим зонам и районам края, вследствие относительно малого числа больных, расчет показателей осуществлялся косвенным методом (за стандарт взяты среднедесятилетние повозрастные показатели заболеваемости раком почки населения Приморского края в целом) за 2001–2015 гг. Для сравнения показателей заболеваемости РП на этих территориях расчет заболеваемости городского и сельского населения проводился нами также косвенным

методом стандартизации. Доверительные интервалы рассчитывались на основе параметра распределения Пуассона.

Кумулятивный показатель и кумулятивный риск рассчитаны по формуле:

$$\text{Кум. показатель} = \sum_{i=1}^A a_i t_i \quad (1),$$

где: a_i – повозрастной показатель,

t_i – возрастной период.

Кумулятивный риск является риском развития злокачественного новообразования, которому лицо подвергалось бы в течение определенного периода жизни (0–74 года), при условии отсутствия всех прочих причин смерти – эта величина выражается в %, рассчитывается по формуле:

$$\text{Кум. риск} = 100 * [1 - \exp(-\text{кум. показатель}/100)] \quad (2)$$

Для определения статистической значимости полученных результатов использовался показатель относительного риска (OR) заболеть, который рассчитывали по формулам:

$$OR = X/I; I = N \cdot Y \cdot T / 100000, \quad (3)$$

где: X – заболеваемость за исследуемый период времени;

I – ожидаемое число заболеваний;

N – численность населения;

Y – средний показатель заболеваемости;

T – период времени.

Значение OR близкое 1 говорит об отсутствии риска, менее 1 – о снижении, более 1 – о повышении риска. Для определения статистической значимости OR используется критерий «хи-квадрат» (χ^2), который в данном случае рассчитывался по формуле:

$$\chi^2 = 1/n' \cdot n'' \sum (n'_i \cdot n'' - n''_i \cdot n')^2 / (n'_i + n''_i) \quad (4)$$

где n' и n'' ; n'_i и n''_i – соответственно численность и исходные данные случаев заболевания в сравниваемых группах населения. OR считается

статистически значимым по крайней мере с $p \leq 0,05$, если χ^2 не менее величины 3,84.

Для выявления территориально-географических различий распространенности рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока был рассчитан коэффициент вариации (процентное отношение среднеквадратического отклонения к средней арифметической ряда показателей) [188]:

$$V(x) = \frac{\sigma}{\bar{X}} * 100 \%, \quad (5)$$

где: \bar{x} – среднее арифметическое;

σ – среднее квадратическое отклонение.

При определении степени роста заболеваемости обусловленного «постарением» населения или повышением риска заболеть проводился компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями за 2001–2015 гг. по методическим рекомендациям Минздрава России [137; 202].

Рассчитывались компоненты прироста ИП, обусловленные изменением в половозрастной структуре населения (KV), и изменением риска заболеть, при неизменной половозрастной структуре населения (KR):

$$KV = \sum P_{i1} (n_{i2}/n_2 - n_{i1}/n_1) \times 100\%,$$

$$KR = (\sum P_{i2} n_{i1}/n_1 - \sum P_{i1} n_{i1}/n_1) \times 100\%,$$

где: P_{i1} – заболеваемость в возрасте i в 2001–2005 гг.; P_{i2} – заболеваемость в возрасте i в 2011–2015 гг.; n_{i2} и n_{i1} – численность населения в возрасте i в соответствующие периоды времени; n_2 и n_1 – общая численность населения в эти годы.

При исследовании возрастных особенностей рака почки рассчитывались средний возраст заболевших по методу взвешенной средней величины и медиана, [108], делящая вариационный ряд на две равные половины, и вычислялись при помощи начетного ряда, которые

сопоставлялись с данными по России согласно справочным данным [175; 181].

Для оценки характера динамики в сравниваемых периодах времени исследовались временные тренды заболеваемости РП и смертности от данной патологии, определялся темп прироста и среднегодовой прирост согласно методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [137; 202].

При решении задач, связанных с описанием динамики заболеваемости, смертности и прогноза этого процесса, заболеваемость и смертность ЗНО почки исследовалась с использованием уравнений линейной регрессии. При помощи экстраполяции полученных уравнений линейной регрессии на последующие годы рассчитывались прогностические уровни заболеваемости и смертности до 2020 г. Для оценки характера динамики заболеваемости РП использовались показатели темп прироста и среднегодовой прирост. Тренды (мужской и женской уровней заболеваемости) этого роста с большой степенью значимости (коэффициент корреляции – 0,98, $p < 0,001$) описаны уравнением:

$$\text{СП} (\text{‰}_{0000}) = a_{\text{regr}} + b_{\text{regr}}T, \text{ где}$$

a_{regr} и b_{regr} – коэффициенты регрессии, рассчитанные по стандартной методике [108].

T – количество лет, прошедших от начала отсчета, в данном случае $T_0 = 2001$ г.

Методологической и теоретической основой при оценке распространения рака почки в биоклиматических и экологических зонах, стали фундаментальные разработки отечественных учёных по биоклиматологии, медицинской географии, экологии, проблемам воздействия муссонного климата на человека в Дальневосточном регионе [25]. Согласно проведенных исследований территория Приморского края ранжирована на 3 биоклиматические зоны (морского побережья,

континентальной и переходной от морского побережья к континентальной) и 4 зоны экологического напряжения (критическая, напряженная, удовлетворительная и относительно благоприятная). Наложением данных заболеваемости раком почки на карту экологического и биоклиматического районирования проведен анализ и прослежены причинно-следственные связи в зонах экологического напряжения.

С учетом численности населения проводилась процедура расчета доверительных интервалов вариации фоновых данных и относительный риск.

Степень достоверности различий заболеваемости РП приведена методом многомерного статистического анализа по критерию хи-квадрат (χ^2), Mann-Whitney [38].

Анализ факторов риска, связанных с возникновением РП, проведен по методике «случай-контроль» у 585 больных РП и здоровых добровольцев. «Случай» – сведения о 231 больных РП, среднего возраста $58,2 \pm 1,7$ года, минимальный возраст – 44 года, максимальный – 88 лет. «Контроль» – 354 здоровых от новообразований почек людей, среднего возраста $57,4 \pm 2,2$ года, минимальный возраст – 45 лет, максимальный – 87 лет. Количественная оценка величины риска возникновения РП рассчитана как отношение шансов для риска возникновения РП при наличии или отсутствии изучаемого фактора риска: $OR_i = \frac{a_i \cdot d_i}{b_i \cdot c_i}$, где OR_i – отношение шансов, рассчитанное по результатам i -го исследования; a_i – число случаев наличия фактора риска в группе больных; b_i – число случаев отсутствия фактора риска в группе больных; c_i – число случаев наличия фактора риска в группе здоровых; d_i – число случаев отсутствия фактора риска в группе здоровых. Для оценки значимости связи риска возникновения РП с исследуемым фактором использовался критерий Пирсона (χ^2) и для отношения шансов рассчитывался 95%-й доверительный интервал [74; 172; 215]. По результатам анализа строилась прогностическая модель для формирования групп риска

РП на основе Байесовского классификатора для качественных признаков [43]. Апробация полученной прогностической модели проводилась на случайной экзаменационной выборке. Оценка диагностической эффективности прогностической модели проводилась по показателям чувствительности (S_e), специфичности (S_p), диагностической точности (D_e), прогностической ценности положительного (PV_+) и отрицательного (PV_-) результатов.

Оценка показателей состояния онкологической службы проводилась за 2011–2015 гг. согласно рекомендациям по отчетным формам № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» [182;202].

Блок клинических исследований представлен 3 766 пациентами, находящимися в базе данных по Приморскому краю, куда включены больные с РП почки с 2001 по 2015 г. по материалам популяционного ракового регистра ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Всего за 15 лет выявлено 3 766 больных РП, из них мужчин было 54,7 % (2 059), женщин – 45,3% (1 707), соотношение составило 1,2 раза. Распределение впервые выявленных, умерших больных РП, контингента, индекса накопления по годам представлено в таблицах 2 и 3.

Средний возраст больных РП рассчитывался по методу взвешенной средней величины и составил у мужчин $60,1 \pm 11,05$ года (медиана 60,2 лет), у женщин $62,2 \pm 0,6$ года (медиана 63,3 лет).

За исследуемый период умерло 1 897 пациентов, что составило 50,4 % от числа взятых на учет. Из числа умерших от причин, связанных с основным заболеванием умерло 89,2 % (1692) больных, от осложнений лечения – 0,3 % (6), от других заболеваний – 10,5 % (199) больных.

В группе умерших мужчины составили 60,6 % (1150), женщины – 39,4 % (747), соотношение составило 1,5 раза. С 2011 г. в федеральных формах статистического учета введены дополнительные сведения по учету ЗНО почки – стадии, контингенты, одногодичная летальность, доля диагнозов, подтвержденных морфологически, что отражено в главе 7 «Состояние».

Таблица 2 – Количество заболевших и умерших больных от рака почки населения Приморского края (2001–2015 гг.)

Годы	Взято на учет в отчетном году больных с впервые в жизни установленным диагнозом			Умерло в отчетном году больных		
	всего	муж	жен	всего	муж	жен
2001	169	104	65	105	67	38
2002	194	109	85	98	63	35
2003	194	94	107	107	75	32
2004	192	100	92	118	63	55
2005	236	128	108	126	72	54
2006	217	108	109	132	80	52
2007	245	142	103	117	71	46
2008	251	126	125	120	75	45
2009	273	152	121	134	78	56
2010	287	167	120	129	75	54
2011	345	190	155	141	90	51
2012	296	171	125	139	82	57
2013	269	144	125	145	83	62
2014	303	157	146	137	90	47
2015	295	167	128	149	86	63
Всего	3766	2059	1707	1897	1150	747

Стадирование рака почки проводилось по системе TNM/pTNM классификации American Joint Committee on Cancer – AJCC (2010 г.), принятой в Российской Федерации [18].

Таблица 3 – Количество больных раком почки, состоявших на учете в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» за период с 2001 по 2015 г.

Годы	Состояло на конец года	Состояло 5 лет и более		ИНК
		Абс.	%	
2001	439	101	23,0	2,6
2002	582	138	23,7	3,0
2003	563	137	24,3	2,9
2004	557	139	25,0	2,9
2005	710	185	26,1	3,0
2006	825	231	28,0	3,8
2007	758	228	30,1	3,3
2008	901	286	31,7	3,6
2009	990	326	32,9	3,6
2010	1049	351	33,5	3,7
2011	1253	411	34,1	3,7
2012	1411	491	34,8	4,8
2013	1574	684	43,5	5,9
2014	1784	835	46,8	6,7
2015	1900	978	51,5	7,3

Для обследования пациентов использованы физикальные, лабораторные и инструментальные методы:

1) физикальные исследования функции почек, печени, сердечной деятельности, желудочно-кишечного тракта и т.д. (перкуссия, аускультация, пальпация и др.);

2) стандартные лабораторные гематологические, биохимические, иммуно-серологические исследования;

5) методы лучевой диагностики – ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТГ), рентгенография органов грудной клетки, костей;

6) методы радионуклидной диагностики – исследование костей скелета для оценки распространенности опухолевого процесса с метастазами в кости;

7) чрезкожная биопсия опухоли почки;

8) биопсия лимфатических узлов наружной локализации пункционная или операционная;

9) методы морфологической верификации диагноза – гистологические, цитологические;

10) исследование почечной функции с помощью вычисления скорости клубочковой фильтрации (СКФ); степень нарушений СКФ оценивали по классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – KDOQI.

Результаты выживаемости больных РП (общая выживаемость – ОВ, выживаемость без прогрессии – ВВП) вычисляли по методу Каплана–Майера. Достоверность различий оценивали при помощи log rank теста, критерия Стьюдента (t) и Гехана (z) [39; 107; 206].

Характер лечебной тактики определялся стадией заболевания, возрастом, общим соматическим статусом пациентов, риском осложнений и прогноза летальности, что позволило провести исследование результатов хирургического (таблица 4, 5, 6) и противоопухолевого лекарственного, в том числе таргетной терапии – 88 пациентам РП [17]. Анализ пациентов, получивших хирургическое лечение, выполнен в двух наиболее крупных государственных учреждениях здравоохранения Приморского края – Владивостокской клинической больнице № 2 и Приморском краевом онкологическом диспансере, и были разделены на 2 сопоставимые клинические подгруппы. Первую подгруппу (n_1) составили 124 пациента,

которым выполнены органосохраняющие операции, вторую подгруппу (n_2) – 127 пациентов, подвергнутых нефрэктомии.

Таблица 4 – Характеристика оперированных пациентов локализованным раком почки

Показатель	Всего пациентов (N=251)	Подгруппа 1: резекция почки ($n_1=124$)	Подгруппа 2: нефрэктомия ($n_2=127$)	P
Всего больных T1-2N0M0, из них:	251(100,0%)	124(100,0%)	127(100,0%)	—
мужчины	183(72,9%)	90(72,6%)	93(73,2%)	0,957
женщины	68(27,1%)	34(27,4%)	34(26,8%)	0,915
Сторона поражения: правая почка	117(46,6%)	62(50,0%)	55(43,3%)	0,288
левая почка	127(50,6%)	57(46,0%)	70(55,1%)	0,149
обе почки	7(2,8%)	5(4,0%)	2(1,6%)	0,235
Размер опухоли: медиана $\pm \delta$ (мм)	45,0 \pm 18,9	35,0 \pm 13,9	58,0 \pm 18,5	0,001

В исследуемой группе (N=251) мужчин было в 2,7 раза больше – 72,9 % (183), чем женщин – 27,1% (68). Поражение опухолью правой и левой почек встречалось практически с одинаковой частотой: в 46,6 % (117) и 50,6 % (127) случаях соответственно подгруппе. Двухстороннее поражение почек регистрировалось в 2,8 % (7) случаев в целом по группе. Возраст оперированных пациентов варьировал от 22 до 87 лет, медиана возраста по группе в целом составила 56 \pm 10,4 года (таблица 5). В 1-й подгруппе – 55 \pm 10,9 года (от 22 до 77 лет), во 2-й подгруппе – 57 \pm 9,6 года (от 31 до 87 лет), значимых различий в возрасте по подгруппам и среди мужчин и женщин не было. Большинство оперированных пациентов были с первой стадией заболевания – 81,7 % (205), численность пациентов по стадиям рака почки была практически одинаковой в обеих группах. Пациенты со второй стадией

составили 18,3 % и в подгруппе «резекций» были в меньшем количестве и поэтому имели меньший средний размер опухоли (таблица 6).

Таблица 5– Распределение исследуемых больных раком почки, получивших хирургическое лечение по возрасту

Показатель	Всего пациентов (n=251)	Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)	Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)	P
Возраст: медиана ± δ (лет):	56±10,4	55±10,9	57±9,6	0,124
мужчины	57±10,7	56±11,4	57±9,7	0,455
женщины	55±9,6	53±9,6	58±9,2	0,001

Таблица 6 – Распределение больных раком почки по стадиям заболевания

Стадия заболевания		Всего пациентов (n=251)	Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)	Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)	P
I	pT1aN0M0 pT1bN0M0	205(81,7%)	113(91,1%)	92(72,5%)	0,061
II	pT2aN0M0 pT2bN0M0	46(18,3%)	11(8,9%)	35(27,5%)	0,001

Послеоперационные осложнения у больных РП оценивались по пяти степеням в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien-Dindo, риск хирургических осложнений – по нефрометрической шкале R.E.N.A.L., прогноз летальности – индексу коморбидности Чарлсона [357]. Сравнительный анализ качества жизни проведен у 35 больных локализованным РП (T1-2N0M0) в возрасте от 47 до 80 лет, получивших хирургическое лечение в урологических отделениях Владивостокской клинической больницы № 2. Анкетирование проведено с использованием опросника EORTC-QLQ C30 перед операцией и в послеоперационном периоде. Анкета EORTC-QLQ C30 включала 2 группы шкал – симптоматические и функциональные. Для статистической обработки ответы

пациентов группировали по шкалам опросников и подвергались процедуре линейной трансформации от 0 до 100 с определением медианы и процентилей. Полученные данные по всем 23 шкалам функционирования и симптоматики обобщали методами непараметрической статистики с оценкой достоверности динамики качества жизни критериями Вилкоксона и Манна-Уитни. Для повышения эффективности и доступности лекарственного противоопухолевого лечения (нежелательные явления, ОВ и ВВП), мониторинга пациентов с мПКР создан оригинальный территориальный электронный регистр пациентов с мПКР, содержащий несколько модулей, с указанием паспортных данных, наименований лекарственных препаратов, разовых, курсовых доз и необходимого количества препаратов из расчета на год, номера и даты протокола врачебной комиссии онкологического диспансера, а для пациентов получающих лекарственное лечение регистрация эффективности, прогрессии, осложнений лечения, выживаемость.

В электронный регистр внесены сведения о 446 пациентах с мПКР за период 2007–2015 гг., из которых пациенты включались в открытое наблюдательное клиническое исследование. Из 88 пациентов с мПКР, включенных в исследование и получивших несколько линий лекарственного лечения, нефрэктомия выполнена 87,5 % (77), резекция почки – 1,1 % (1), у 11,4 % (10) пациентов проведена биопсия опухоли в связи с наличием противопоказаний к хирургическому лечению. В группу таргетного лекарственного лечения вошли 71,6 % мужчин 28,4 % женщин (таблица 7).

Средний возраст пациентов составил $55,5 \pm 9,6$ года, минимальный – 33, максимальный – 76 лет. У всех пациентов диагноз рака почки верифицирован морфологически (таблица 8).

У большинства пациентов (40,9 %) заболевание диагностировано в IV стадии (T4N0M1, T1-3N0-1M1) преимущественно с метастазами в кости, легкие, лимфатические узлы и печень (таблица 9).

Таблица 7 – Характеристика пациентов с мПКР группы лекарственной терапии

Пол	Количество пациентов, абс. (%)	Возраст (лет)	
		средний ($m \pm \delta$)	мин/макс
мужчины	63 (71,6)	55,8±9,8	33–76
женщины	25 (28,4)	54,8±9,2	38–73
Всего:	88 (100,0)	55,5±9,6	33–76

Таблица 8 – Распределение пациентов, получивших таргетную терапию по гистологической структуре и степени дифференцировке раком почки, %

Гистологическая структура рака почки	Количество пациентов абс (%)	Степень дифференцировки опухоли, абс (%)			
		G1	G2	G3	G4
светлоклеточный	(77) 87,5	9	26	33	9
папиллярный	5 (5,7)	2	2	1	0
хромофобный	3 (3,4)	1	1	1	0
онкоцитарная карцинома	2 (2,3)	1	1	0	0
собир-х протоков Беллини	1 (1,1)	0	0	0	1
Всего:	88 (100,0%)	13 (14,8)	30 (34,1)	35 (39,8)	10 (11,4)

Пациенты с прогрессированием заболевания, с исходно диагностированной III стадией составили 30,7 %, I и II стадиями – 4,5 % и 23,9 % соответственно. Достоверность расчета ВВП и ОВ оценено с использованием критерия Гехана (z) и поправку Йейтса.

Клиническая эффективность оценивалась по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. (от англ. Response evaluation criteria in solid tumours) [337]. Стоимость и расчет финансовых затрат на лекарственное лечение проведен на основании документа, утвержденного в РФ «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за

счет средств обязательного медицинского страхования (от 18 декабря 2015 года № 06/11/20)» [110].

Таблица 9 – Распределение пациентов раком почки по исходным стадиям, получивших таргетную терапию

Стадия заболевания	Количество пациентов, абс. (%)
I стадия	4 (4,5)
T1aN0M0	2 (2,3)
T1bN0M0	2 (2,3)
II стадия	21 (23,9)
T2aN0M0	10 (11,4)
T2bN0M0	11 (12,5)
III стадия	27 (30,7)
T3aN0M0	10 (11,4)
T3bN0M0	3 (3,4)
T3cN0M0	3 (3,4)
T1-3N1M0	11 (12,5)
IV стадия	36 (40,9)
T4N0M0	5 (5,7)
T4N0M1	5 (5,7)
T1-3N0-1M1	26 (29,4)

Для оценки экономической эффективности таргетных препаратов, применяемых в лечении пациентов с мПКР, проведен расчет коэффициента «затраты–эффективность» (cost–effectiveness/efficacyratio, CER) на основе построения марковской модели, описывающей динамику прогрессирования и гибели пациентов, оценивающий удельную стоимость года жизни пациента [90; 220].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ MS Excel, Statistica 8.0, MS Office и разработанных в лаборатории эпидемиологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. При решении всех статистических задач принят уровень значимости $p \leq 0,05$. Наличие связи между факторами риска, частотой злокачественных новообразований и

предопухолевых заболеваний оценивали с помощью критерия « χ^2 », достоверность различий относительных величин – по критерию Стьюдента [186; 206]. Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12. 1993, № 2288). Информационная основа исследований является достаточно представительной для решения поставленных в работе задач, а используемые методы корректны для этих целей.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПОЧКИ В РЕГИОНЕ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА (2001–2015 гг.)

Изучение эпидемиологической ситуации по раку почки в регионе Сибири и Дальнего Востока до сих пор носило фрагментарный характер. Неравномерность географического распространения РП, выраженное его различие среди мужчин и женщин, между городскими жителями и сельскими, противоречивость отдельных гипотез о факторах риска могут свидетельствовать о связи возникновения этих злокачественных новообразований со средой обитания человека [217], поэтому региональный эпидемиологический подход к изучению РП в регионе актуален. Настоящая глава посвящена особенностям географического распространения РП по отдельным территориям Сибири и Дальнего Востока, обладающим своими природными, техногенными и социальными особенностями с учетом возраста и пола исследуемых.

3.1. Рак почки в структуре онкологической заболеваемости населения региона Сибири и Дальнего Востока

На территории СДВ с 2001 по 2015 г. было зарегистрировано 52 059 случаев РП, из них 28 742 у мужчин (55,2 %) и 23 317 у женщин (44,8 %). Среди мужского населения случаи заболевания РП в этот период встречались на 23,2 % чаще.

Структура онкологической заболеваемости населения региона Сибири и Дальнего Востока изучена в целом по региону на оба пола, у мужского и женского населения в динамике по трем 5-леткам и в целом за исследуемый период. Представленные круговые диаграммы демонстрируют структуру мужской онкологической заболеваемости средней по региону Сибири и Дальнего Востока основных (удельный вес не менее 3,0 %) нозологических форм в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг. (рисунок 7).

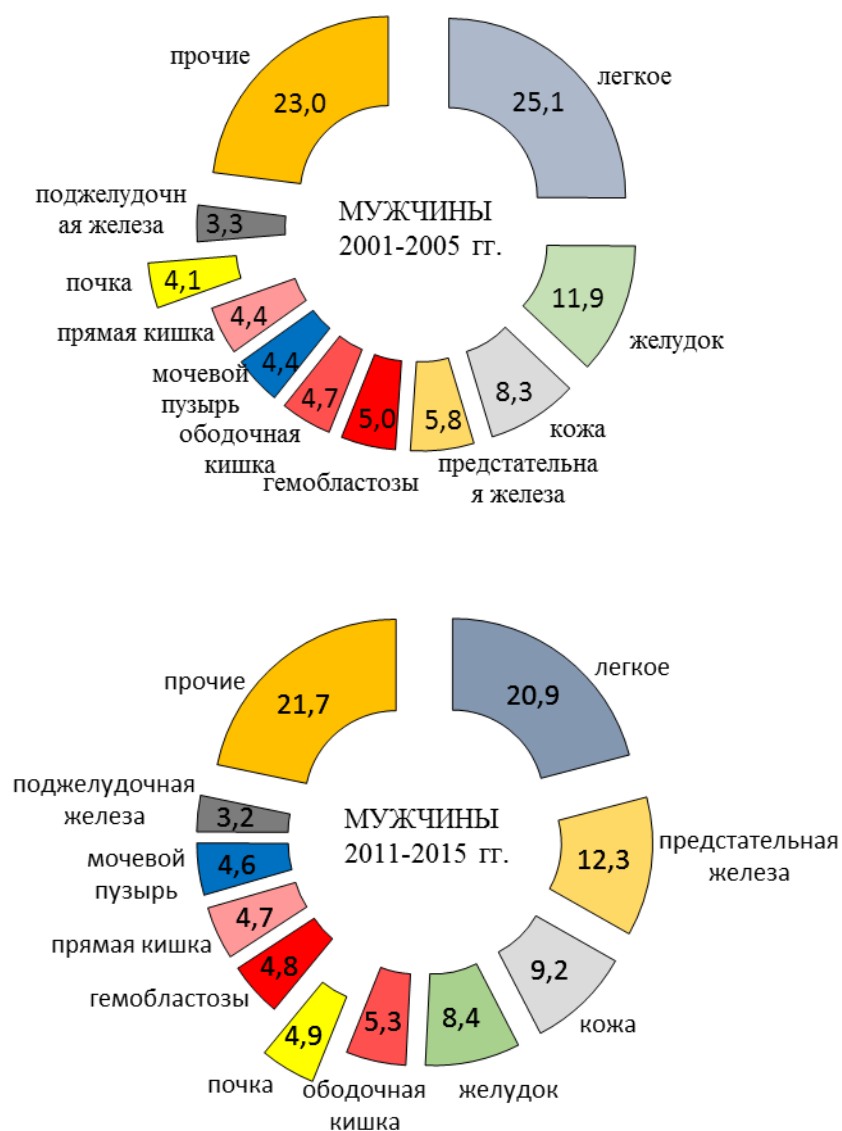


Рисунок 7 – Структура онкологической заболеваемости мужского населения региона Сибири и Дальнего Востока, %

В целом за период исследования в структуре заболеваемости РП на оба пола он занял 7 ранговое место после рака легкого, кожи, желудка, ободочной, прямой кишки, гемобластозов, удельный вес его составлял 3,9 % (3,8–3,9); в первой 5-летке на долю РП приходилось 3,5 % (3,5–3,6), в третьей – 4,3 % (4,2–4,3). У мужчин в среднем за исследуемый период – 4,5 % (4,4–4,6), в первой 5-летке на долю РП приходилось 4,1 % (4,0–4,2), и он находился на 9-м месте, то 2011–2015 гг. доля РП выросла на 19,5 % (4,9 (4,8–5,0)), и он занял 6-е ранговое место после рака легкого, предстательной

железы, кожи, желудка, ободочной кишки. В то же время круговые диаграммы структуры женской онкологической заболеваемости средней по региону Сибири и Дальнего Востока имели следующий вид (рисунок 8):

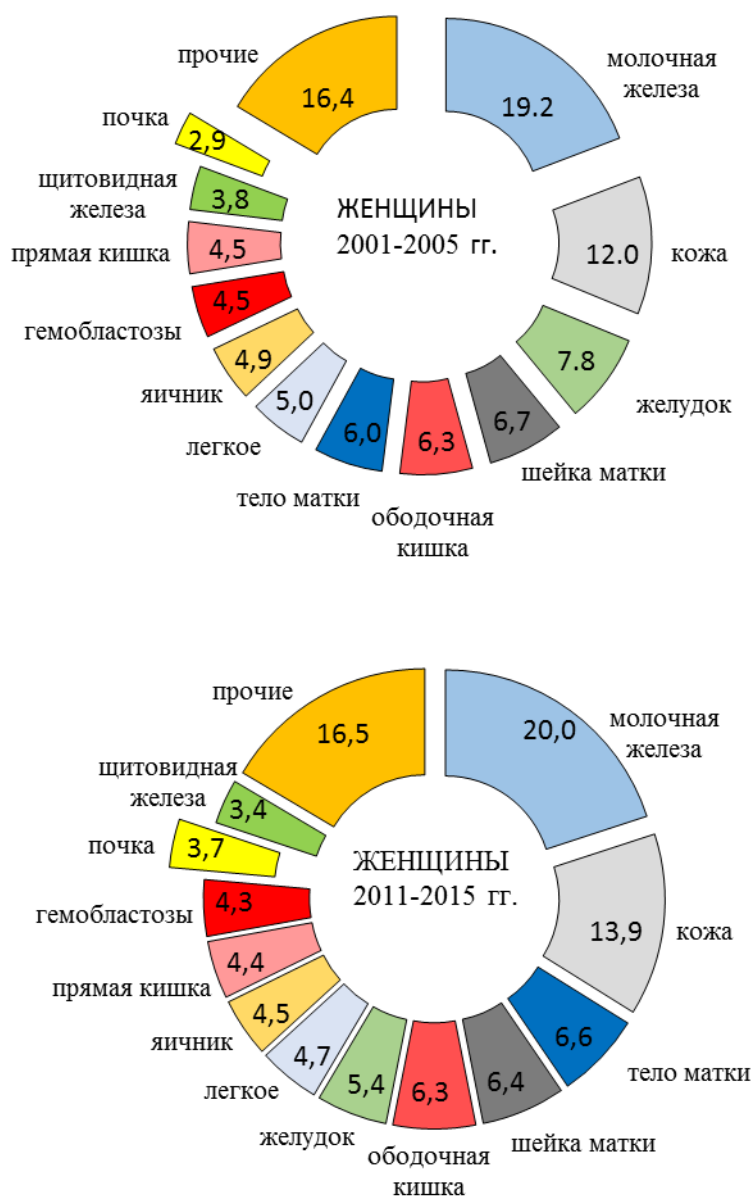


Рисунок 8 – Структура онкологической заболеваемости женского населения региона Сибири и Дальнего Востока, %

У женщин в среднем за исследуемый период – 3,3 (3,2–3,3) %, в первой за то же время доля РП выросла на 27,6 % с 2,9 (2,8–3,0) до 3,7 (3,6–3,7) % переместившись с 12-го на 11-ое место, и не попав в первую десятку

локализаций. Рассмотрены структуры в каждой из 20 территорий региона отдельно у мужской части населения (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика доли удельного веса рака почки, ее доверительные интервалы и ранговые места (R) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения административных территорий региона Сибири и Дальнего Востока

Территория	2001–2005 гг.		2011–2015 гг.	
	Доля, %	R	Доля, %	R
Алтайский край	3,7 (3,4–3,9)	9	4,2 (4,0–4,5)	9
Республика Алтай	3,5 (2,5–4,6)	9	5,3 (4,1–6,6)	5
Кемеровская область	4,0 (3,7–4,2)	10	5,2 (4,9–5,5)	7
Новосибирская область	3,8 (3,6–4,1)	9	4,8 (4,5–5,0)	9
Омская область	4,4 (4,1–4,7)	9	5,2 (4,9–5,5)	6
Томская область	3,9 (3,5–4,4)	9	4,5 (4,1–4,9)	9
Республика Бурятия	4,2 (3,7–4,8)	8	5,4 (4,8–5,9)	6
Республика Тыва	2,4 (1,6–3,4)	13	3,7 (2,8–4,8)	8
Республика Хакасия	3,6 (3,0–4,2)	10	4,9 (4,3–5,5)	6
Красноярский край	4,7 (4,4–5,0)	7	5,0 (4,7–5,2)	7
Иркутская область	4,9 (4,5–5,2)	7	5,3 (5,1–5,6)	6
Забайкальский край	4,5 (4,0–5,1)	5	4,6 (4,1–5,1)	7
Республика Саха	4,1 (3,5–4,7)	7	5,4 (4,9–6,1)	7
Приморский край	3,6 (3,3–3,9)	10	5,0 (4,7–5,4)	6
Хабаровский край	3,9 (3,6–4,3)	8	4,6 (4,3–5,0)	8
Амурская область	3,6 (3,2–4,1)	11	4,5 (4,0–5,0)	8
Камчатский край	6,5 (5,5–7,6)	4	7,2 (6,2–8,2)	5
Магаданская область	5,1 (3,9–6,3)	6	6,7 (5,4–8,1)	4
Сахалинская область	4,0 (3,5–4,6)	10	5,3 (4,7–5,9)	7
Еврейская АО	2,7 (1,9–3,6)	13	5,3 (4,2–6,4)	7
СФО	4,2 (4,1–4,3)	9	4,9 (4,8–5,0)	6
ДФО	3,9 (3,7–4,1)	10	5,1 (4,9–5,3)	6

СДВ	4,1 (4,0–4,2)	9	4,9 (4,8–5,0)	6
РФ	4,0 – 2005 г.	9	4,6 – 2015 г.	9

В первой 5-летке (2001–2005 гг.) показатели удельного веса мужского населения колебались от 2,4 (1,6–3,4) (Республика Тыва) до 6,5 (5,5–7,6) (Камчатский край), коэффициент вариации 21,8 %, в третьей – от 3,7 (2,8–4,8) (Республика Тыва) до 7,2 (6,2–8,2) (Камчатский край), коэффициент вариации 21,6 %.

Анализ данных таблицы 11 показал, что в 2001–2005 гг. на 7 административных территориях: в Омской (4,4 %), Иркутской (4,9), Магаданской (5,1) областях, в Красноярском (4,7), Забайкальском (4,5), Камчатском (6,5) краях, в Республике Бурятия (4,2), доля удельного веса РП была выше, чем в СДВ (4,1) и РФ (4,0 %), однако среди них статистически значимый ($p < 0,05$) уровень показателей отмечен только в Иркутской области, в Красноярском и Камчатском краях. В 2011–2015 гг. на 12 административных территориях: в Кемеровской (5,2 %), Омской (5,2), Иркутской (5,3), Магаданской (6,7), Сахалинской (5,3) областях, в Красноярском (5,0), Приморском (5,0), Камчатском (7,2) краях, в Республиках Алтай (5,3), Бурятия (5,4) и Саха (5,4), в Еврейской АО (5,3), доля удельного веса РП была выше, чем в СДВ (4,9) и РФ (4,6 %), при этом превышение статистически значимо только для Иркутской, Магаданской областей и Камчатского края ($p < 0,05$).

За период между 2001–2005 и 2011–2015 гг. удельный вес РП в структуре заболеваемости на всех территориях вырос: в СФО – на 16,7 %, в ДФО – на 30,5, в СДВ – на 19,5 %, в РФ – на 15,0 %. Статистически значимый рост ($p < 0,05$) выявлен на 11 административных территориях: в Кемеровской (в 1,3 раза), Новосибирской (в 1,3), Омской (в 1,2), Сахалинской (в 1,3) областях, в Алтайском (в 1,1), Приморском (в 1,4), Хабаровском (в 1,2) краях, в Республиках, Бурятия (в 1,4), Хакасия (в 1,4),

Саха (в 1,3), в Еврейской АО (в 2,0), а также в СФО (в 1,2), ДВО (в 1,3), СДВ (в 1,2 раза). Самый высокий показатель удельного веса РП отмечен в Еврейской АО, в Республике Хакасия и в Приморском крае (таблица 11).

Таблица 11 – Динамика доли удельного веса рака почки, ее доверительные интервалы и ранговые места (R) в структуре онкологической заболеваемости женского населения региона Сибири и Дальнего Востока

Территория	2001–2005 гг.		2011–2015 гг.	
	Доля, %	R	Доля, %	R
Алтайский край	2,5 (2,3–2,7)	13	3,4 (3,2–3,6)	12
Республика Алтай	2,9 (2,1–4,0)	12	4,3 (3,3–5,4)	9
Кемеровская область	2,6 (2,4–2,8)	12	3,9 (3,7–4,1)	11
Новосибирская область	2,6 (2,4–2,8)	13	3,5 (3,3–3,7)	11
Омская область	3,0 (2,7–3,3)	12	3,8 (3,6–4,1)	11
Томская область	2,6 (2,2–2,9)	11	3,4 (3,1–3,7)	11
Республика Бурятия	3,1 (2,7–3,5)	12	4,0 (3,5–4,4)	10
Республика Тыва	2,1 (1,4–3,0)	12	2,7 (2,0–3,6)	12
Республика Хакасия	2,2 (1,7–2,7)	12	4,0 (3,5–4,6)	10
Красноярский край	3,4 (3,2–3,7)	11	3,4 (3,2–3,6)	11
Иркутская область	3,8 (3,6–4,1)	11	4,4 (4,1–4,6)	11
Забайкальский край	2,9 (2,5–3,2)	12	3,4 (3,1–3,8)	11
Республика Саха	3,4 (2,9–4,0)	13	4,3 (3,8–4,8)	11
Приморский край	2,8 (2,6–3,1)	12	3,5 (3,2–3,7)	11
Хабаровский край	2,9 (2,6–3,2)	11	3,5 (3,2–3,8)	11
Амурская область	3,2 (2,8–3,7)	11	3,4 (3,0–3,8)	11
Камчатский край	4,0 (3,2–4,9)	11	3,9 (3,3–4,6)	11
Магаданская область	3,8 (2,8–4,9)	10	4,0 (3,0–5,0)	10
Сахалинская область	3,0 (2,5–3,5)	12	3,9 (3,5–4,5)	11
Еврейская АО	2,6 (1,9–3,5)	11	3,8 (3,0–4,8)	10
СФО	2,9 (2,8–3,0)	12	3,7 (3,6–3,8)	11
ДФО	3,1 (2,9–3,2)	11	3,6 (3,5–3,8)	11
СДВ	2,9 (2,8–3,0)	12	3,7 (3,6–3,7)	11
РФ	2,8 – 2005 г.	11	3,2 – 2015 г.	11

В ряде территорий РП переменял свое ранговое место, в результате, если в первой 5-летке на 17 территориях РП входил в первую десятку локализаций, то в последней 5-летке уже на всех административных территориях Сибири и Дальнего Востока рак почки был в первой десятке локализаций. В Еврейской АО доля РП в структуре онкологической заболеваемости увеличилась в 2,0 раза ($p < 0,05$), что привело к изменению рангового места с 13-го на 7-е после рака легкого, желудка, предстательной железы, кожи, ободочной и прямой кишки.

Анализ показал, что среди женского населения в первой 5-летке (2001–2005 гг.) показатели удельного веса колебались от 2,1 (1,4–3,0) (Республика Тыва) до 4,0 (3,2–4,9) (Камчатский край), коэффициент вариации – 19,2 %, в третьей – от 2,7 (2,0–3,6) (Республика Тыва) до 4,4 (4,1–4,6) (Иркутская область), коэффициент вариации – 15,4 %.

В первой 5-летке (2001–2005 гг.) на 9 административных территориях: в Омской (3,0 %), Иркутской (3,8), Амурской (3,2), Магаданской (3,8), Сахалинской (3,0) областях, в Красноярском (3,4), Камчатском (4,0) краях, в Республиках Бурятия (3,1), Саха (3,4), доля удельного веса РП была выше, чем в СДВ (2,9) и РФ (2,8 %), однако статистически значимый ($p < 0,05$) рост отмечен в Иркутской области, в Красноярском и Камчатском краях и в Республике Саха.

В 2011–2015 гг. на 11 административных территориях: в Кемеровской (3,9 %), Омской (3,8), Иркутской (4,4), Магаданской (4,0), Сахалинской (3,9) областях, Камчатском крае (3,9), в Республиках Алтай (4,3), Бурятия (4,0), Хакасия (4,0) и Саха (4,3), в Еврейской АО (3,8), доля удельного веса РП была выше, чем в СДВ (3,7) и РФ (3,2 %), при этом статистически значимый ($p < 0,05$) рост выявлен в Кемеровской, Иркутской областях и Республике Саха. За период между 2001–2005 и 2011–2015 гг. удельный вес РП в структуре заболеваемости в СФО и СДВ вырос на 27,6 %, в ДФО – на 16,1 %.

В динамике статистически значим ($p < 0,05$) рост удельного веса РП отмечен на 11 административных территориях: в Кемеровской (в 1,5 раза), Новосибирской (в 1,3), Омской (в 1,3), Томской (в 1,3), Иркутской (в 1,2), Сахалинской (в 1,3) областях, в Алтайском (в 1,4), Приморском (в 1,3), Хабаровском (в 1,2) краях, в Республиках Бурятия (в 1,3), Хакасия (в 1,8), а также в СФО (в 1,3), ДФО (в 1,2) и СДВ (в 1,3 раза). Самый высокий рост удельного веса РП отмечен в Республике Хакасия, в Кемеровской области и в Алтайском крае. При этом, в первой 5-летке в первую десятку локализаций вошла только Магаданская область, в третьей – Республики Алтай, Бурятия, Хакасия, Магаданская область и Еврейская АО.

3.2. Заболеваемость раком почки населения Сибири и Дальнего Востока

Для показателей заболеваемости РП населения региона СДВ характерен постепенный рост во времени (рисунок 9).

Заболеваемость РП на оба пола, за исследуемый период по региону колебалась от $7,9 \pm 0,1$ (в 1-пятилетке) до $11,1 \pm 0,2$ (в 3-пятилетке) ‰_{0000} . У мужчин заболеваемость РП за период исследования в среднем составила $13,0 \pm 0,2$ ‰_{0000} и выросла от $10,9 \pm 0,3$ ‰_{0000} в первой 5-летке до $15,0 \pm 0,3$ ‰_{0000} в третьей; у женщин показатели в среднем составляли $7,2 \pm 0,1$ ‰_{0000} и от $5,8 \pm 0,2$ ‰_{0000} до $8,6 \pm 0,2$ ‰_{0000} , полученные оценки вполне соответствуют средним показателям по РФ, которые в 2015 г. составили $13,3 \pm 0,1$ ‰_{0000} у мужчин и $7,3 \pm 0,1$ ‰_{0000} – у женщин [68].

Рассчитанный коэффициент вариации как у мужчин (20,2 %), так и у женщин (15,3 %) менее 33,3 % свидетельствует о средней степени вариабельности показателя и относительной изменчивости заболеваемости РП в регионе, таким образом, совокупность считается однородной [188].

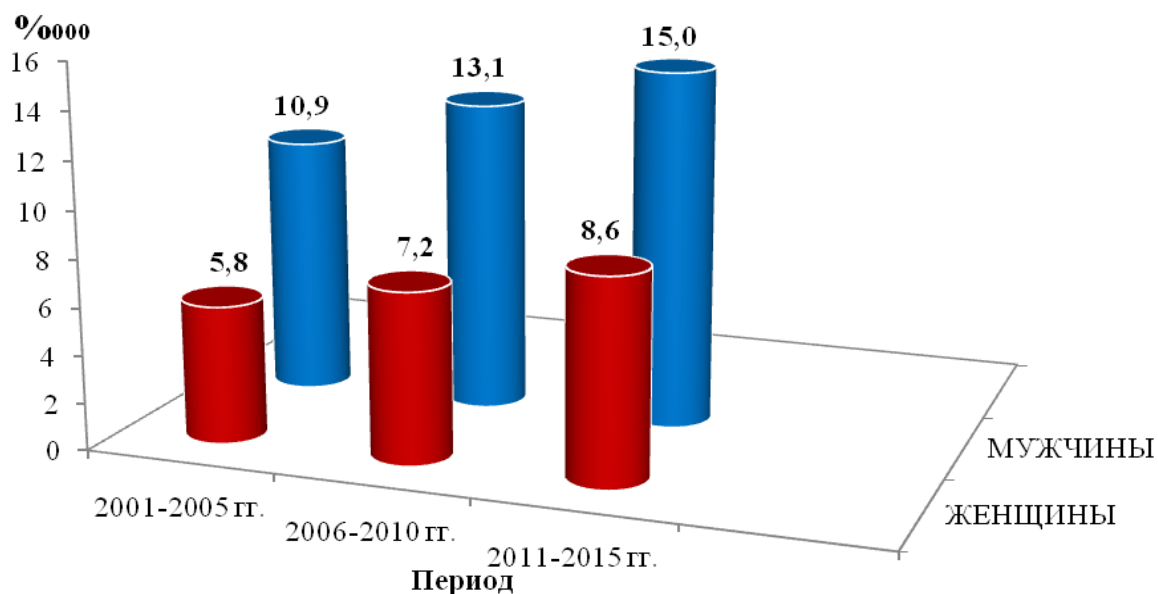


Рисунок 9 – Заболеваемость раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока (СП на 100 тыс. населения)

С возрастом заболеваемость РП среди населения растет. На рисунке 10 представлены кривые этого роста в различные периоды времени, из которого видно, что уровень заболеваемости РП не одинаков и зависит от возраста. За исследуемый период с 15 до 30 лет процесс роста идет медленно: у мужчин колеблясь в пределах 0,2–0,5 ‰, у женщин – 0,2–0,6 ‰.

Наиболее высокий прирост заболеваемости наблюдался в период с 30 до 39 лет, когда показатели возросли в 3–4 раза, как среди мужского, так и среди женского населения. Затем темпы повозрастного роста несколько снизились, и с 40 до 59 лет заболеваемость выросла в среднем вдвое.

С 60 лет показатели менялись незначительно (на 14,8–30,0 %) и, достигнув пика в 65–69 лет, после 70–74 лет у представителей обоих полов заболеваемость снизилась. В целом же на возраст 50–69 лет приходится 60,0 % заболевших мужчин и 56,3 % – женщин.

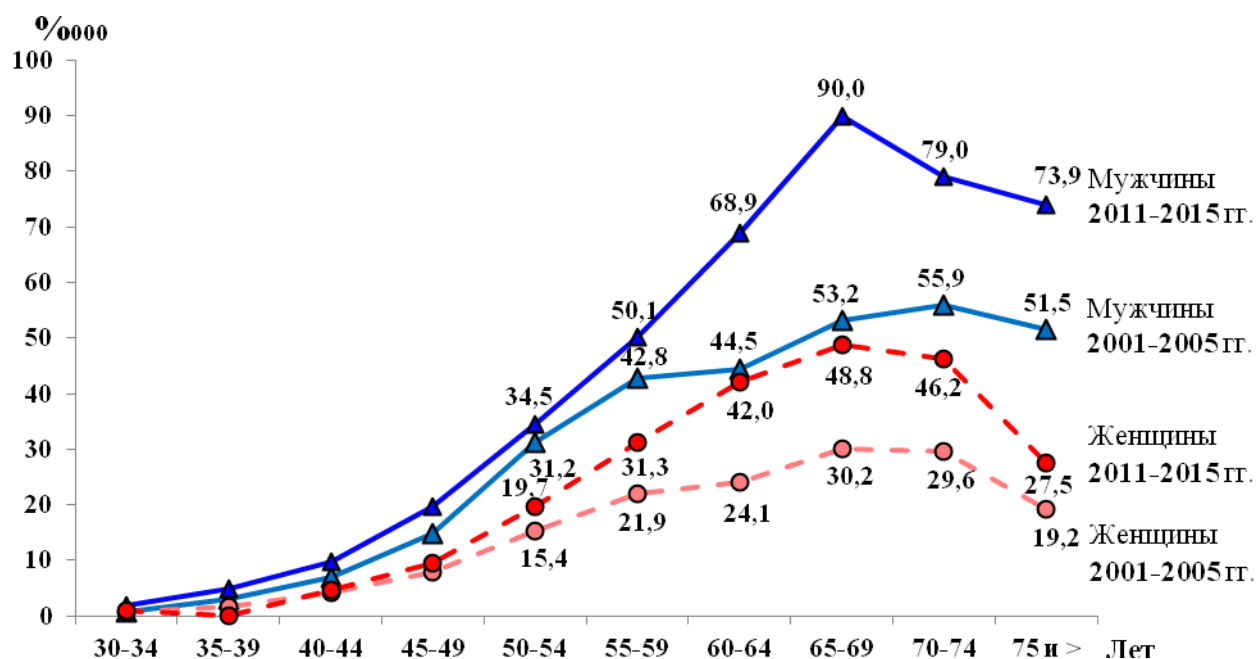


Рисунок 10 – Повозрастная (после 30 лет) заболеваемость раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока в различные периоды времени (ИП на 100 тыс. населения)

У мужчин РП в среднем встречался в 1,8 раз чаще, чем у женщин. В первой 5-летке значительные различия (в 2,0 раза) были отмечены в возрасте 50–54 лет, в третьей (в 1,8 раза) – в 60–69 лет. Существенная разница отмечена в 75 лет и старше, когда в первую и третью 5-летки мужчины заболевали в 2,7 раза чаще, чем женщины (рисунок 9). Кумулятивный риск развития РП у мужчин за 75-летний период жизни в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,5 %, за третью (2011–2015 гг.) – 2,1 %; у женщин – 0,8 % и 1,1 % соответственно.

Относительный риск заболеваемости РП и мужчин, и женщин в Приморском крае ниже, чем в регионе Сибири и Дальнего Востока. ОР статистически значим ($p \leq 0,05$) только среди мужского населения в первой 5-летке и за весь период наблюдения, когда χ^2 выше 3,84.

В регионе Сибири и Дальнего Востока наблюдается статистически значимый ($p < 0,05$) рост среднего возраста заболевших РП мужчин и женщин. За исследуемый период мужчины постарели на 1,1 года (средний возраст

59,1±0,3 в 2001–2005 гг. и 60,2±0,2 лет в 2011–2015 гг.), медиана возрастного распределения больных составила 59,5 и 60,7 соответственно; женщины – на 1,2 года (61,3±0,3 и 62,5±0,3 лет соответственно); медиана в обеих 5-летках равна 62,8 лет.

Компонентный анализ выявил, что общий прирост ИП по региону за период исследования (между первой и третьей 5-летками) 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) (таблица 14).

3.3. Заболеваемость раком почки населения административных территорий Сибири и Дальнего Востока

Изучение заболеваемости РП среди населения всех административных территорий выявило относительно высокую вариабельность показателей от территории к территории 25,0 % (мужчины), 21,5 (женщины), 23,2 % (оба пола).

У мужчин распределение заболеваемости РП по территориям региона представлено в таблице 12 и на рисунке 11. В 2001–2005 гг. заболеваемость РП колебалась от 4,8±2,0 ‰ в Республике Тыва, до 14,1±1,0 ‰ в Омской области. В группу территорий повышенной заболеваемости попали Алтайский (11,0±0,8 ‰), Красноярский (11,8±0,8 ‰), Камчатский (12,7±2,6 ‰) края; Новосибирская (11,2±0,8 ‰), Томская (12,1±1,4 ‰), Магаданская (12,1±3,5 ‰), Иркутская (12,8±0,8 ‰), Сахалинская (13,3±2,2 ‰), Омская (14,1±1,0 ‰) области, где показатели были выше, чем по СДВ, но статистически значимое ($p < 0,05$) различие отмечено только в Иркутской и Омской областях.

Таблица 12 – Заболеваемость РП мужского населения административных территорий Сибири и Дальнего Востока (СП на 100 тыс. населения)

Территория	Стандартизованный показатель за годы, ‰		Прирост за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %	
	2001–2005	2011–2015	Темп прироста	Среднемеж-пятилетний темп прироста
Алтайский край	11,0±0,8	14,4±0,9	30,7	14,3
Республика Алтай	8,9±2,9	12,6±3,3	40,8	18,7
Кемеровская область	9,5±0,7	14,0±0,8	47,8	21,6
Новосибирская область	11,2±0,8	15,7±0,9	39,7	18,2
Омская область	14,1±1,0	17,3±1,1	22,9	10,9
Томская область	12,1±1,4	14,6±1,4	20,4	9,7
Республика Бурятия	9,3±1,3	13,0±1,5	40,6	18,6
Республика Тыва	4,8±2,0	8,9±2,8	85,9	36,4
Республика Хакасия	7,3±1,4	14,0±1,9	90,7	38,1
Красноярский край	11,8±0,8	14,9±0,9	26,3	12,4
Иркутская область	12,8±0,8	18,8±1,1	46,9	21,2
Забайкальский край	9,6±1,2	11,6±1,3	20,2	9,6
Республика Саха	9,8±1,5	12,5±1,5	27,6	13,0
Приморский край	9,3±0,8	13,5±0,9	45,6	20,7
Хабаровский край	10,9±1,1	14,3±1,2	30,8	14,4
Амурская область	8,6±1,2	12,0±1,4	40,2	18,4
Камчатский край	12,7±2,6	21,0±3,1	65,0	28,4
Магаданская область	12,1±3,5	21,9±6,1	80,6	34,4
Сахалинская область	13,3±2,2	18,7±2,3	40,8	18,7
Еврейская АО	8,3±2,8	16,6±3,7	99,1	41,1
СФО	11,2±0,3	15,2±0,3	35,5	16,4
ДФО	10,1±0,5	14,4±0,6	41,9	19,1
СДВ	10,9±0,3	15,0±0,3	37,0	17,1
РФ	10,7±0,1 за 2005 г.	13,3±0,1 за 2015 г.	24,3	11,5

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 ($8,3 \pm 2,8$ ‰).

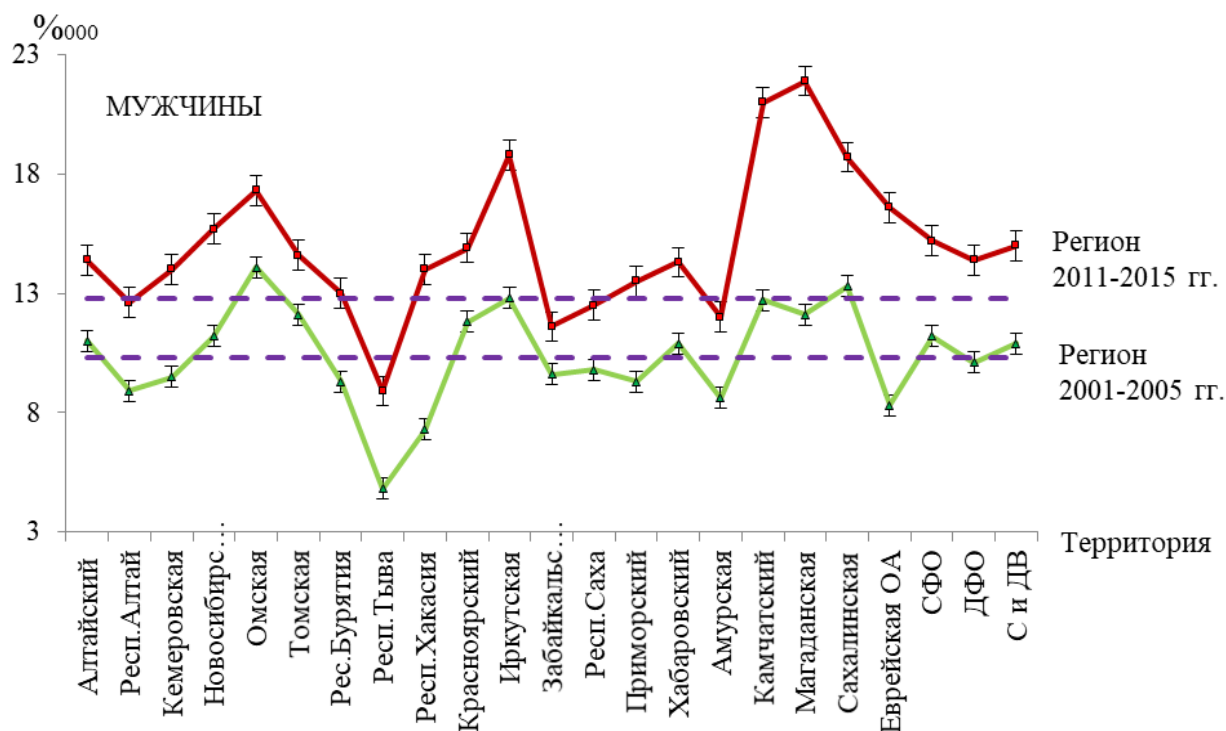


Рисунок 11 – Заболеваемость раком почки мужского населения территорий Сибири и Дальнего Востока в динамике за 2001–2005 гг. и 2011–2015 гг. (СП на 100 тыс. мужского населения)

На период 2011–2015 гг. выделяются территории повышенного риска РП: Новосибирская ($15,7 \pm 0,9$ ‰), Омская ($17,3 \pm 1,1$ ‰), Сахалинская ($18,7 \pm 2,3$ ‰), Иркутская ($18,8 \pm 1,1$ ‰), Магаданская ($21,9 \pm 6,1$ ‰) области и Камчатский край ($21,0 \pm 3,1$ ‰) Еврейской АО ($16,6 \pm 3,7$ ‰) по сравнению (с показателями заболеваемости РП) с регионом Сибири и Дальнего Востока, статистически значимый ($p < 0,05$) рост отмечен в Омской, Иркутской, Магаданской областях и Камчатском крае.

В то же время риск снижен в Республиках Тыва ($8,9 \pm 2,8$ ‰), Саха ($12,5 \pm 1,5$ ‰), Алтай ($12,6 \pm 3,3$ ‰), в Амурской области ($12,0 \pm 1,4$ ‰) и

Забайкальском крае ($11,6 \pm 1,3 \text{ ‰}_{0000}$). В динамике, по сравнению с первой 5-летней (2001–2005 гг.), в третьей (2011–2015 гг.) заболеваемость РП среди мужчин на всех территориях выросла в 1,2–2,0 раза. При этом распределение заболеваемости РП мужчин по территориям в значительной степени повторяет таковое в 2001–2005 гг. (таблица 13).

Таблица 13 – Общий прироста (t, %) интенсивных показателей между 2001–2005 и 2011–2015 гг., компоненты их прироста за счет изменения возрастного состава населения (KV, %), факторов риска (KR, %), совместное влияние изменения возрастного состава населения и факторов риска (KVR, %) заболеваемости РП населения региона Сибири и Дальнего Востока

Территория	Мужчины				Женщины			
	t	KV	KR	KVR	t	KV	KR	KVR
Алтайский край	52,1	17,1	30,1	4,9	40,1	10,4	30,0	0,6
Республика Алтай	43,0	7,1	27,9	8,0	45,9	5,1	33,6	7,2
Кемеровская область	31,0	7,1	25,0	0,9	86,4	9,1	74,2	3,1
Новосибирская область	49,1	9,9	39,7	-0,5	40,9	3,0	34,0	3,9
Омская область	38,4	18,5	22,8	-2,9	19,9	7,5	10,6	1,8
Томская область	38,0	16,8	20,8	0,4	89,4	9,4	61,1	18,9
Республика Бурятия	52,7	14,7	38,9	-0,9	45,9	15,3	27,3	3,3
Республика Тыва	95,5	8,4	72,4	14,7	97,1	14,9	67,5	14,7
Республика Хакасия	29,2	7,1	24,3	-2,2	157,2	15,3	129,5	12,4
Красноярский край	41,8	16,2	25,4	0,2	42,0	12,8	27,3	1,9
Иркутская область	64,0	15,0	46,0	3,0	78,7	12,0	54,6	12,1
Забайкальский край	30,2	9,4	16,4	4,4	48,9	37,6	31,8	-20,5
Республика Саха	63,9	30,0	32,2	1,7	58,1	23,2	26,5	8,4
Приморский край	73,2	19,4	47,3	6,5	66,4	15,9	40,2	10,3
Хабаровский край	51,6	17,1	31,3	3,2	76,9	19,4	47,9	9,6
Амурская область	66,5	15,9	40,1	10,5	44,5	13,1	20,6	10,8
Камчатский край	90,4	24,1	45,4	20,9	65,3	28,4	36,3	0,6
Магаданская область	79,6	26,6	30,5	22,5	70,5	21,8	35,4	13,3
Сахалинская область	74,7	22,4	42,2	10,1	73,2	26,2	40,2	6,8
Еврейская АО	146,1	14,9	103,8	27,4	77,0	15,5	43,9	17,6
СФО	50,2	14,3	34,5	1,4	70,1	13,5	50,7	5,9
ДФО	68,5	20,0	41,8	6,7	31,2	8,2	20,0	3,0
СДВ	54,3	15,6	35,9	2,8	68,9	14,8	47,3	6,8

Наиболее высокий прирост / при среднемежпятилеточном темпе прироста РП, по сравнению с СДВ, зафиксирован на 13 территориях, самые высокие показатели имели место в Республиках Тыва (85,9 % / 36,4 %) и Хакасия (90,7 % / 38,1 %), в Магаданской области (80,6 % / 34,4 %) и в Еврейской АО (99,1 % / 41,1 %); самый низкий – в Томской области (20,4 % / 9,7 %) и Забайкальском крае (20,2 % / 9,6 %).

При проведении компонентного анализа было выявлено, что общий прирост интенсивных показателей заболеваемости среди мужского населения на всех территориях был обусловлен, главным образом, риском заболеть (KR: от 16,4 до 103,8 %).

Существенной компонентой явилось изменение возрастного состава и численности населения (KV: от 7,1 до 30,0), кроме Республики Алтай (KVR – 8,0), Тыва (KVR – 14,7) и Еврейская АО (KVR – 27,4 %), где второй значимой компонентой явилось совместное влияние изменения возрастного состава населения и факторов риска заболеть, т.е. – III компонента, влияние которой на большинстве территорий незначительно, за исключением перечисленных.

Характер распределения уровней заболеваемости РП среди женщин административных территорий региона демонстрирует, что у женщин РП встречается в среднем в 1,8–1,9 раза реже, чем у мужчин (таблица 14). Однако это соотношение характерно только после 35 лет. До этого возраста различия между мужской и женской заболеваемостью находятся в пределах доверительных интервалов. В 2001–2005 гг. заболеваемость РП у женщин колебалась от $3,2 \pm 1,4$ $^0/_{0000}$ в Республике Тыва до $8,0 \pm 1,8$, $^0/_{0000}$ в Камчатском крае (рисунок 12). В группу территорий повышенного риска РП среди женщин, по отношению в целом к СДВ вошли 8 территорий: Омская, Иркутская, Амурская, Магаданская и Сахалинская области, Красноярский, Камчатский края, Республика Саха.

Таблица 14 – Заболеваемость РП женского населения административных территорий Сибири и Дальнего Востока (СП, на 100 тыс. населения)

Территория	Стандартизованный показатель за годы, ‰		Прирост за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %	
	2001–2005	2011–2015	Темп прироста	Среднемеж-пятилетний темп прироста
Алтайский край	5,5±0,5	8,6±0,6	57,9	25,6
Республика Алтай	5,7±2,2	7,8±2,1	36,6	16,9
Кемеровская область	4,8±0,4	8,0±0,5	66,9	29,2
Новосибирская область	5,7±0,5	8,6±0,6	52,4	23,4
Омская область	6,3±0,6	9,7±0,7	53,9	24,1
Томская область	5,2±0,8	9,0±1,0	71,8	31,1
Республика Бурятия	5,9±0,9	7,7±0,9	31,4	14,6
Республика Тыва	3,2±1,4	5,5±1,7	72,0	31,2
Республика Хакасия	4,3±1,0	9,0±1,3	112,4	45,7
Красноярский край	6,2±0,5	8,0±0,5	28,8	13,5
Иркутская область	7,3±0,6	11,2±0,7	53,3	23,8
Забайкальский край	5,7±0,8	7,6±0,9	33,1	15,3
Республика Саха	6,2±1,0	8,2±1,0	31,7	14,8
Приморский край	5,5±0,6	7,6±0,6	39,8	18,2
Хабаровский край	5,6±0,7	8,3±0,8	48,1	21,7
Амурская область	6,5±1,0	7,6±1,0	17,2	8,3
Камчатский край	8,0±1,8	11,0±2,0	37,0	17,0
Магаданская область	7,7±2,5	10,0±2,6	30,0	14,0
Сахалинская область	7,2±1,2	10,2±1,4	42,8	19,5
Еврейская АО	5,5±1,8	8,4±2,2	50,9	22,8
СФО	5,8±0,2	8,7±0,2	51,0	22,9
ДФО	6,0±0,3	8,3±0,4	37,3	17,2
СДВ	5,8±0,2	8,6±0,2	47,4	21,4
РФ	5,6±0,1 за 2005 г.	7,3±0,1 за 2015 г.	30,4	14,2

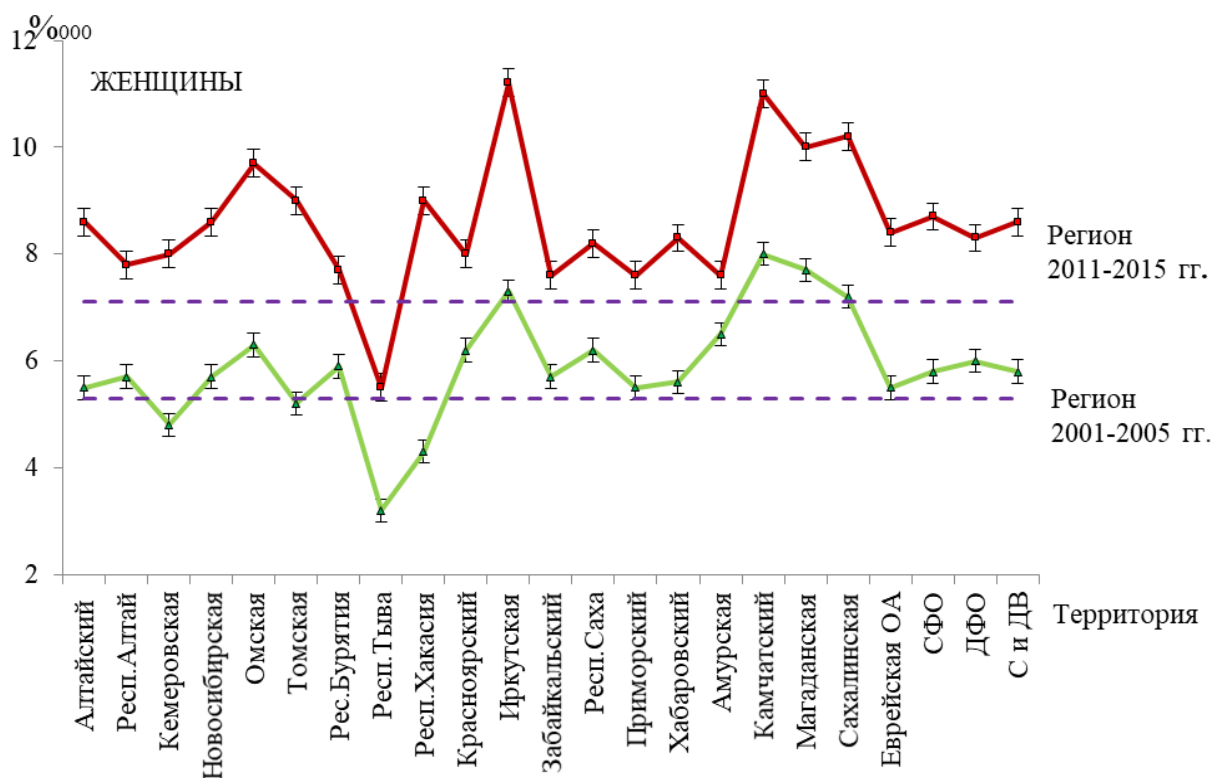


Рисунок 12 – Заболеваемость раком почки женского населения территорий Сибири и Дальнего Востока в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг. (СП на 100 тыс. населения)

Статистически значимое различие показателей отмечено в Камчатском ($8,0 \pm 1,8$ ‰) крае, Иркутской ($7,3 \pm 0,6$ ‰) и Сахалинской ($7,2 \pm 1,2$ ‰) областях, в группу пониженного риска кроме Республики Тыва, Хакасия ($4,3 \pm 1,0$ ‰) и Кемеровская область ($4,8 \pm 0,4$ ‰).

В 2011–2015 гг. заболеваемость РП на территориях СДВ колебалась от $5,5 \pm 1,7$ ‰ в Республике Тыва до $11,2 \pm 0,7$ ‰ в Иркутской области. В группу территорий повышенного риска РП среди женщин, по отношению в целом к СДВ вошли 7 территорий: Омская, Томская, Иркутская, Магаданская и Сахалинская области, Камчатский край и Республика Хакасия. Статистически значимое различие показателей отмечено в Камчатском ($11,0 \pm 2,0$ ‰) крае, Омской ($9,7 \pm 0,7$), Иркутской ($11,2 \pm 0,7$) и Сахалинской ($10,2 \pm 1,4$) областях; в группу пониженного риска – Республика Тыва ($5,5 \pm 1,7$ ‰). В динамике, по сравнению с первой 5-леткой (2001–2005 гг.), в третьей

(2011–2015 гг.) заболеваемость РП среди женщин на всех территориях выросла в 1,2–2,0 раза.

Самый высокий прирост / при среднемежпятилеточном темпе прироста РП отмечен в Республиках Хакасия (112,4 % / 45,7 %), Тыва (72,0 % / 31,2 %) и в Томской области (71,8 % / 31,1 %), самый низкий – в Амурской области (17,2 % / 8,3 %) и Красноярском крае (28,8 % / 13,5 %) (таблица 15).

Компонентный анализ выявил, что на всех территориях основной компонентой прироста ИП у женщин является риск заболеть РП (KR: от 10,6 до 129,5 %) (таблица 14). Второй значимой компонентой явилось изменение возрастного состава и численности населения (KV: от 3,0 до 37,6); исключение составили Республика Тыва (KV – 14,9; KVR – 14,7) и Иркутская область (KV – 12,0; KVR – 12,1), где I и III компоненты практически равны по своей значимости и Новосибирская (KVR – 3,9), Томская (KVR – 18,9) области и Еврейская АО (KVR – 17,6 %), где существенной компонентой явилось совместное влияние изменения возрастного состава населения и факторов риска заболеть – III компонента, влияние которой на большинстве территорий незначительно, за исключением перечисленных.

За период исследования заболеваемость РП на оба пола по всему региону колебалась от $5,7 \pm 0,8$ $^{0}/_{0000}$ (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 ($11,9 \pm 0,9$ $^{0}/_{0000}$) край, пониженного – Тыва ($5,7 \pm 0,8$ $^{0}/_{0000}$).

3.4 Прогностическая оценка заболеваемости раком почки населения Сибири и Дальнего Востока

В оценке состояния здоровья населения необходимым этапом является прогнозирование заболеваемости с целью обоснования системы мероприятий по ее профилактике. В основу прогнозирования взята пятнадцатилетняя

динамика заболеваемости РП мужского и женского населения Сибири и Дальнего Востока, использованы данные о ее уровнях за 2001–2015 гг. на исследуемых территориях. Уравнения трендов были рассчитаны, исходя из данных заболеваемости за весь период наблюдения, что позволило произвести прогнозирование заболеваемости по исследуемым районам на 2020 г. Тренды (мужской и женской уровней заболеваемости) этого роста с большой степенью значимости (коэффициент корреляции – 0,98, $p < 0,001$) описаны уравнением:

$$\text{СП} (\text{‰}_{0000}) = a_{\text{regr}} + b_{\text{regr}}T, \text{ где}$$

a_{regr} и b_{regr} – коэффициенты регрессии, рассчитанные по стандартной методике [108].

T – количество лет, прошедших от начала отсчета, в данном случае $T_0 = 2001$ г.

Для оценки характера развития ситуации на протяжении исследуемого периода 2001–2015 гг. и получения прогностической оценки заболеваемости РП до 2020 г., были рассмотрены погодичные показатели заболеваемости населения региона Сибири и Дальнего Востока и отдельных его территорий. Для мужского населения эти характеристики представлены в таблице 15 и рисунке 13, из которых видно, что с достаточно высокой степенью значимости тренды годовых уровней заболеваемости можно описать линейными уравнениями.

Приведенные в этой таблице оценки прогноза на 2020 г. говорят о том, что к этому времени при условии сохранения выявленных тенденций в группе повышенного риска оказывается мужское население Магаданской (27,4 ‰₀₀₀₀), Иркутской (23,0), Сахалинской (22,3) областей, Камчатского края (25,3), Еврейской АО (23,6).

Кроме того, в эту группу к 2020 г. могут попасть также мужчины Омской (19,4), Новосибирской (18,5) областей и Республики Хакасия (18,3).

Таблица 15 – Уравнения трендов динамики заболеваемости раком почки мужского населения территорий региона Сибири и Дальнего Востока в период 2001–2015 гг. (СП, на 100 тыс. населения, Т – лет), коэффициент корреляции (r), его значимость (p) и прогноз заболеваемости на 2020 г.

Территория	Уравнение тренда	r	P <	Прогноз, ⁰ /0000
Алтайский край	СП = 10,3 + 0,3Т	0,85	0,001	17,0
Республика Алтай	СП = 70,0 + 0,4Т	0,55	0,05	15,0
Кемеровская область	СП = 87,6 + 0,4Т	0,87	0,001	16,3
Новосибирская область	СП = 10,8 + 0,4Т	0,83	0,001	18,5
Омская область	СП = 13,1 + 0,3Т	0,76	0,001	19,4
Томская область	СП = 11,9 + 0,3Т	0,51	0,05	17,7
Республика Бурятия	СП = 86,7 + 0,4Т	0,65	0,01	15,9
Республика Тыва	СП = 49,1 + 0,3Т	0,51	0,05	11,1
Республика Хакасия	СП = 58,6 + 0,6Т	0,86	0,001	18,3
Красноярский край	СП = 10,8 + 0,3Т	0,69	0,01	16,5
Иркутская область	СП = 11,9 + 0,6Т	0,86	0,001	23,0
Забайкальский край	СП = 88,4 + 0,2Т	0,58	0,05	13,0
Республика Саха	СП = 11,0 + 0,2Т	0,50	0,05	13,6
Приморский край	СП = 90,0 + 0,3Т	0,73	0,01	15,7
Хабаровский край	СП = 10,3 + 0,3Т	0,82	0,001	16,6
Амурская область	СП = 82,4 + 0,3Т	0,68	0,01	13,5
Камчатский край	СП = 10,6 + 0,7Т	0,76	0,001	25,3
Магаданская область	СП = 10,5 + 0,8Т	0,79	0,001	27,4
Сахалинская область	СП = 11,2 + 0,6Т	0,67	0,01	22,3
Еврейская АО	СП = 66,2 + 0,8Т	0,83	0,001	23,6
СФО	СП = 10,4 + 0,4Т	0,96	0,001	17,8
ДФО	СП = 95,6 + 0,4Т	0,94	0,001	16,8
СДВ	СП = 10,2 + 0,4Т	0,98	0,001	17,5

Самая низкая заболеваемость РП у мужчин прогнозируется в Республике Тыва (11,1), в Забайкальском крае (13,0), в Амурской области (13,5) и Республике Саха (14,3 ‰).

При условии сохранения выявленной тенденции, согласно аналитическим представлениям динамики роста, к 2020 г. заболеваемость РП среди мужчин может вырасти до 17,5 ‰ (ДИ 17,3–17,7), увеличившись по отношению к 2001 на 63,6 %. Восходящий тренд подтверждает тенденцию ($R^2=0,98$) роста заболеваемости.

Для женского населения аналогичные показатели составляют 10,4 ‰ (ДИ 10,2–10,5), увеличившись по отношению к 2001 на 92,6 %. Восходящий тренд подтверждает тенденцию ($R^2=0,98$) роста заболеваемости как среди мужчин, так и среди женщин (рисунок 13; таблица 16).

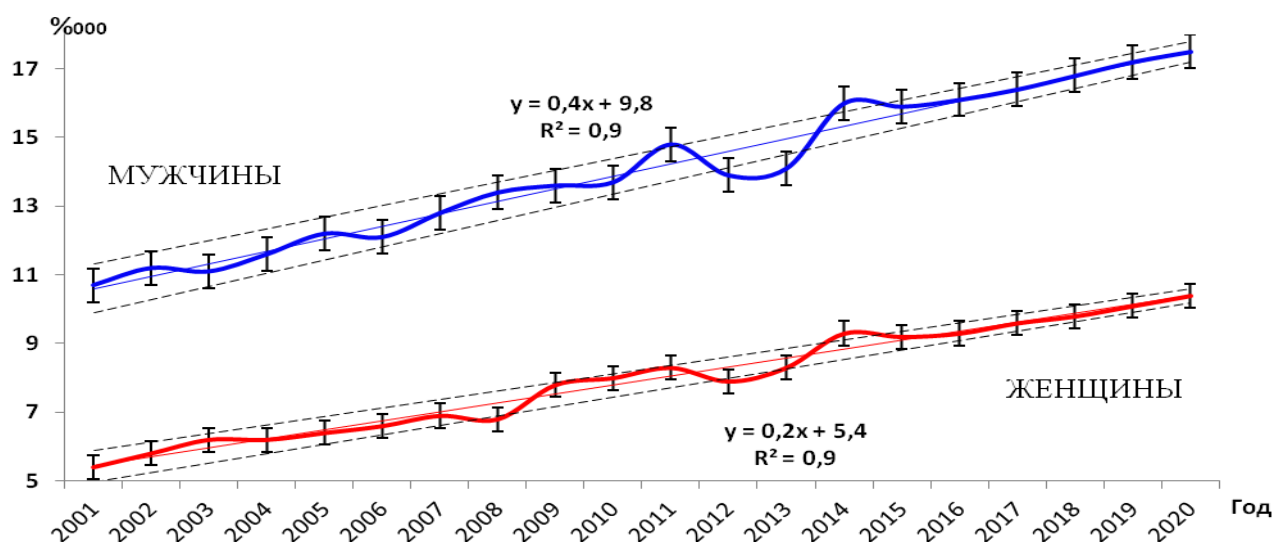


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости раком почки мужского и женского населения региона Сибири и Дальнего Востока в период 2001–2015 гг. и прогноз этого процесса до 2020 г. (СП на 100 тыс. населения)

Согласно полученным оценкам прогноза к 2020 г. при условии сохранения выявленных тенденций к группе повышенного риска может быть отнесено женское население Иркутской (13,9 ‰), Омской (12,0 ‰)

областей и Камчатского края (12,0 ‰), в эту же группу могут попасть женщины Томской (11,1 ‰), Магаданской (11,4 ‰), Сахалинской областей (11,6 ‰), Республики Хакасия (11,6 ‰).

Таблица 16 – Уравнение тренда динамики заболеваемости раком почки женского населения территорий региона Сибири и Дальнего Востока в период 2001–2015 гг. (СП, на 100 тыс. населения, Т – лет), коэффициент корреляции (r), его значимость (p) и прогноз заболеваемости на 2020 г.

Территория	Уравнение тренда	r	P <	Прогноз, ‰
Алтайский край	СП = 46,5 + 0,3Т	0,90	0,001	10,8
Республика Алтай	СП = 50,4 + 0,2Т	0,40	0,1	9,7
Кемеровская область	СП = 41,3 + 0,3Т	0,92	0,001	10,7
Новосибирская область	СП = 51,8 + 0,3Т	0,89	0,001	10,7
Омская область	СП = 57,6 + 0,3Т	0,84	0,001	12,0
Томская область	СП = 47,4 + 0,3Т	0,79	0,001	11,1
Республика Бурятия	СП = 55, + 0,2Т	0,75	0,001	9,2
Республика Тыва	СП = 31,5 + 0,2Т	0,44	0,1	7,1
Республика Хакасия	СП = 33,4 + 0,4Т	0,84	0,001	11,6
Красноярский край	СП = 52,9 + 0,2Т	0,73	0,01	9,0
Иркутская область	СП = 68,2 + 0,3Т	0,91	0,001	13,9
Забайкальский край	СП = 52,2 + 0,2Т	0,65	0,01	9,1
Республика Саха	СП = 54,8 + 0,2Т	0,70	0,01	9,6
Приморский край	СП = 53,3 + 0,2Т	0,74	0,001	8,9
Хабаровский край	СП = 50,7 + 0,2Т	0,72	0,01	9,9
Амурская область	СП = 62,3 + 0,8Т	0,30	0,11	7,9
Камчатский край	СП = 70,4 + 0,2Т	0,55	0,05	12,0
Магаданская область	СП = 67,8 + 0,2Т	0,37	0,1	11,4
Сахалинская область	СП = 61,6 + 0,3Т	0,71	0,01	11,6
Еврейская АО	СП = 43,8 + 0,2Т	0,47	0,1	9,2
СФО	СП = 51,4 + 0,3Т	0,97	0,001	10,7
ДФО	СП = 55,6 + 0,2Т	0,90	0,001	9,5
СДВ	СП = 52,5 + 0,4Т	0,98	0,001	10,4

Самая низкая заболеваемость РП среди женщин прогнозируется в Республике Тыва ($7,1 \text{ ‰}$) и в Амурской области ($7,9 \text{ ‰}$).

Тенденция динамики роста рака почки показывает увеличение уровня заболеваемости к 2020 г. среди мужчин до $17,5 \text{ ‰}$ (ДИ 17,3–17,7), увеличившись по отношению к 2001 на 63,6 %; среди женщин – до $10,4 \text{ ‰}$ (ДИ 10,2–10,5), увеличившись по отношению к 2001 на 92,6 %. Если же рассматривать население в целом по региону Сибири и Дальнего Востока, то к 2020 г. с самой высокой заболеваемостью РП как мужчин, так и женщин можно выделить Иркутскую, Омскую, Магаданскую, Сахалинскую области, Камчатский край. Самая низкая заболеваемость у населения обоих плов прогнозируется в Республике Тыва и Амурской области.

Таким образом, для заболеваемости РП населения региона характерен постепенный рост во времени. У мужчин заболеваемость РП выросла с $10,9 \pm 0,3 \text{ ‰}$ в первой 5-летке, до $15,0 \pm 0,3 \text{ ‰}$ в третьей, в среднем за период исследования (2001–2015 гг.) СП заболеваемости РП по региону составил $13,0 \pm 0,2 \text{ ‰}$; у женщин – с $5,8 \pm 0,2 \text{ ‰}$ до $8,6 \pm 0,2 \text{ ‰}$ соответственно, в среднем – $7,2 \pm 0,1 \text{ ‰}$. Полученные оценки вполне соответствуют средним показателям по РФ, которые в 2015 г. составили $13,3 \pm 0,1 \text{ ‰}$ у мужчин и $7,3 \pm 0,1 \text{ ‰}$ – у женщин. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость РП населения региона Сибири и Дальнего Востока на период 2001–2015 гг. соответствует РФ. У мужчин РП встречается в 1,8 раз чаще, чем у женщин, что проявляется только после 35 лет. За исследуемый период мужчины, больные РП, постарели на 1,1 года ($p < 0,05$) и в 2011–2015 гг. их средний возраст составил $60,2 \pm 0,2$ года, женщины постарели на 1,2 года ($p < 0,05$) и составил $62,5 \pm 0,3$ года соответственно. На протяжении исследуемого периода (2001–2015 гг.) прирост заболеваемости мужского населения составил 37,0 % с межпятилеточным темпом прироста 17,1 %; женского – 47,4 и 21,4 % 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. 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).

На основании проведенного анализа, выделены популяции населения, проживающего в Иркутской, Омской, Магаданской, Сахалинской областях и Камчатском крае, в которых был наиболее высокий риск заболеть РП у жителей обоего пола. С другой стороны, в Республике Тыва и Амурской области заболеваемость РП у жителей обоего пола относительно низкая. Традиционно низкая заболеваемость в Республиках Тыва и Хакасия характеризуется высоким ее ростом и, следовательно, риск заболеть РП у населения этих территорий высокий. Кумулятивный риск развития РП у мужчин в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,5 %, в третьей 5-летке (2011–2015 гг.) – 2,1 %; у женщин – 0,8 % и 1,1 % соответственно.

Относительный риск заболеваемости РП и мужчин, и женщин в Приморском крае ниже, чем в регионе Сибири и Дальнего Востока. ОР статистически значим ($p \leq 0,05$) только среди мужского населения в первой пятилетке и за весь период наблюдения, когда χ^2 выше 3,84.

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

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО РАКУ ПОЧКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

4.1. Физико-географические и социальные особенности

Приморского края

Приморский край расположен на юге Дальнего Востока, в юго-восточной части РФ. На севере граничит с Хабаровским краем, на западе с КНР, на юго-западе с КНДР, с юга и востока омывается Японским морем. Берега залива Петра Великого сильно изрезаны и образуют внутренние заливы: Амурский, Уссурийский, Посъета, Стрелок, Восток. Административный центр края – город Владивосток. Крупные острова: Русский, Путятина, Аскольд, Попова, Рикорда, Рейнеке, Большой Пелис. Крупнейшей рекой края является Уссури. Площадь края – 165,9 тыс. км². Максимальная протяженность около 900 км, наибольшая ширина – около 280 км. Общая протяженность границ – 3 тыс. км, из них морские – около 1,5 тыс. км (рисунок 14). Геологические условия и рельеф Приморского края определяются тем, что Центральную и восточную части края занимают хребты горной системы Сихоте-Алинь и отрогами Восточно-Маньчжурских гор, на западе – Уссурийская и Приханкайская низменности. Самой высокой вершиной края является гора Аник высотой 1 933 метра, расположенная на северо-востоке края. Современные тектонические движения в горах довольно интенсивны, что влияет на гидрографическую систему территории. В результате сложного взаимодействия разнообразных факторов, определяющих распределение тепла и влаги в горах, формируется особый тип природной зональности, отличающийся мозаичностью условий и относится к умеренному муссонному климату. По классификации Б.П. Алисова [9], климат Приморского края относится к муссонному климату средних широт. Развитие летнего муссона имеет две стадии. Первая стадия (май – начало июля) характеризуется вторжениями холодных сырых масс воздуха с

Охотского моря, сопровождающимися усилением северо-восточных ветров. Вторая стадия летнего муссона длится с июля по сентябрь. Особенностью этого периода являются тайфуны, вызывающие дожди по всему краю. 72,0 % тайфунов приходится на август и сентябрь месяцы. Обильное выпадение осадков, высокая относительная влажность и температура воздуха создают душливый зной, неблагоприятно действующий на здоровье людей.

Зима сухая и холодная с ясной погодой. Весна продолжительная, прохладная, с частыми колебаниями температуры. Лето теплое и влажное, на летние месяцы приходится максимум количества осадков, в некоторых районах до 90 % годовых осадков. Летом преобладают южные ветра с Тихого океана, а зимой северные, приносящие холодную, но ясную погоду с континентальных районов. Осень в Приморье сухая, значительно теплее весны и считается лучшим временем года. Средняя температура июля +17...+26 °С. Абсолютный максимум (+41 °С) зарегистрирован в Пограничном районе. Средняя температура января от -8...-18 °С, в материковых районах, с более сухим климатом, доходит до -38 °С. Самые холодные месяцы: декабрь, январь и февраль. В континентальных районах самые теплые месяца – июнь, июль и август; июль, август и сентябрь – на побережье. Осадков 600–900 мм в год. До 80 % территории края занимают разнообразные по составу леса: хвойные, широколиственные, мелколиственные деревья и кустарники. Лесопокрытая площадь составляет 12,3 млн га, общие запасы древесины – 1,75 млрд м³. Леса Приморского края богаты кедровыми орехами, лекарственными растениями (лимонник, женьшень), во флоре края насчитывается более двух тысяч видов высших растений, из которых около 250 видов деревьев.

В Приморском крае открыт ряд крупных и уникальных месторождений полезных ископаемых, на базе которых создана и функционирует самая мощная на Дальнем Востоке горнодобывающая промышленность. В крае производится более 92 % плавикового шпата России, 64 % вольфрамовых

концентратов, почти 100 % борных продуктов, 73,6 % свинца в концентрате и 8,4 % свинца рафинированного, добывается 18,2 % олова.

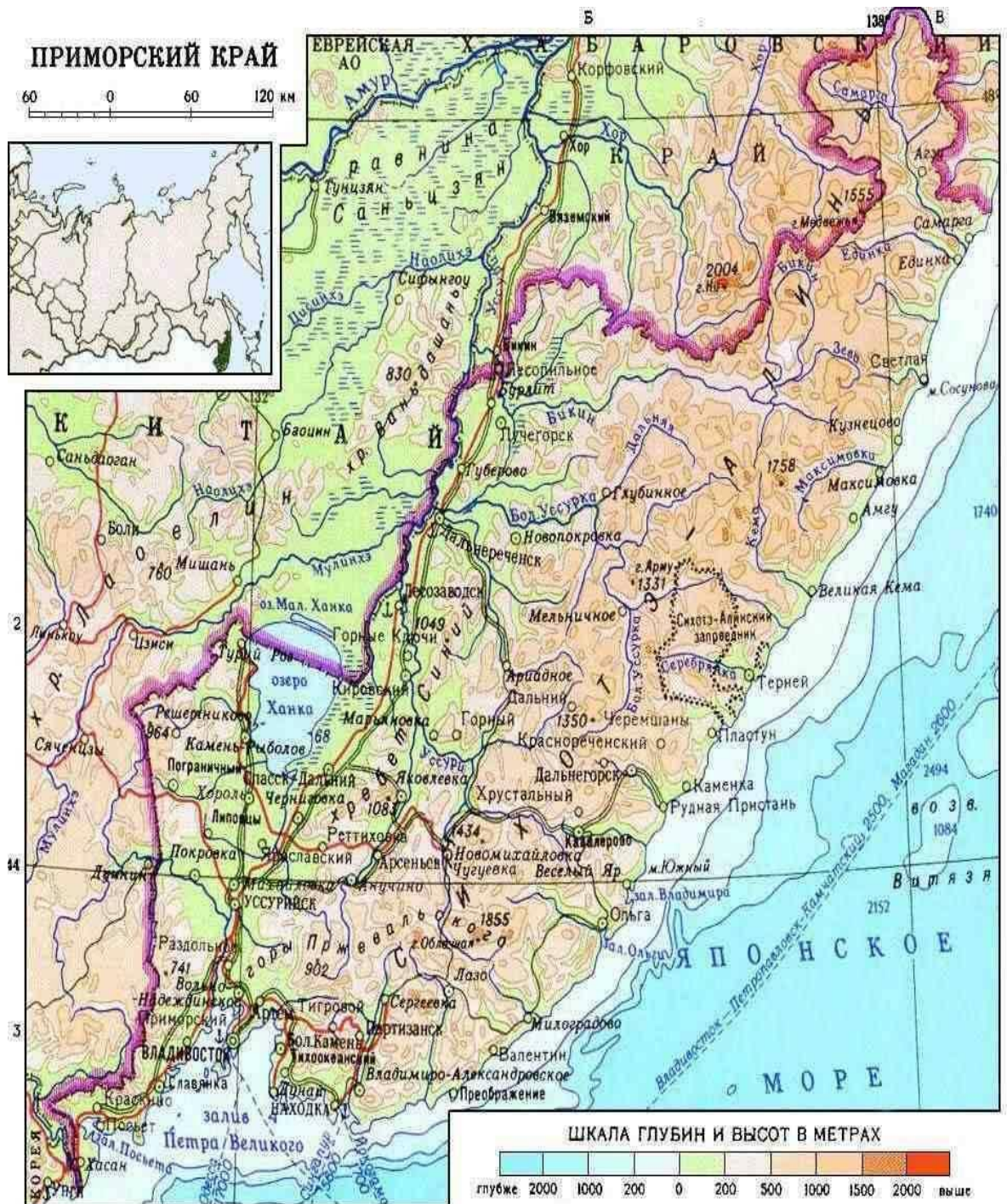


Рисунок 14 – Физико-географическая карта Приморского края

В крае большой перечень открытых и известных месторождений цветных металлов: олова, полиметаллических руд, содержащих цинк, свинец,

медь, серебро, висмут, индий, редкоземельные металлы, вольфрама, золота, бора (датолитовых, борсодержащих руд). На Дальнегорском боросиликатном месторождении, скарново-полиметаллическом месторождении работает крупное горно-химическое предприятие ОАО «Бор». ОАО «Ярославский ГОК» разрабатывает Вознесенское и Пограничное флюоритовые месторождения. ОАО «Приморский ГОК» и ОАО «Лермонтовская ГРК» вместе разрабатывают богатейшие скарново–шеелитовые месторождения Восток–2 и Лермонтовского. В поселке Кавалерово ОАО «ГРК Хрустальная» (Хрустальненский ГОК) разрабатывает богатое оловянное месторождение «Искра». В крае добываются бурые и каменные угли, строительные материалы; действует ряд санаторно-больничных комплексов на базе подземных минеральных источников и морских грязей, наиболее известный в России «Шмаковский». В ходе добычи и переработки полезных ископаемых наблюдается воздействие на экологическое состояние региона добычи, что влечет за собой негативные последствия, отражающиеся в конечном итоге на здоровье населения [116]. Изучая региональные особенности и влияние внешней среды и биоклиматических условий как факторов риска развития РП нельзя не упомянуть развивающуюся экологическую катастрофу на юге Приморья с эпицентром в г. Находка. Основной поток запланированного увеличения объемов экспорта до 126,5 млн тонн угля из Кузбасса, Якутии, Амурской области направится через порты Дальнего Востока. Сегодня на Дальнем Востоке действует 18 угольных терминалов и южное Приморье оказалось в кольце угольных терминалов с открытым способом перевалки. Мороз, сильные ветра, высушенный и вымороженный сибирскими морозами уголь вызывают сильную запыленность и открыта перевалка угля значительно отличается от таковой в Западной Европе и Австралии, а оседающая взвесь превращает дно бухт в пустыни. Во Владивостоке уголь перегружает в самом центре города.

Несмотря на то, что население Приморского края за 15 лет уменьшилось на 138 тыс. человек (2002 г. – 2 071 тыс. чел., в том числе 1 003 тыс. мужчин, 1 068 тыс. женщин), последние годы характеризуются тенденцией к преобладанию количества рожденных над умершими. Удельный вес городского населения – 75,4 %, русские составляют 85,7 %, украинцы – 2,6 %, корейцы – 1,0 %, татары – 0,6 %, узбеки – 0,5 %. Коренные малочисленные народы: удэгейцы – 0,04 %, нанайцы – 0,01 %, тазы – 0,01 %.

Таким образом, Приморский край является крупной, важной в стратегическом отношении и активно экономически развивающейся территорией с высокой численностью (1 933 тыс. чел.) и плотностью (11,7 чел./км²) населения 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 научно-обоснованных организационных мероприятий по улучшению онкологической службы в указанном регионе.

4.2. Заболеваемость раком почки населения Приморского края

На территории Приморского края с 2001 по 2015 г. было зарегистрировано 3 766 случаев РП, из них 2 059 у мужчин (54,7 %) и 1 707 у

женщин (45,3 %). Среди мужского населения случаи заболевания РП в этот период встречались на 20,6 % чаще. В структуре онкологической заболеваемости края удельный вес РП среди мужчин в среднем за весь период исследования составил $4,3 \pm 0,2$ %. В течение этого времени наблюдалось увеличение доли РП и смена его рангового места (рисунок 15).

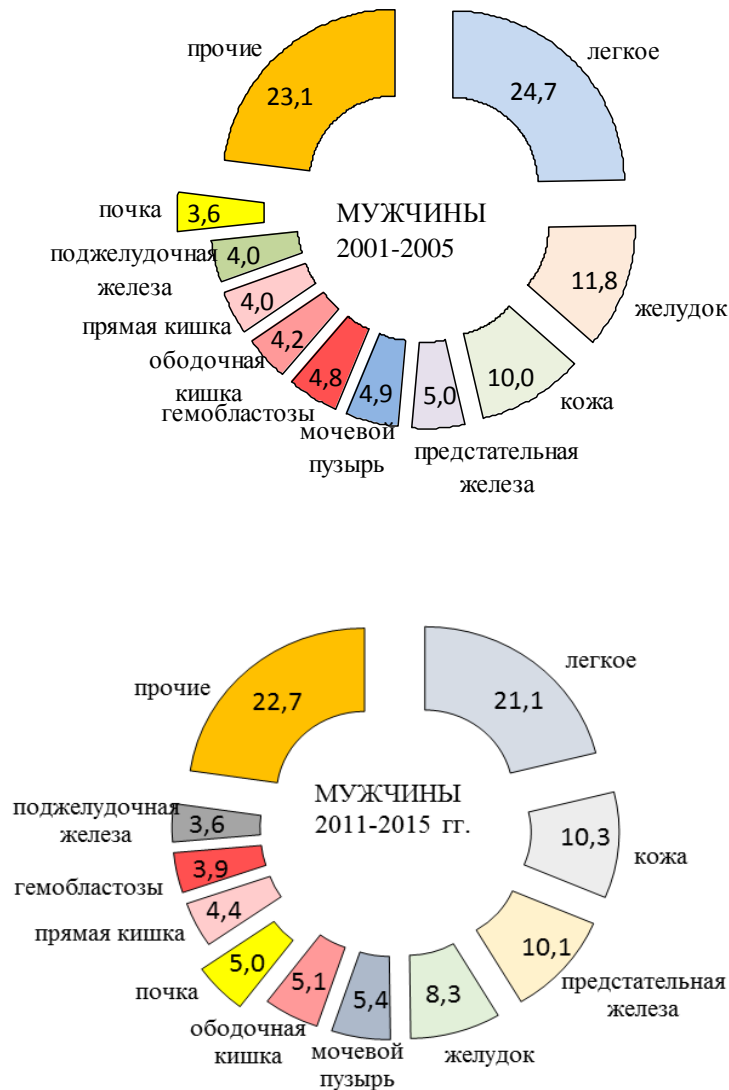


Рисунок 15 – Структура онкологической заболеваемости мужского населения Приморского края в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %

В первой пятилетке (2001–2005 гг.) в онкологической заболеваемости мужчин доля удельного веса РП составляла $3,6 \pm 0,3$ %, и по ранговой шкале

среди основных локализаций он занимал 10 место. В третьей 5-летке удельный вес РП вырос до $5,0 \pm 0,3$ %.

В результате РП остался в первой десятке основных локализаций, занял 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 %). В женской популяции в среднем за 15-летний период удельный вес РП в структуре онкологической заболеваемости женского населения Приморского края составил $3,2 \pm 0,2$ % (рисунок 16).



Рисунок 16 – Структура онкологической заболеваемости женского населения Приморского края в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %

Как видно на рисунке 16, в первой 5-летке удельный вес РП в структуре онкологической заболеваемости составлял $2,8 \pm 0,3$ %, в третьей – $3,5 \pm 0,2$ %. С увеличением доли удельного веса РП переместился с 12 на 11-е место 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 %).

Средний «грубый» показатель заболеваемости РП за 15 лет наблюдений у мужчин составил $14,1 \pm 0,6$ ‰, стандартизованный – $11,6 \pm 0,5$ ‰, у женщин – $10,8 \pm 0,6$ и $6,7 \pm 0,3$ ‰ соответственно (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика показателей заболеваемости населения раком почки за 2001–2015 гг., ‰

Год	Мужчины		Женщины		РФ, СП	
	ИП	СП	ИП	СП	мужчины	женщины
2001	9,9	$9,7 \pm 0,9$	6,0	$4,1 \pm 0,5$	9,7	5,0
2002	10,5	$9,9 \pm 0,9$	7,9	$5,4 \pm 0,6$	10,1	5,2
2003	9,4	$8,3 \pm 0,8$	9,4	$6,3 \pm 0,6$	10,4	5,3
2004	10,1	$8,8 \pm 0,9$	8,7	$5,7 \pm 0,6$	10,6	5,5
2005	13,1	$11,5 \pm 1,0$	10,3	$6,5 \pm 0,6$	10,7	5,6
2006	11,2	$9,5 \pm 0,9$	10,4	$6,6 \pm 0,7$	10,9	5,6
2007	14,8	$11,9 \pm 1,0$	9,9	$6,6 \pm 0,7$	11,3	5,9
2008	13,2	$10,4 \pm 1,0$	12,0	$7,6 \pm 0,7$	11,8	6,2
2009	16,1	$12,8 \pm 1,0$	11,8	$7,4 \pm 0,7$	12,0	6,5
2010	17,6	$14,1 \pm 1,4$	11,6	$6,7 \pm 0,6$	12,1	6,6
2011	20,3	$15,9 \pm 1,0$	15,2	$9,0 \pm 0,8$	12,5	6,8
2012	18,3	$14,2 \pm 1,0$	12,3	$6,9 \pm 0,6$	12,3	6,7
2013	15,4	$11,3 \pm 1,0$	12,4	$6,8 \pm 0,6$	12,7	7,1
2014	16,9	$12,5 \pm 1,0$	14,5	$8,2 \pm 0,7$	13,1	7,4
2015	18,4	$13,2 \pm 1,0$	12,7	$7,0 \pm 0,7$	13,3	7,3
2001–2015	$14,1 \pm 0,6$	$11,6 \pm 0,5$	$10,8 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,2$
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

В течение этого периода (2001–2015 гг.) наиболее высокие показатели заболеваемости РП (по данным СП) среди мужского населения были диагностированы в 2010–2012 гг. с максимумом в 2011 г. – $15,9 \pm 1,0$ ‰; среди женского населения максимально высокие показатели заболеваемости отмечены в 2011 – $9,0 \pm 0,8$ и 2014 гг. – $8,2 \pm 0,7$ ‰. В целом за исследуемый период тенденция временного ряда свидетельствует о росте заболеваемости раком почки: среди мужчин прирост составил 36,1 % при среднегодовом темпе прироста 2,2 % (РФ – 41,5 и 2,3 % соответственно), среди женщин – 70,7 и 3,9 % соответственно (РФ – 18,4 и 1,1 % соответственно).

Анализ показателей заболеваемости по пятилеткам показал (таблица 18), что в интенсивных показателях заболеваемость РП мужчин Приморского края за 2001–2015 гг. составила $14,1 \pm 0,6$ ‰, межпятилетний прирост за это время составил 72,8 % при среднемежпятилеточном темпе 31,4 %; женщин – $10,8 \pm 0,6$ ‰ и 65,4 и 28,6 % соответственно.

Таблица 18 – Динамика показателей заболеваемости населения раком почки по периодам за 2001–2015 гг., ‰

Период	Мужчины		Женщины	
	ИП	СП	ИП	СП
2001–2005 гг.	$10,3 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,8$	$8,1 \pm 0,8$	$5,5 \pm 0,6$
2006–2010 гг.	$14,6 \pm 1,2$	$11,8 \pm 0,9$	$11,2 \pm 1,0$	$6,9 \pm 0,6$
2011–2015 гг.	$17,8 \pm 1,2$	$13,5 \pm 0,9$	$13,4 \pm 1,1$	$7,6 \pm 0,6$
2001–2015 гг.	$14,1 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,5$	$10,8 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,3$
Темп прироста межпятилетний с 2001–2005 – 2006–2010 гг., %	41,7	27,4	38,3	26,8
Темп прироста межпятилетний с 2006–2010 – 2011–2015 гг., %	21,9	14,3	19,6	10,2
Темп прироста межпятилетний с 2001–2005 – 2011–2015 гг., %	72,8	46,7	65,4	38,2
Среднемежпятилетний темп прироста (2001–2005 – 2011–2015 гг.), %	31,4	21,1	28,6	17,6
По прогнозу в 2020 г.		$16,3 \pm 1,7$		$9,1 \pm 1,7$

В стандартизованных показателях если в 2001–2005 гг. (рисунок 17) у мужчин РП составил $9,2 \pm 0,8$ ‰, то к 2011–2015 гг. заболеваемость выросла в 1,5 раза и составила $13,5 \pm 0,9$ ‰ (прирост 46,7 %, среднемежпятилеточный темп прироста – 21,1 %). У женщин за этот период также наблюдался рост заболеваемости в 1,4 раза с $5,5 \pm 0,6$ до $7,6 \pm 0,3$ ‰ (38,2 и 17,6 %) соответственно. Рост заболеваемости РП как среди мужчин, так и среди женщин с высокой степенью достоверности $r=0,8$ ($p<0,01$). Показатели заболеваемости РП мужчин выше аналогичных у женщин в первые две пятилетки в 1,7 раз, в третью – в 1,8 раз.

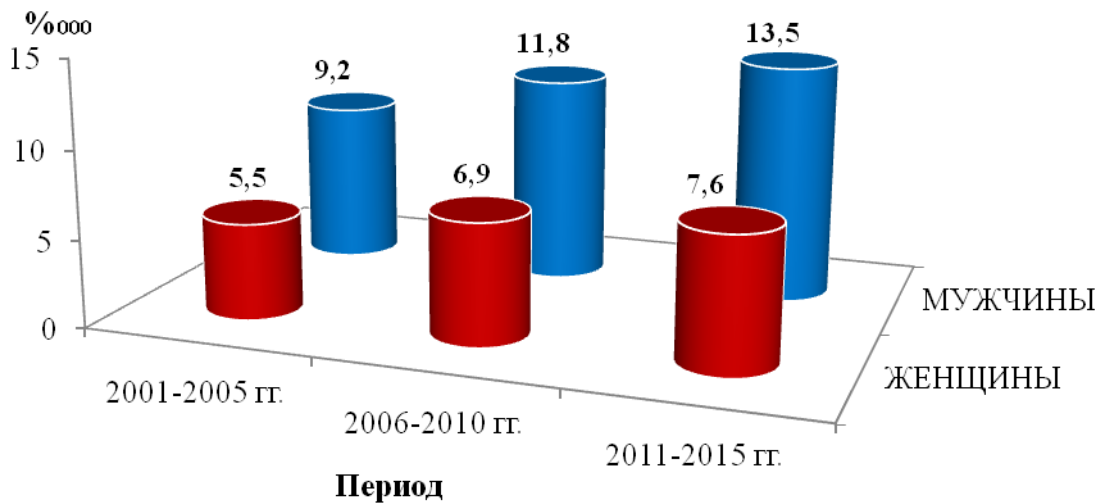


Рисунок 17 – Заболеваемость раком почки населения Приморского края по пятилетним периодам (СП на 100 тыс. населения)

СП заболеваемости раком почки населения края соответствуют средним показателям по России, которые за период наблюдения составили $11,6 \pm 0,6$ ‰ у мужчин и $6,7 \pm 0,3$ ‰ – у женщин (в РФ $11,6 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,2$ ‰ соответственно) [70]; по региону Сибири и Дальнего Востока (у мужчин в среднем по региону заболеваемость составила $13,0 \pm 0,2$ ‰; у женщин – $7,2 \pm 0,1$ ‰).

В 2015 г. данные по заболеваемости как мужчин (ИП – 18,0; СП – $13,1 \pm 1,0$ ‰), так и женщин (12,7; $7,0 \pm 0,7$) в Приморском крае мало

отличались от таковых по России (ИП – 18,5; СП – 13,3±0,1), и (13,1; 7,3±0,1 ‰) соответственно [70]. То обстоятельство, что интенсивный показатель превышает стандартизованный говорит о том, что население заболевает РП в более молодом возрасте по сравнению с мировыми показателями, особенно это заметно у женщин. Динамика повозрастных показателей заболеваемости в крае характеризуется рядом особенностей (рисунок 18).

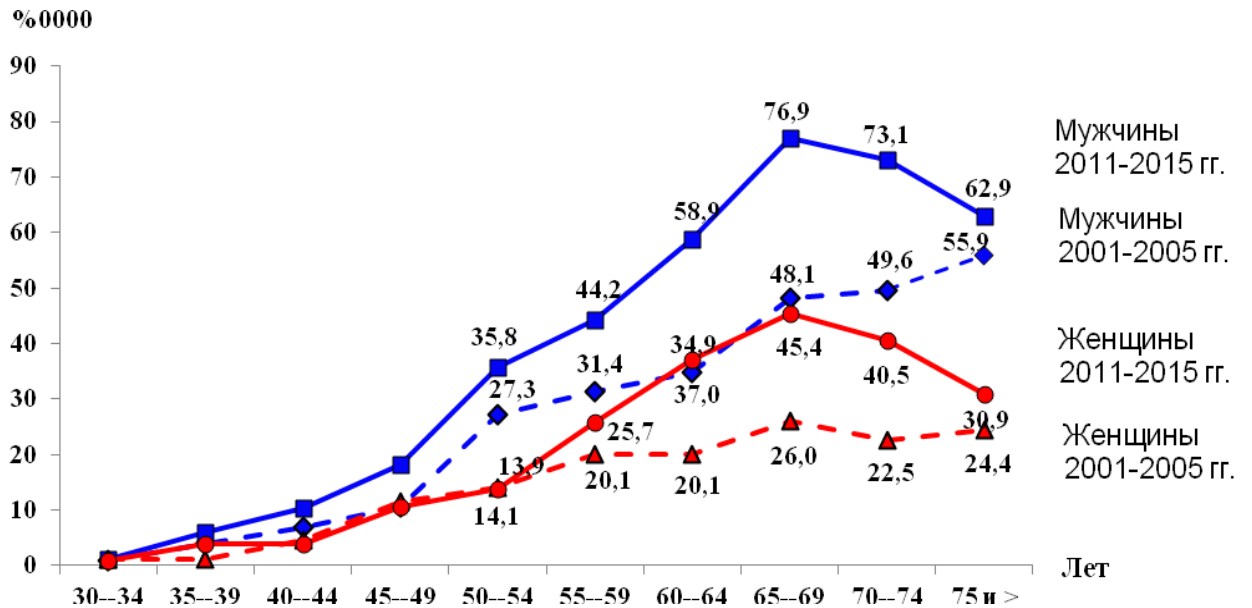


Рисунок 18 – Повозрастная заболеваемость раком почки населения Приморского края в различные периоды времени (ИП на 100 тыс. населения)

За исследуемый период у лиц моложе 30 лет выявлены единичные случаи РП. За весь срок наблюдения (2001–2015 гг.) до 39-летнего возраста различия между заболеваемостью РП мужского и женского населения незначительные, в пределах ошибки. Следует отметить, что в возрастной период 20–24 года среди мужчин не было зафиксировано случаев заболевания РП, среди женщин показатель составил $0,41 \pm 0,2$ ‰. Сравнение повозрастных показателей заболеваемости выявило, что до 30 лет заболеваемость РП у обоих полов различалась незначительно, а в некоторые периоды РП даже чаще встречался у женщин.

За годы наблюдений (2001–2015 гг.) после 30-летнего рубежа 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 раз ($1,2 \pm 0,7$ и $2,3 \pm 1,5$ ‰). Для мужского населения это самый высокий прирост заболеваемости.

Среди женского населения максимальное увеличение заболеваемости РП наблюдалось в среднем после 40 лет: за весь период наблюдения с 40–44 до 45–49 лет у женщин ИП возросли в 2,4 раз (с $4,1 \pm 1,2$ по $9,9 \pm 1,8$ ‰), у мужчин – в 1,9 раз (с $7,4 \pm 1,6$ по $14,3 \pm 2,3$ ‰), тем не менее, заболеваемость РП у мужчин в возрастной группе 45–49 лет выше, чем у женщин в 1,4 раза ($14,3 \pm 2,3$ и $9,9 \pm 1,8$ ‰ соответственно), разница статистически не значима ($p > 0,05$).

При сравнении первой и третьей 5-леток у мужчин в динамике от 45–49 до 50–54 лет также наблюдался высокий рост заболеваемости: в первую 5-летку в 2,6, в третью – в 1,9 раза; в остальные возрастные периоды рост заболеваемости не превышал 45,0 %. Максимальная заболеваемость в 2001–2005 гг. отмечена в возрасте 75 лет и старше, в 2011–2015 гг. – в более молодом возрасте – 65–69 лет. Среди женщин (рисунок 17) максимальная заболеваемость в обеих 5-летках наблюдалась в возрасте 65–69 лет, прирост заболеваемости с 55–59 до 65–69 лет, в первую 5-летку составил 29,3 %, в третью – 77,0 %. Кумулятивный риск развития РП у мужчин за 75-летний период жизни в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,3 %, в третью ю (2011–2015 гг.) – 1,9 %; у женщин – 0,8 % и 1,1 % соответственно.

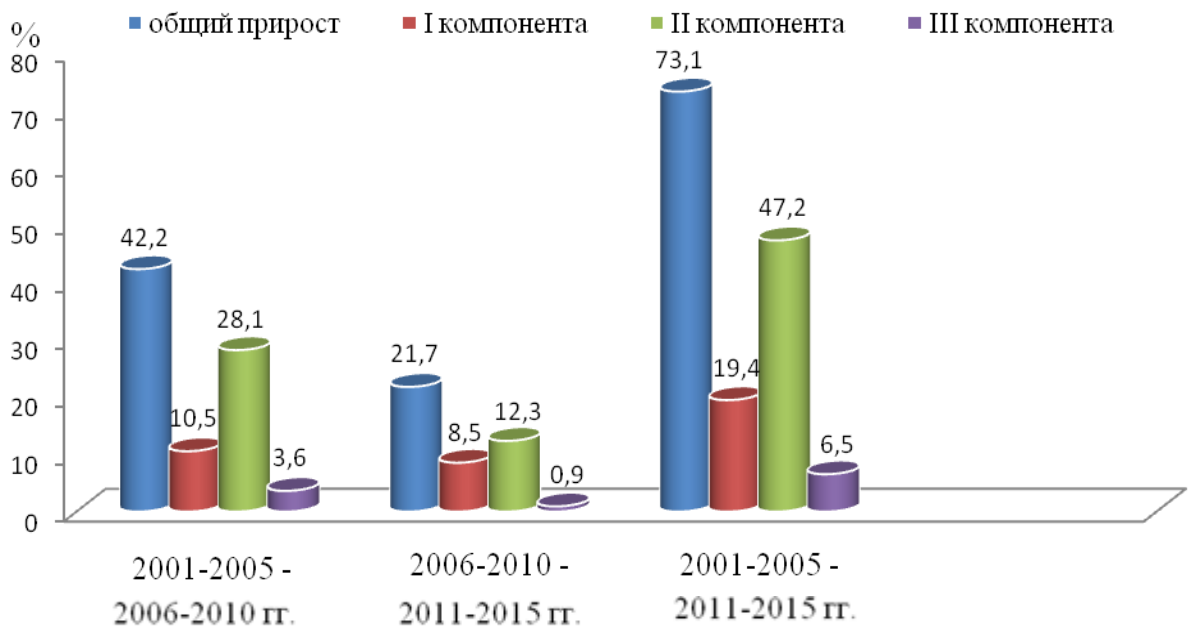
Средний возраст больных мужчин РП за время наблюдения менялся в пределах ошибки, медиана практически не изменялась (таблица 19). У женщин наблюдался постепенный рост показателей: между первой и второй 5-летками, разница равнялась 1,7 годам, между первой и третьей – 2,8 года, однако различия незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 19 – Средний возраст и медиана больных раком почки

2001–2005 гг.	2006–2010 гг.	2011–2015 гг.	2001–2015 гг.
Мужчины: средний возраст / медиана, лет			
59,2±1,1 / 59,6	60,1±0,9 / 59,7	60,3±0,8 / 60,9	60,0±0,5 / 60,2
Женщины: средний возраст / медиана, лет			
60,5±1,3 / 61,2	62,2±1,1 / 63,7	63,3±1,0 / 64,1	62,2±0,6 / 63,3

Возрастание медианы свидетельствует о тенденции увеличения возраста женщин больных РП. Мужчины за период исследования были в среднем на 2,2 года моложе женщин ($p < 0,05$).

Для выявления в какой мере рост заболеваемости обусловлен «постарением» населения и в какой – повышением риска заболеть в связи с появлением новых или интенсификаций существующих эпидемиологических факторов был поведен компонентный анализ (рисунок 19).



I компонента – изменение возрастно-половой структуры населения

II компонента – риск заболеть

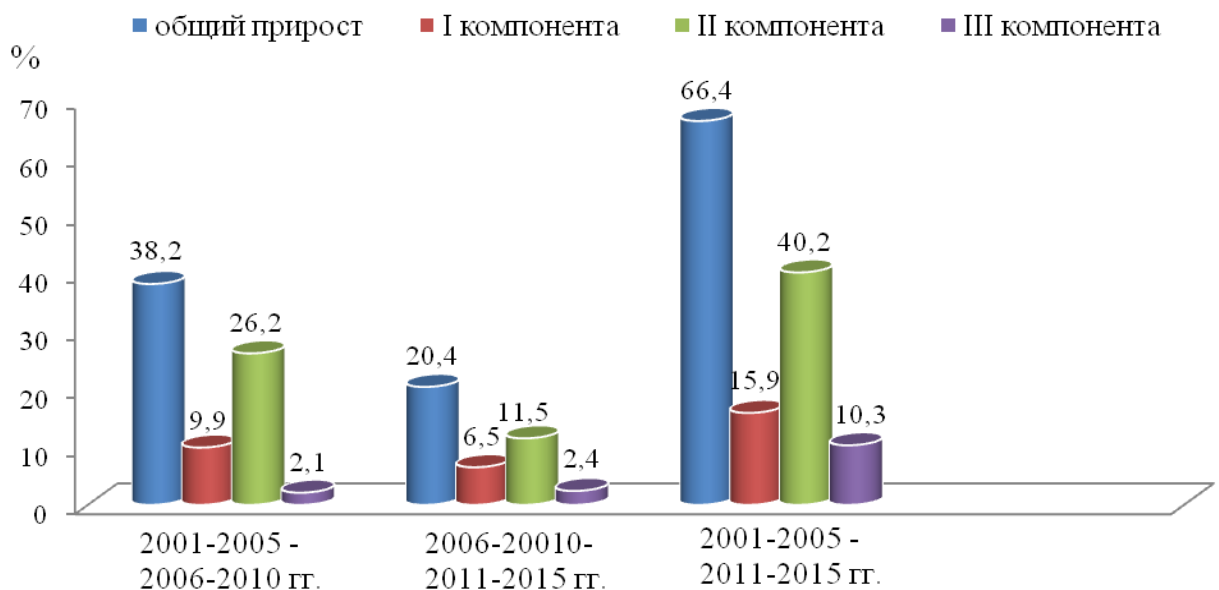
III компонента – совместное влияние возрастно-половой структуры населения и риска заболеть

Рисунок 19 – Компоненты прироста интенсивных показателей заболеваемости раком почки мужского населения Приморского края

Общий прирост интенсивных показателей заболеваемости среди мужского населения, 42,2; 21,7 и 73,1 %, за все периоды наблюдения был обусловлен, главным образом, риском заболеть – 28,1; 12,3 и 47,2 % соответственно.

Второй по значимости компонентой явилось изменение возрастного состава и численности населения (10,5; 8,5 и 19,4 %); вклад III компоненты незначительный и составил 3,6; 0,8 и 6,4 % соответственно.

Динамика компонентного анализа заболеваемости среди женского населения края аналогична мужского (рисунок 20).



I компонента – изменение возрастно-половой структуры населения

II компонента – риск заболеть

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

Рисунок 20 – Компоненты прироста интенсивных показателей заболеваемости раком почки женского населения Приморского края

Общий прирост интенсивных показателей заболеваемости среди женского населения, 38,2; 20,4 и 66,4 %, за все периоды наблюдения был обусловлен, главным образом, риском заболеть – 26,2; 11,4 и 40,2 % соответственно. Второй по значимости компонентой явилось изменение возрастного состава и численности населения (9,9; 6,4 и 15,9 %). Вклад III компоненты незначительный и составил 2,1; 2,5 и 10,2 % соответственно.

Следовательно, компонентный анализ выявил, что главной причиной роста 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.

4.3. Динамика и прогноз заболеваемости раком почки населения Приморского края

Для получения оценок прогноза заболеваемости до 2020 г. нами рассмотрены годовые за 15 лет уровни заболеваемости (рисунок 21). Уравнения трендов были рассчитаны, исходя из данных заболеваемости за весь период наблюдения, что позволило провести прогнозирование заболеваемости на 2020 г.

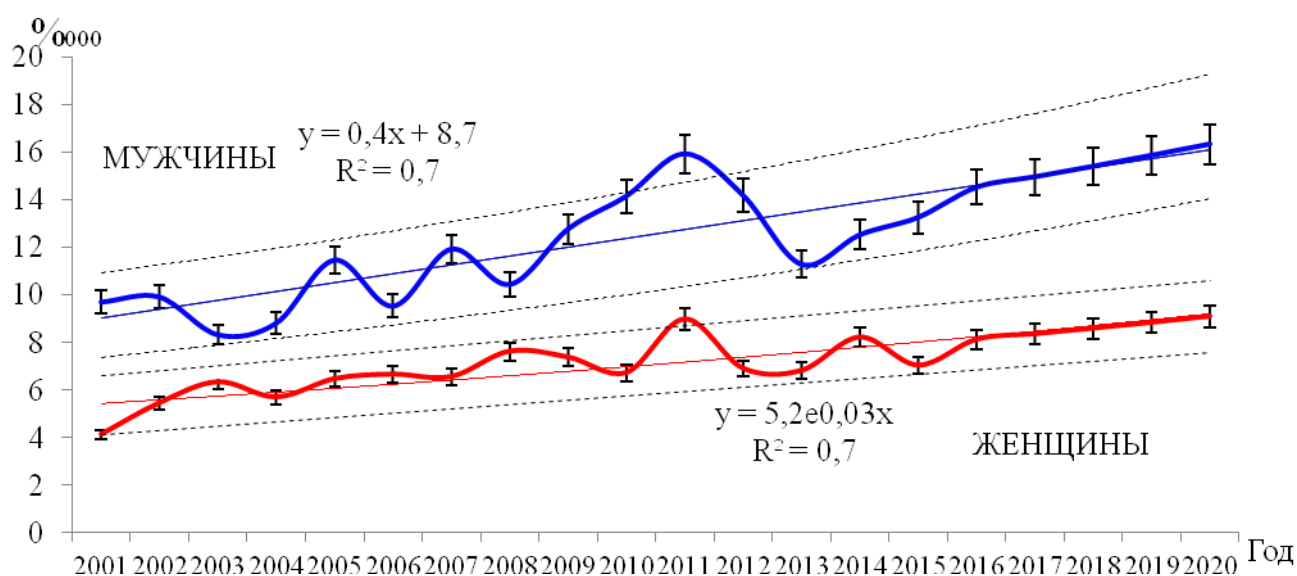


Рисунок 21 – Динамика за 2001–2015 гг. и прогноз до 2020 г. заболеваемости раком почки мужского и женского населения Приморского края (СП на 100 тыс. населения)

Тренды (мужской и женской уровней заболеваемости) этого роста с большой степенью значимости (коэффициент корреляции – 0,98, $p < 0,001$) описаны уравнением:

$$\text{СП} (\text{‰}_{0000}) = a_{\text{regr}} + b_{\text{regr}}T, \text{ где}$$

a_{regr} и b_{regr} – коэффициенты регрессии, рассчитанные по стандартной методике [108].

T – количество лет, прошедших от начала отсчета, в данном случае $T_0 = 2001$ г.

Это уравнение позволило спрогнозировать уровень заболеваемости РП в мужской популяции Приморского края, который, при условии сохранения выявленной тенденции, к 2020 г. может составить $16,3 \pm 1,7$ на 100 тыс. мужского населения, т.е. вырасти в 1,7 раз по сравнению с 2001 г. и в 1,3 раза по отношению к 2015 г. Однако, несмотря на это, в Приморском крае прогнозируется к 2020 г. относительно низкая заболеваемость мужчин РП по сравнению с другими административными территориями региона Сибири и Дальнего Востока. Прогноз уровня заболеваемости РП у женщин Приморского края, при условии сохранения выявленной тенденции, к 2020 г. может составить $9,1 \pm 1,7$ на 100 тыс. женского населения, т.е. вырасти в 2,9 раз по сравнению с 2001 г. и в 1,6 раз по отношению к 2015 г. Линии тренда обоих полов показывают, что рост заболеваемости РП мужского населения опережает рост заболеваемости женского. При выполнении этих условий, Приморский край по прогнозу к 2020 г. может занять срединное положение по сравнению с другими административными территориями региона Сибири и Дальнего Востока.

Таким образом, на территории Приморского края за период с 2001 по 2015 г. было зарегистрировано 3 766 случаев РП, у мужского населения случаи заболевания встречались на 20,6 % чаще, чем у женского.

За исследуемый период происходило изменение структуры заболеваемости: если в 2001–2005 гг. доля мужчин, болеющих РП, составляла $3,6 \pm 0,3$ % (10-е место), то в 2011–2015 гг. удельный вес РП возрос до $5,0 \pm 0,3$ % (7-е место). Доля удельного веса РП у женщин также возросла и составила от $2,8 \pm 0,3$ до $3,5 \pm 0,3$ % соответственно, ранговое место с 12-го (2001–2005 гг.) переместилось на 11-е (2011–2015 гг.).

Стандартизованный показатель заболеваемости РП мужского населения в среднем за исследуемый период составил $11,6 \pm 0,6$ ‰, женского – $6,7 \pm 0,3$ ‰. 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 %) % соответственно; в РФ – на 41,5 (2,3) и 18,4 (1,1) соответственно. Как показали исследования, стандартизованные показатели заболеваемости РП в Приморском крае соответствовали данным по РФ и средним по региону Сибири и Дальнего Востока. У мужчин РП встречается в 1,7 раз чаще, чем у женщин. С возрастом показатели заболеваемости РП росли у обоих полов, достигая максимального значения у мужчин в первой 5-летке в возрасте 75 лет и старше ($55,9 \pm 39,3$), в третьей – в 65–69 лет ($76,9 \pm 14,1$); у женщин – в обеих 5-летках в возрасте 65–69 лет ($26,0 \pm 6,8$ и $45,4 \pm 9,2$). Самая значительная разница заболеваемости РП между мужским и женским населением наблюдалась в возрастной группе 35–39 лет – в 2,3 раза ($5,2 \pm 1,4$ и $2,3 \pm 0,9$ ‰ соответственно).

Кумулятивный риск развития РП у мужчин в первой 5-летке (2001–2005 гг.) составил 1,3 %, в третьей (2011–2015 гг.) – 1,9 %; у женщин – 0,8 % и 1,1 % соответственно. У мужчин, и у женщин возраст больных РП за время наблюдения менялся в пределах ошибки ($p < 0,05$). Возрастание медианы свидетельствует о тенденции увеличения возраста женщин больных РП. Мужчины за период исследования были в среднем на 2,2 года моложе женщин ($p < 0,05$).

Компонентный анализ выявил, что причиной роста показателей явилось увеличение, в большей степени, риска заболеть, изменения в численности и возрастном составе населения также вносили свой вклад.

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, среди женщин – в 1,6 раз ($r = 0,73$; $p \leq 0,05$) и занять срединное

положение по сравнению с другими территориями СФО и ДФО. Выявленные особенности эпидемиологической ситуации по РП в Приморском крае говорят о необходимости изучения факторов риска с учетом особенностей внешней и внутренней среды обитания населения края. Все это позволит улучшить качество профилактических и диагностических мероприятий по раку почки.

4.4. Заболеваемость городского и сельского населения Приморского края

По данным ряда исследований установлено, что качество жизни в городах и в сельской местности различается по медико-демографическим, социальным, инфраструктурным, экономическим, экологическим показателям, что в той или иной степени влияет на состояние здоровья населения и в частности на онкологическую заболеваемость. В условиях города, где окружающая среда загрязнена выбросами промышленных предприятий и автотранспорта в комплексе с другими факторами, онкологический риск у жителей городов повышен [76; 127; 216]. Изучение заболеваемости раком почки городского и сельского населения Приморского края показало, что города региона не исключение, они также являются территориями повышенного онкологического риска. Так, за 2001–2015 гг. по краю взято на учет 3 766 больных РП, среди них городского населения выявлено 2 860 (75,9 %) случаев (1 569 (54,9 %) – мужчин и 1 291 (45,1 %) – женщин), сельского населения – 906 (24,1 %) (мужчин – 490 (54,1 %), женщин – 416 (45,9 %)).

В структуре онкологической заболеваемости городского населения удельный вес РП за весь период наблюдения составил 5,7 % (мужчины – 3,3, женщины 2,4 %), сельского населения – 1,8 % (мужчины – 1,0, женщины 0,8 %); в первой 5-летке – на долю городского населения пришлось 4,9, на долю сельского – 1,5 %; в третьей 5-летке – 6,4 и 2,1 % соответственно. Во

всех популяциях в структуре онкологической заболеваемости происходило увеличение доли рака почки в 1,3–1,5 раз.

В среднем за период наблюдения показатели заболеваемости РП у городского населения ($13,5 \pm 0,6$ ‰) были в среднем на 20,5 % выше, чем у сельского ($11,2 \pm 0,7$ ‰) ($p < 0,05$). При этом следует отметить, что в первой 5-летке разница была более существенной: $11,1 \pm 0,9$ ‰ (в городе) на 30,6 % выше, чем $8,5 \pm 0,7$ ‰ (на селе) (таблица 20, 21); в третьей 5-летке разница между показателями заболеваемости горожан ($15,2 \pm 0,7$ ‰) и сельскими жителями ($13,4 \pm 0,8$ ‰) уменьшилась и составила 13,4 %, что явилось результатом увеличения заболеваемости среди сельского населения в 1,6 раза, тогда как среди горожан заболеваемость РП выросла в 1,4 раза.

Таблица 20 – Заболеваемость раком почки городского населения Приморского края за период 2001–2005 и 2011–2015 гг.
(СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Район	2001–2005 гг.	2011–2015 гг.	Темп прироста/убыли, межпятилетний, %	Средний межпятилетний прирост/убыль, %
г. Арсеньев	8,7	16,2	86,9	36,7
г. Артем	11,6	13,6	16,8	8,1
г. Владивосток	11,9*	15,5*	30,3	14,2
г. Дальнегорск	9,3	17,6	90,0	37,8
г. Дальнереченск	7,8	14,2	81,5	34,7
г. Лесозаводск	16,8	13,8	-18,1	-9,5
г. Находка	9,3*	19,0*	104,7	43,0
г. Партизанск	12,7	12,2	-4,3	-2,2
г. Спасск	6,9	14,4	110,3	45,0
г. Уссурийск	11,4	13,0	13,8	6,7
г. Фокино	10,4	10,8	3,9	1,9
Всего	11,1 (10,3–12,0)*	15,2 (14,3–16,2)*	36,9	17,0
2001–2015 гг.	OR = 1,3(0,5–3,1)* $\chi^2=43,0^*$			

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

Среди сельского населения отмечены сравнительно высокий прирост заболеваемости (57,8 %) и средний межпятилетний темп прироста (25,6 %) по сравнению с аналогичными показателями среди городского населения (36,9 % и 17,0 % соответственно) (таблица 20, 21).

Таблица 21 – Заболеваемость раком почки сельского населения Приморского края за периоды 2001–2005 и 2011–2015 гг.
(СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

	Район	2001–2005 гг.	2011–2015 гг.	Темп прироста/убыли, межпятилетний, %	Средний межпятилетний прирост /убыль, %
1	Анучинский	12,8	18,2	41,9	19,1
2	Кавалеровский	8,3	16,9	104,9	43,1
3	Кировский	11,8	17,0	44,1	20,1
4	Красноармейский	3,1	10,0	219,0	78,6
5	Лазовский	8,6	13,3	55,7	24,7
6	Михайловский	12,0	10,5	-12,6	-6,5
7	Надеждинский	6,3*	18,0*	184,8	68,7
8	Октябрьский	9,2	12,9	40,3	18,4
9	Ольгинский	12,1	10,1	-16,6	-8,7
10	Партизанский	4,6	10,9	134,4	53,1
11	Пограничный	10,0	9,5	-5,6	-2,8
12	Пожарский	10,8	13,6	26,7	12,6
13	Спасский	9,7	8,6	-11,7	-6,0
14	Тернейский	14,1	7,7	-45,5	-26,2
15	Ханкайский	8,3	8,9	7,4	3,6
16	Хасанский	7,7	14,4	86,9	36,7
17	Хорольский	9,2*	22,3*	142,8	55,8
18	Черниговский	4,2*	15,0*	253,7	88,0
19	Чугуевский	8,9	14,2	58,9	26,0
20	Шкотовский	5,0	8,6	73,3	31,6
21	Яковлевский	9,3	10,2	9,6	4,7
Всего		8,5 (7,4–9,8)*	13,4 (12,1–15,0)*	57,8	25,6
2001–2015 гг.		OR=0,8(0,4–2,0)* $\chi^2=21,9$			

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

В городах отмечен высокий относительный риск заболеваемости РП: $OR=1,3$; $\chi^2=43,0$ ($p<0,05$). В сельской местности отмечено снижение относительного риска заболеваемости РП: $OR=0,8$; $\chi^2=21,9$ ($p<0,05$) (таблица 21). Уменьшение различий заболеваемости между городским и сельским населением происходит, вероятно, в результате улучшения состояния медицинского обслуживания сельского населения, повышения доступности специализированной медицинской помощи онкобольным сельских районов Приморского края.

Полиномиальные тренды стандартизованных показателей заболеваемости городского и сельского населения (рисунок 22) в целом характеризуют тенденцию развития процесса: с 2001 по 2008–2011 гг. наблюдалось повышение заболеваемости как в городских условиях проживания, так и в сельских.



Рисунок 22 – Динамика заболеваемости раком почки городского и сельского населения Приморского края и линии полиномиальных трендов (СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Среди мужчин-горожан в 2011 г. отмечен пик заболеваемости, где он составил $26,1$ ‰; в сельской местности – в 2010 г. – $19,0$ ‰, превысив в 2,0 раза показатели 2001 г. в обеих популяциях (рисунок 23).



Рисунок 23 – Динамика заболеваемости раком почки мужского городского и сельского населения Приморского края и линии полиномиальных трендов (СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Среди горожанок максимальный показатель заболеваемости отмечен в 2011 г. – 14,2 ‰, который увеличился в сравнении с 2001 г. в 2,1 раза; среди сельских жительниц наблюдался дальнейший рост заболеваемости, который достиг максимума в 2012 (12,5) и 2014 гг. (12,6 ‰), превысив показатели 2001 г. в 2,4 раза (рисунок 24).



Рисунок 24 – Динамика заболеваемости раком почки женского городского и сельского населения Приморского края и линии полиномиальных трендов (СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Тренды динамики стандартизованных показателей заболеваемости городского и сельского населения в целом повторяют таковые мужской и женской популяций. Различия показателей заболеваемости статистически значимы на высоком доверительном уровне ($R^2=0,7$; $R^2=0,9$).

При условии сохранении тенденции роста показателей во всех популяциях к 2020 г. прогнозируется рост заболеваемости РП по сравнению с 2015 г.: среди городского населения в целом – на 22,4, среди сельского – на 43,6 %, при этом показатели заболеваемости РП могут составить 18,0 и 16,8 ‰ соответственно. Среди мужчин горожан заболеваемость РП по прогнозу увеличится на 21,1, среди женщин – на 26,4 %, в сельской местности – на 43,9 и 46,6 % соответственно.

Средний стандартизованный показатель заболеваемости раком почки по городам составил $13,5 \pm 0,6$, по сельским районам – $11,2 \pm 0,7$ ‰ . 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 выше, чем среди мужского, однако она находится в пределах ошибки.

Среди мужчин, проживающих в городах, выделено 4 неравнозначных группы территорий: самая низкая заболеваемость РП в городах Спасске (11,5 ‰) и Дальнореченске (13,3 ‰), самая высокая – в Находке (19,6 ‰) и Владивостоке (19,9 ‰) (рисунок 25). Среди сельского мужского населения было выделено 5 групп территорий: самая низкая заболеваемость РП в Красноармейском и Ольгинском (9,3 ‰), самая высокая – в Чугуевском (21,6 ‰) и Хорольском (23,5 ‰) районах.

Среди горожанок выделено 4 группы территорий: самая низкая заболеваемость РП в городах Фокино (5,6 ‰) и Дальнореченске (7,5 ‰), самая высокая – во Владивостоке и Уссурийске (10,7 ‰) и в Артеме (11,2

$^0/_{0000}$) (рисунок 26). Среди сельчанок было выделено 6 групп территорий: самая низкая заболеваемость РП в Красноармейском (3,7 $^0/_{0000}$) и Шкотовском (6,0 $^0/_{0000}$), самая высокая – в Октябрьском (12,6 $^0/_{0000}$) и Анучинском (14,5 $^0/_{0000}$) районах.

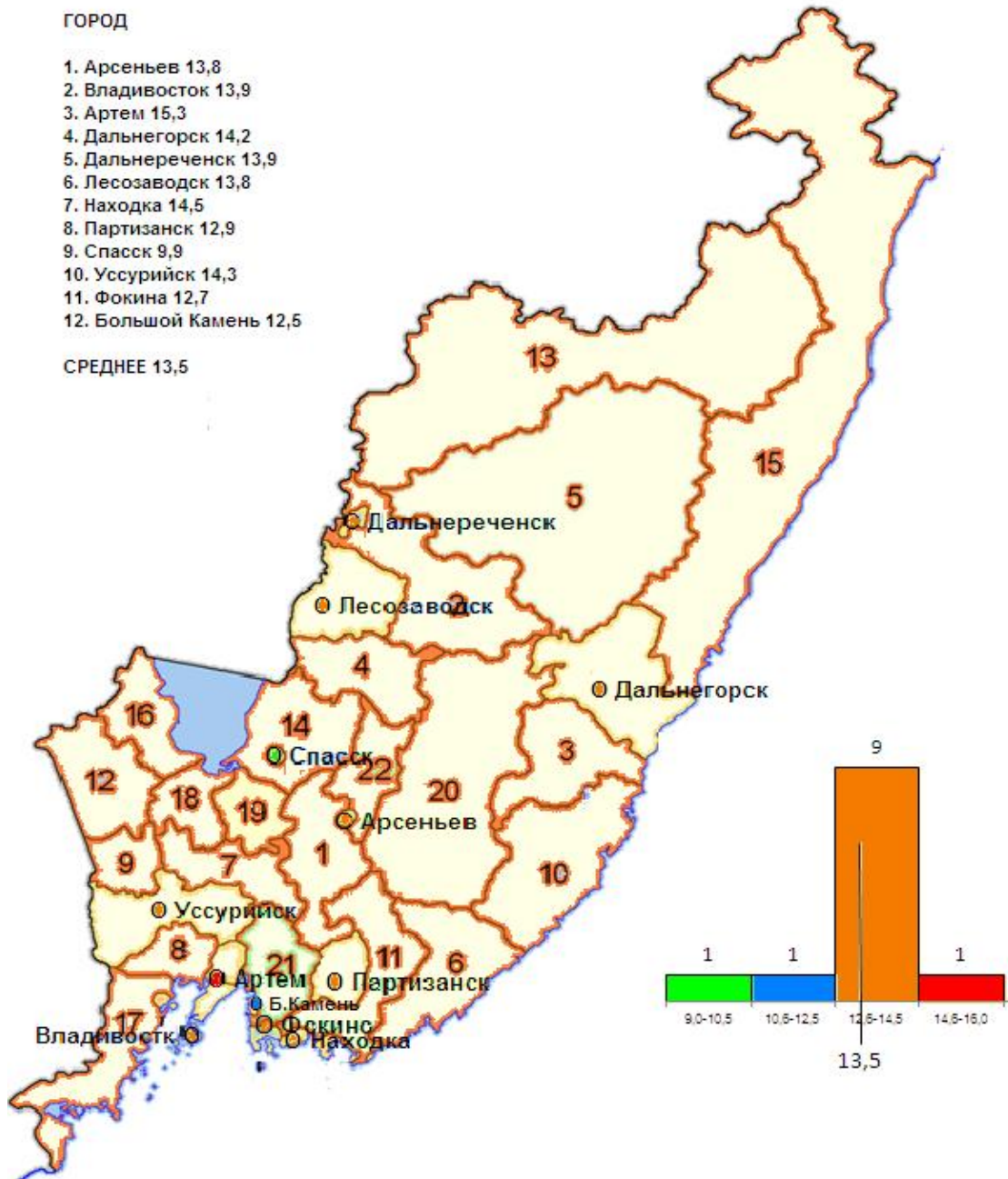


Рисунок 25 – Картограмма заболеваемости раком почки городского населения Приморского края (косвенный метод)

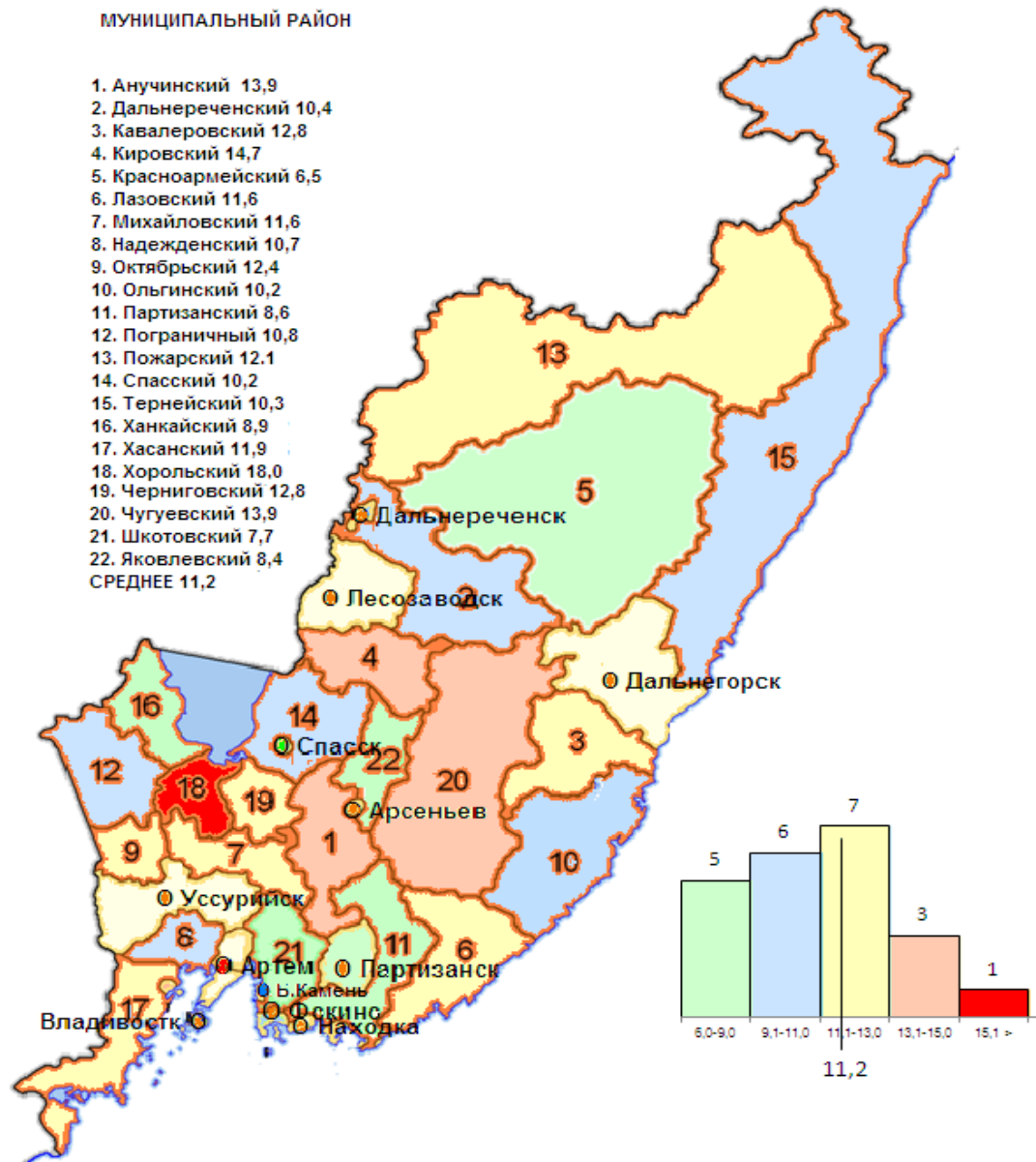


Рисунок 26 – Картограмма заболеваемости РП сельского населения Приморского края (косвенный метод)

Сравнительно низкая средняя заболеваемость РП ($9,8 \pm 1,2$ ‰) у 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 ($13,3 \pm 0,8$ ‰) ($p < 0,05$).

На северных территориях у мужчин наиболее низкая заболеваемость колебалась от 7,1 до $18,8$ ‰, среди женщин – от 3,7 до $10,8$ ‰, в южных районах показатели колебались – до 26,6 мужчин и $15,5$ ‰ женщин.

Таким образом, за период исследования в Приморском крае зафиксировано всего 3 766 больных РП, из них 2 860 – городского населения (75,9 %) (1 569 мужчин и 1 291 женщина), 906 – сельского (24,1 %) (490 и 416). В структуре онкологической заболеваемости удельный вес рака почки горожан составил 5,7 %, сельских жителей – 1,8 %. За 15 лет наблюдений средний стандартизованный показатель заболеваемости РП среди городского населения составил $13,5 \pm 0,6$ ‰, что в среднем на 20,5 % выше, чем среди сельского – $11,2 \pm 0,7$ ‰.

Заболеваемость РП городского населения увеличилась в 1,4, сельского – в 1,6 раз; прирост заболеваемости городского населения составили 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 (до $18,0$ ‰), среди сельского – в 1,4 раза (до $16,8$ ‰).

К территориям повышенного риска развития рака почки отнесены города Владивосток, Находка и Уссурийск (от 10,7 до $11,9$ ‰); муниципальные районы – Чугуевский, Хорольский, и Анучинский (от 12,6 до $23,5$ ‰).

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 выше, чем среди мужского, однако она находится

в пределах ошибки. Сравнительно низкая средняя заболеваемость РП ($9,8 \pm 1,2 \text{ ‰}$) у лиц обоего пола выявлена в муниципальных районах, расположенных в северной части края, к югу заболеваемость в 1,4 раза выше ($13,3 \pm 0,8 \text{ ‰}$) ($p < 0,05$). Низкая заболеваемость как среди мужского (7,1 до $18,8 \text{ ‰}$), так и женского (3,7 до $10,8 \text{ ‰}$) населения выявлена в муниципальных районах, расположенных в северной части края, где ниже плотность населения и сравнительно ниже концентрация промышленных предприятий; к югу располагаются районы, характеризующиеся индустриальной направленностью, с высокими стандартизованными показателями заболеваемости до 26,6 у мужчин и $15,5 \text{ ‰}$ у женщин.

4.5. Рак почки в зонах экологического риска

Злокачественные новообразования относят к индикаторным показателям здоровья с высокой степенью зависимости от качества среды обитания, следовательно, их рост рассматривается как важный показатель социально-экологического неблагополучия территории [24; 59; 258]. При изучении канцерогенеза большое внимание уделяется выявлению экологических факторов, которые могут быть как инициаторами, так и промоторами канцерогенеза [38; 59].

Взаимодействие окружающей среды и хозяйственной деятельности человека оказывают негативное влияние на здоровье населения [26]. Несмотря на повышенное внимание к данной проблеме, многие вопросы распространения онкологических заболеваний на территориях, связанных с особенностями экологических характеристик не решены. В регионах с повышенной антропогенной нагрузкой отмечено снижение уровня здоровья, повышение показателей нетрудоспособности и образование неэпидемического типа патологии, к которым относятся онкологические заболевания. Усиление процессов мутагенеза и рост численности онкологических заболеваний являются признаком кризисной экологической

ситуации. Медико-биологические исследования в Приморском крае в области биоклиматологии, проведенные в рамках комплексного исследования в лаборатории рекреационных ресурсов Института медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН, позволили установить с позиции потребности человека в комфортной среде обитания природно-климатические показатели, которые оценивались по пятибалльной шкале. Оценка в области экологических исследований проводилась на основе материалов по загрязнению атмосферы и водоисточников по данным Приморскгидромета, а также серии карт «Загрязнение природных водоисточников», предоставленных институтом географии ДВО РАН, «Экологические проблемы лесопользования» – Хабаровским институтом лесного хозяйства. В природно-климатический блок вошли 43 компонента естественной природной среды, специфические для Приморского края [25; 26].

Природно-экологические факторы Приморского края

- 1 Рельеф местности
- 2 Близость к горам
- 3 Абсолютная высота местности
- 4 Морфометрические характеристики рельефа (ориентация склонов, уклоны и др.)
- 5 Контрастность рельефа (расчлененность)
- 6 Наличие водоемов и их сочетание
- 7 Технические характеристики водоемов
- 8 Продолжительность купального сезона
- 9 Уровень заболоченности территории
- 10 Высота снежного покрова
- 11 Характер наводнений
- 12 Характер растительного покрова (вид растительности)
- 13 Технические характеристики растительности
- 14 Степень фитонцидности и кислородовыделения растительности
- 15 Степень ионизации местности
- 16 Наличие естественной лесистости
- 17 Привлекательность ландшафта
- 18 Глубина залегания грунтовых вод
- 19 Число дней с ветром более 15м/с
- 20 Число дней с БАСР (биологически активной радиацией)

- 21 Число дней с туманами
- 22 Число дней с душными погодами
- 23 Условные t° в январе
- 24 Дефицит тепла в организме в июле
- 25 Изменчивость погоды в январе
- 26 Изменчивость погоды в апреле
- 27 Изменчивость погоды в июле
- 28 Изменчивость погоды в октябре
- 29 Межсуточная изменчивость атмосферного давления в апреле
- 30 Межсуточная изменчивость давления в октябре
- 31 Широта местности
- 32 Социально-экономическое и экологическое состояние
- 33 Уровень сведения лесных массивов
- 34 Деградация лесов, связанная с загрязнением
- 35 Горимость лесов
- 36 Рубки
- 37 Общие экологические проблемы лесопользования
- 38 Наличие на территории переносчиков клещевого риккетсиоза
- 39 Наличие на территории переносчиков клещевого энцефалита
- 40 Поллинозность растительности
- 41 Транспортная обеспеченность территории
- 42 Расстройство экосистем
- 43 Нагрузка на природную среду в зависимости от плотности населения

Медико-географический анализ включает три модуля факторов: модуль естественной природной среды (31 признак); модуль факторов, связанных с антропогенным воздействием на природу (9 признаков); модуль факторов, характеризующих социальную инфраструктуру (3 признака). В основу балльной оценки положена классификация степени напряженности медико-экологической ситуации согласно методическим рекомендациям «Комплексная гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения» (Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30 июля 1997 г. № 2510/6716-97-32). Если ПДК и ПДУ соответствовало 81–100 % проб, то показатель оценивался в 5 баллов, 61—80 % – 4 балла, 41–60 % – 3 балла, 21–40 % – 2 балла, менее 20 % – 1 балл. Чем выше балл, тем ситуация более благоприятная. Эти

данные позволили П.Ф. Кику, С.В. Юдина [82; 218] в работах, посвященных изучению влияния окружающей среды на онкопатологию в Приморском регионе, создать классификацию и ранжировать территории Приморского края по зонам экологической ситуации с учетом средней величины и сигмального отклонения. Авторы выявили высокую распространенность ЗНО в зонах критической и напряженной экологической ситуации, где расположены промышленные предприятия и районы с интенсивной мелиорацией и химизацией сельского хозяйства [38; 59, 219]. Отсутствие эпидемиологических исследований по раку почки на территории Приморского края актуализирует изучение связи заболеваемости рака почки с факторами среды обитания в различных биоклиматических и экологических зонах Приморского края. При оценке риска развития РП использовано ранжирование территорий по биоклиматическим зонам (побережья, континентальная, переходная) и по зонам экологического напряжения с учетом балльной оценки (таблица 22) [82; 219]. В **критическую** экологическую зону (I) вошли городские муниципальные образования Приморского края, имеющие средний балл экологического напряжения 52,4 – города Артем, Спасск, Дальнегорск, Владивосток, Уссурийск, Находка, Фокино и Спасский район. В этой зоне расположены более половины основных производственных предприятий 1 и 2 классов вредности, предприятия угольной, горнорудной, химической, обрабатывающей, судоремонтной, строительной промышленности и превышение предельно допустимых концентраций (ПДК) содержания вредных веществ в атмосферном воздухе, почве, воде на этих территориях зачастую достигает десятикратных размеров.

К неблагоприятным факторам отнесены состояние атмосферного воздуха, почвы, гидросферы, водоснабжения, формы рельефа и гигиенические характеристики продовольственного сырья и пищевых продуктов. Доля отрицательного влияния на среду обитания гигиенических

показателей составила 41,6 %, природно-климатических факторов – 38,4 % [218].

Таблица 22 – Распределение территории Приморского края на зоны экологической напряженности

Критическая (I) (43,0–53,0 балла)	Напряженная (II) (54,0–64,0 балла)	Удовлетворительная относ. (III) (65,0–75,0 баллов)	Благоприятная относ. (IV – V) (76,0–87,0 баллов и >)
<i>Города:</i>	<i>Города:</i>	<i>Районы:</i>	<i>Районы:</i>
Артем	Партизанск	Пограничный	Яковлевский
Спасск-Д	Б-Камень	Надеждинский	Кировский
Владивосток	Арсеньев	Пожарский	Лазовский
Дальнегорск	Дальнереченск	Анучинский	Тернейский
Уссурийск	Лесозаводск	Михайловский	Ольгинский
Находка	<i>Районы:</i>	Октябрьский	
Фокино	Дальнереченский	Хасанский	
Спасский район	Партизанский	Чугуевский	
	Ханкайский		
	Кавалеровский		
	Кр-армейский		
	Чениговский		
	Шкотовский		
	Хорольский		

К **напряженной** зоне (II) (средний балл – 57,1) отнесены города Партизанск, Большой Камень, Арсенев, Дальнереченск, Лесозаводск и Дальнереченский, Партизанский, Ханкайский, Кавалеровский, Красноармейский, Шкотовский, Хорольский, Черниговский районы (средний балл – 61,7), где расположены угледобывающая, горнорудная, лесоперерабатывающая, легкая промышленность, военный судоремонт, предприятия машиностроения и территории активной мелиорации. Отрицательные гигиенические показатели имели хозяйственно-питьевое водоснабжение, продовольственное сырье и пищевые продукты.

К зоне **относительно удовлетворительной** (III) экологической ситуации (средний балл – 67,8) отнесены Пограничный, Надеждинский, Пожарский, Анучинский, Михайловский, Октябрьский районы, а также Хасанский, Чугуевский, районы (средний балл – 74,1). Неблагоприятные

экологические характеристики имели почва, атмосферный воздух, водные объекты и хозяйственно-питьевое водоснабжение, продовольственное сырье и продукты. Отрицательное воздействие на экосистему зоны оказывало сельское хозяйство: рисоводство, овощеводство, животноводство.

Зона **удовлетворительной** (IV) экологической ситуации (средний балл – 82,1) представлена районами Яковлевским, Кировским, Лазовским. В данной зоне наблюдались негативные показатели хозяйственно-питьевого водоснабжения и грунтов. Здесь расположены природно-охранная (Лазовский район) и санаторно-курортная зоны (Кировский район).

Зона **относительно благоприятной** (V) экологической ситуации (Тернейский и Ольгинский районы), имеет самый высокий индекс санитарно-гигиенических и экологических показателей (89,1 баллов). Зону представляют северные, менее освоенные районы, где мало промышленных предприятий, преобладает охотничье и лесное хозяйство, рыбообработывающая отрасль [219]. При анализе материала, в связи с малой численностью населения зоны удовлетворительной (IV) и относительно благоприятной экологической ситуацией (V) объединены в одну группу. Одним из направлений количественной интерпретация причинно-следственных связей в системе «среда обитания–здоровье населения» является применение методов оценки риска здоровью с определением потенциального (прогнозируемого) риска и реального (эпидемиологического) риска [218]. Потенциальный риск рассчитывается на основе линейных или нелинейных математических моделей зависимости «доза–эффект», его оценка ориентирована на учет одного или ограниченного числа приоритетных факторов среды обитания, наиболее адекватно решается при оценке реального (эпидемиологического) риска, основанного на углубленном изучении показателей здоровья населения территорий, контрастно различающихся по качественным и количественным параметрам среды обитания за счет естественных факторов и разностепенной антропо-

техногенной нагрузки. В реальных условиях популяционных исследований в качестве общего знаменателя при оценке реального риска используется фоновый уровень изучаемого показателя – заболеваемости раком почки. Фоновый уровень формируется при минимально возможной в реально существующих условиях интенсивности влияния комплекса свойственных всем изучаемым территориям постоянно действующих факторов среды обитания. Расчеты и оценка параметров эпидемиологического риска основаны на изучении показателей здоровья населения, в данном случае заболеваемость РП на 100 тыс. населения и сопоставлении этих характеристик с количественными параметрами социально-гигиенической, антропогенной и природно-климатической нагрузки среды обитания [218]. С учетом численности населения и полученных достоверных интервалов вариации фоновых данных был рассчитан непосредственный риск, нормированный по предельной ошибке фонового уровня:

$$W\Delta i = \frac{P^i - X_{\phi}}{\delta X_{\phi} \times t}$$

где: $W\Delta i$ – непосредственный эпидемиологический риск; X_{ϕ} – фоновый уровень заболевания; P^i – среднегодовой уровень заболеваемости; χ – среднемноголетний уровень заболеваемости; δ – среднее квадратичное отклонение; t – критерий Стьюдента; Δ – предельная ошибка фонового уровня. Показатель экологической обусловленности – $I(y)$ рассчитан по природно-техногенному и социальному блокам, характеризующих качество жизни населения края. Для этого использовались понятия «безусловной» энтропии – результирующего показателя заболеваемости $H(y)$ и «условной» энтропии $H(y/x)$, характеризующей зависимость (y) от группы факторов окружающей среды (x) . Разница между «безусловной» и «условной» составляет величину веса факторов: $I(y) = H(y) - H(y/x)$, где $I(y)$ – количество информации, обусловленной воздействием неучтенных факторов; $H(y)$ – «безусловная» энтропия; $H(y/x)$ – «условная» энтропия. Если вместо H

(энтропии) взять избыточность информации – R , выраженной в процентах ($R\%$), то вес факторов выразится в процентах. Оперирруя только «условной» энтропией ($R_{\text{усл.}}\%$), определено процентное соотношение воздействия «групп факторов» на формирование онкопатологии:

$$Ki = \frac{R_i \times 100}{\sum_i R_{1...n}}$$

где Ki – показатель воздействия группы факторов, выраженного в %;

Ri – избыточная информация конкретной группы факторов.

С применением информационно-энтропийного анализа показатель экологической обусловленности рассчитан по природно-техногенному и социальному блокам, характеризующих качество жизни населения края, учитывались (качество питьевой воды, химический состав подземных вод, санитарное состояние почв, загрязнение атмосферы) и социальному блоком факторов (демографическая структура населения: пол и возраст населения), качество жилищных условий (характер строительных материалов, наличие или отсутствие централизованного водоснабжения, характер отопления жилища), характер питания (злоупотребление алкоголем, консервированными продуктами, недостаточное употребление морепродуктов, овощей), доходы населения (средний уровень заработной платы, минимальный прожиточный уровень), уровень медицинского обслуживания (доступность оказания медицинской помощи, соблюдение программы государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи) на заболеваемость рака почки населения Приморского края.

В качестве исходного материала послужили данные о заболевших раком почки из статистических форм 7 и 35 ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» по административным территориям края. Проанализированы показатели заболеваемости РП в зонах экологической напряженности Приморского края за период с 2001 по 2015 г. (таблица 23).

Таблица 23 – Абсолютное число впервые выявленных больных раком почки в зонах экологического риска Приморского края по пятилетним периодам 2001–2015 гг.

Зона	Оба пола				Мужчины				Женщины			
	пятилетка				пятилетка				пятилетка			
	I	II	III	Итого	I	II	III	Итого	I	II	III	Итого
I	629	869	971	2469	344	471	543	1358	285	398	428	1111
II	211	239	312	762	108	137	171	416	103	102	141	346
III	108	126	166	400	59	67	85	211	49	59	81	189
IV–V	45	39	51	135	26	20	28	74	19	19	23	61
Всего	993	1273	1500	3766	537	695	827	2059	456	578	673	1707

Пятнадцатилетний период был разделен на три 5-летних периода: 2001–2005 гг. и 2005–2011 гг. и 2011–2015 гг. Эпидемиологическая ситуация проанализирована по этим 5-леткам и за весь период по экологическим и биоклиматическим зонам (рисунок 27). За 15 лет во всех исследуемых зонах Приморского края взято под диспансерное наблюдение 2 059 (54,7 %) мужчин и 1 707 (45,3 %) женщин, впервые заболевших РП. Наибольшая численность больных РП зарегистрирована в зоне критической экологической ситуации (зона I) – 2 469 (65,6 %) человек и в зоне напряженной экологической ситуации (зона II) – 762 (20,2 %) человек. В данных зонах сконцентрировано большинство промышленных объектов и наибольшая численность населения территории края. В третьей зонах было выявлено 400 (10,6 %), в четвертой и пятой – 135 (3,6 %) больных соответственно от общего количества. Стандартизованные показатели заболеваемости РП рассчитаны за 15 лет косвенным методом.

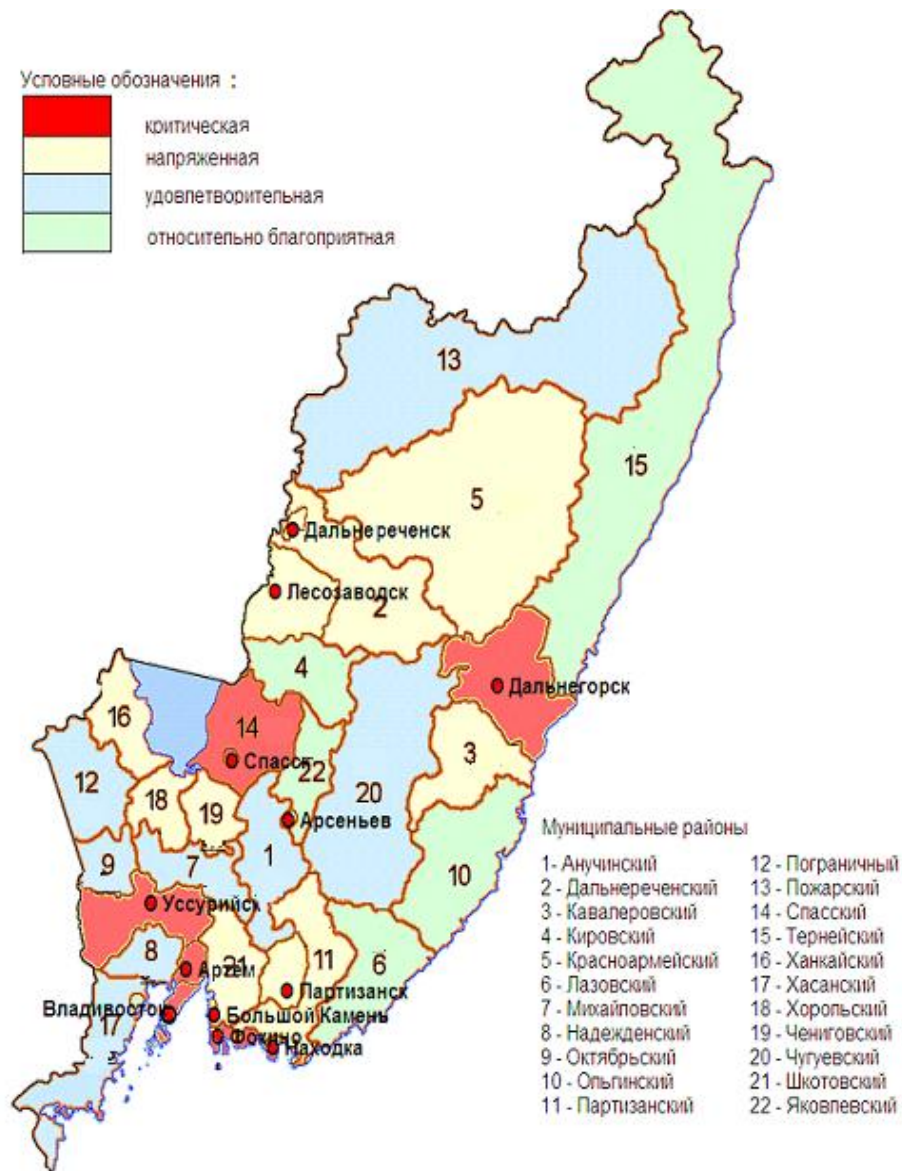


Рисунок 27 – Картосхема заболеваемости раком почки (оба пола) населения Приморского края по зонам экологического напряжения (СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Территории с высокой заболеваемостью РП Приморского края оказались сконцентрированными в (I) критической зоне с постепенным снижением показателей до минимальных уровней к благоприятной (IV–V) зоне. Критическая (I) экологическая зона занимает лидирующее положение по уровню заболеваемости среди мужчин и на оба пола, в том числе и по отношению к показателю заболеваемости по ПК в целом.

В критической (I) зоне первую позицию по заболеваемости занял г. Владивосток с самым высоким показателем заболеваемости РП среди мужского населения – 19,9 ‰ (ДИ 18,5–21,5) и на оба пола 14,3 ‰ (ДИ 13,5–15,3), замыкают ряд территории благоприятной (IV–V) зоны с самыми низкими показателями – 9,3 ‰ (ДИ 3,4–20,3) в Ольгинском районе среди мужчин и 6,7 ‰ (ДИ 2,5–14,6) в Тернейском районе – среди женщин. Межпятилеточный прирост в этой зоне составил 38,3 %, при среднемежпятилеточном темпе 17,6 %. Более высокий межпятилеточный прирост наблюдался во II (напряженной) зоне – 57,4 % при среднемежпятилеточном темпе прироста 25,5 % и минимальный в благоприятной (IV–V) зоне – 13,1 % и 6,3 % соответственно. С целью установления уровня значимости между состоянием экологической зоны и заболеваемостью РП проведен статистический анализ по методам Mann-Whitney, Стьюденту и доверительным интервалам (таблица 24).

Среди мужского населения значимые различия показателей заболеваемости РП получены при сравнении I (критическая) и II (напряженная), I (критическая) и III (удовлетворительная) экологическими зонами ($p < 0,05$). При других вариантах сравнения показатели в группах не различаются ($p > 0,05$).

Среди женского населения сравнения показателей заболеваемости РП в группах продемонстрировали снижение показателей заболеваемости от I (критическая) до IV–V (благоприятная) зоны, статистически значимые различия имеются только между I и II зонами ($p < 0,05$), однако при сравнении со средним показателем по Приморскому краю уровень заболеваемости среди женщин значимо не отличался ($p > 0,05$) (рисунок 28).

При сравнении заболеваемости РП лиц обоего пола, статистически значимое увеличение заболеваемости наблюдалось между I (критическая) и всеми зонами (II, III, и IV–V) зонами ($p < 0,05$).

Таблица 24 – Заболеваемость раком почки по зонам экологического напряжения населения Приморского края за период 2001–2015 гг.
(СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Зоны	Территория	Оба пола (ДИ)	Мужчины (ДИ)	Женщины (ДИ)
I	Владивосток	14,3(13,5-15,3)	19,9(18,5-21,5)	10,7(9,7-11,6)
	Находка	13,6(12,1-15,3)	19,6(17,0-22,5)	9,3(7,7-11,1)
	Артем	13,4(11,6-15,4)	16,6(13,5-20,2)	11,2(9,1-13,6)
	Дальнегорск	13,6(11,1-16,5)	17,2(12,9-22,4)	11,2(8,3-14,7)
	Уссурийск	13,5(12,0-15,1)	17,8(15,1-20,8)	10,7(9,0-11,9)
	Спасск	9,5(7,4-12,1) *	11,5(7,9-16,3) *	8,3(5,8-11,4)
	Спасский	9,6(6,9-13,1)	13,6(8,7–20,2)	6,8(3,9-11,0)
	Фокино	10,4(7,3-14,4)	17,8(11,4-26,5)	5,6(2,8-10,0)
	Итого	13,6(13,0-14,2)	18,6(17,5-19,8)	10,3(9,6-10,9)
II	Шкотовский	7,4(4,9-8,9)	9,3(5,1-15,7)	6,0(3,1-10,6)
	Кавалеровский	12,1(9,1-15,8)	16,8(11,6-23,6)	8,8(5,6-13,1)
	Партизанский	8,4(5,8-11,7)	10,5(6,2-16,5)	6,7(3,6-11,2)
	Арсеньев	12,9(10,7-15,5)	17,4(13,4-22,2)	10,0(7,5-13,0)
	Дальнереченск	9,8(7,5-12,6)	13,3(9,1-18,6)	7,5(5,0-10,8)
	Лесозаводск	13,0(10,5-15,9)	17,9(13,2-23,6)	9,7(7,0-13,1)
	Красноармейский	6,1(3,6-9,8)	9,3(4,7-16,7)	3,7(1,2-8,5)
	Ханкайский	8,7(5,9-12,4)	9,8(5,3-16,4)	8,0(4,5-12,9)
	Хорольский	17,0(13,6-21,0) **	23,5(17,3-31,2) *	12,5(8,8-17,2)
	Черниговский	12,3(9,5-15,7)	15,5(10,8-21,5)	10,0(6,8-14,2)
	Партизанск	12,0(9,8-14,6)	16,6(12,3-21,8)	9,1(6,6-12,1)
Б-Камень	12,5(10,5-13,6)	15,5(10,8-18,5)	9,4(7,0-12,1)	
	Итого	11,5(10,7-12,4)	15,3(13,8-17,0)	8,8(7,9-8,9)
III	Хасанский	11,1(8,2-14,7)	17,4(12,1-24,2)	6,3(3,6-10,2)
	Надежденский	10,7(8,2-13,8)	10,3(6,7-15,2)	11,0(7,8-15,1)
	Анучинский	13,9(9,6-19,5)	13,2(7,0-22,6)	14,5(8,7-22,6)
	Михайловский	11,1(8,4-14,5)	14,6(9,9-20,8)	8,6(5,6-12,7)
	Октябрьский	12,4(9,3-16,1)	12,1(7,6-18,3)	12,6(8,6-17,8)
	Пограничный	10,4(7,0-15,0)	13,0(7,3-21,4)	8,5(4,5-14,5)
	Пожарский	11,7(8,8-15,3)	14,7(9,9-21,1)	9,5(6,1-14,0)
	Чугуевский	12,8(9,3-17,0)	21,6(14,9-30,3)	6,2(3,2-10,8)
	Итого	11,6(10,4-12,9)	14,5(12,5-16,6)	9,5(8,2-11,0)
IV–V	Ольгинский	10,3(6,0-16,5)	9,3(3,4-20,3)	11,1(5,3-20,4)
	Тернейский	9,8(5,8-15,6)	13,6(6,8-24,4)	6,7(2,5-14,6)
	Лазовский	11,5(7,6-16,7)	12,7(6,8-21,7)	10,5(5,6-17,9)
	Яковлевский	8,2(4,9-12,8)	9,6(4,4-18,1)	7,2(3,3-13,7)
	Кировский	13,7(10,2-18,2)	20,4(13,7-29,1)	9,0(5,3-14,2)
	Итого	10,9(9,2-13,2)	13,9(10,9-17,6)	8,9(6,8-11,4)
	ВСЕГО	12,6(12,1-13,0)	16,9(16,1-17,6)	9,6(9,1-10,1)

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

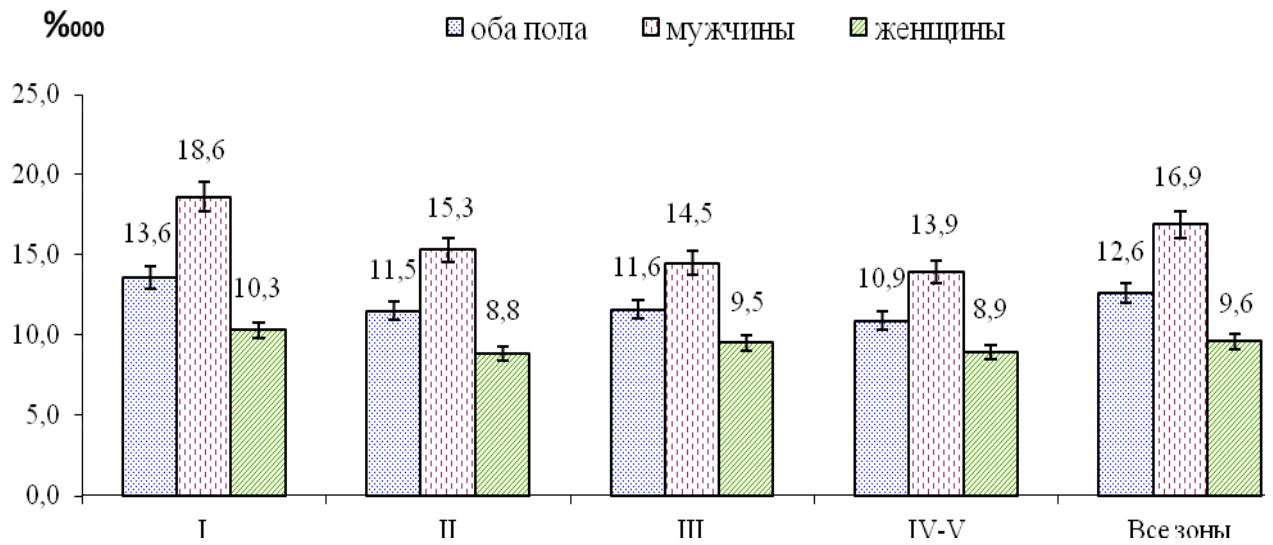


Рисунок 28 – Уровень заболеваемости раком почки населения Приморского края в зонах экологической ситуации: по оси абсцисс – зоны экологической ситуации: I – критическая; II – напряженная; III – удовлетворительная; IV–V – относительно благоприятная и благоприятная; по оси ординат – среднемноголетний уровень заболеваемости (СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Установлена высокая степень значимости ($p < 0,001$) между уровнем заболеваемости РП у мужчин и женщин по всем зонам различной экологической напряженности. Кроме этого среди зон выделены территории с аномальными показателями и не укладывающиеся в общие закономерности (рисунок 29). Так, г. Спасск, который располагается в зоне (I) критической экологической напряженности, имеет значимо сниженные показатели заболеваемости как у мужчин (11,5 ‰ (ДИ 7,9–16,3)), так и на оба пола (9,5 ‰ (ДИ 7,4–12,1)) по отношению к зоне и краевому показателю в целом при межпятилеточном приросте 110,3 % и при среднемежпятилеточном темпе 45,0 %, и убылью среди женщин в Спасском районе, что требует отдельного анализа.

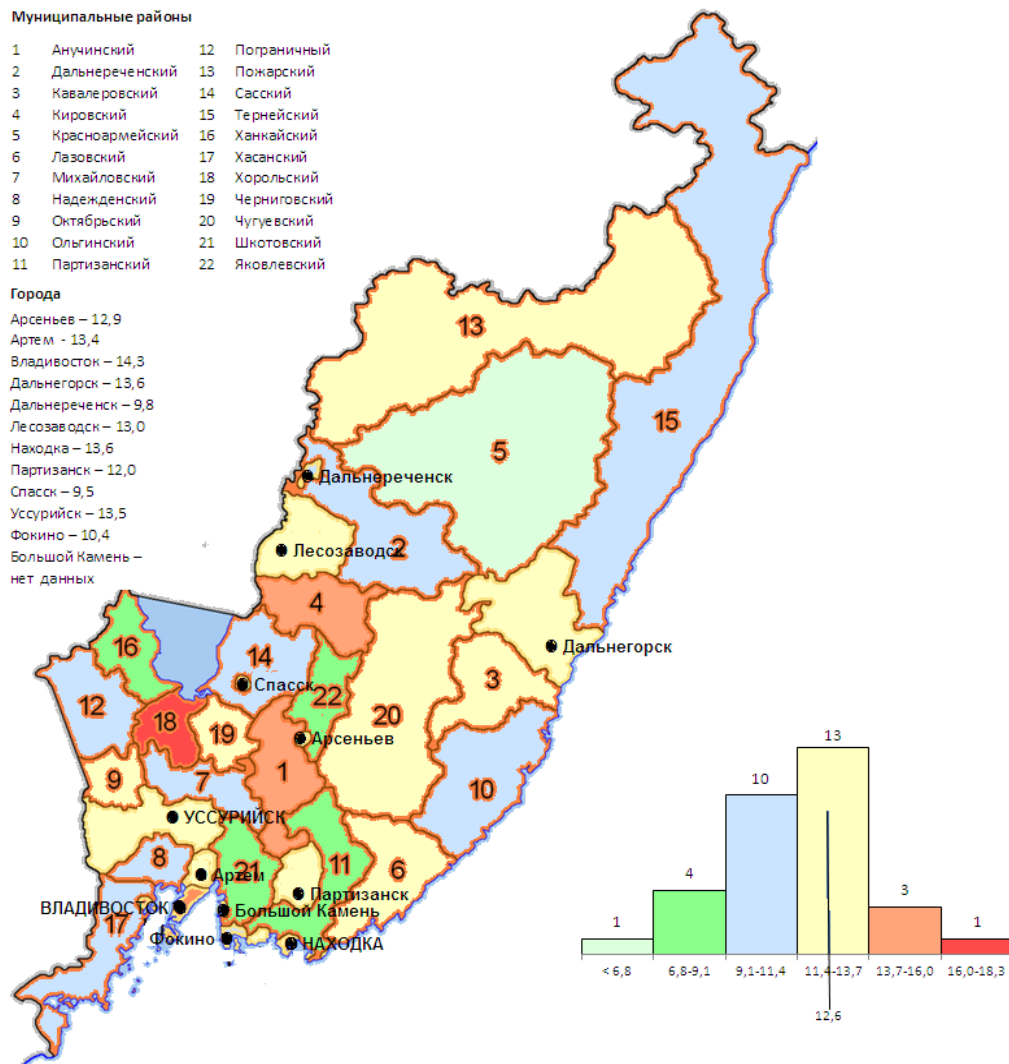


Рисунок 29 – Картосхема заболеваемости раком почки лиц обоего пола населения Приморского края, СП $^0/0000$ (косвенный метод)

Обращает внимание значимое повышение заболеваемости в Хорольском районе, который относится к напряженной (II) экологической зоне у мужчин (23,5 $^0/0000$) и на оба пола (17,0 $^0/0000$). Изучена заболеваемость раком почки по биозонам Приморского края за период 2001–2015 гг. (таблица 25). В результате анализа выделены группы территорий края с низкой, средней и высокой среднемноголетней заболеваемостью (М) РП. В этих группах представлены города и районы климатогеографических зон края с различными уровнями интенсивности и структуры промышленной и сельскохозяйственной деятельности.

Таблица 25 – Заболеваемость раком почки по биофонам населения
Приморского края за период 2001–2015 гг.
(СП на 100 тыс. населения, косвенный метод)

Города и муниципальные образования		Оба пола	муж	жен	Города и муниципальные образования		Оба пола	муж	жен
Биозона побережья					Континентальная биозона				
1	Б.Камень	12,5	15,5	9,4	17	Арсеньев	12,9	17,4	10,0
2	Владивосток	14,3	19,9	10,7	18	Дальнереченск	9,8	13,3	7,5
3	Находка	13,6	19,6	9,3	19	Лесозаводск	13,0	17,9	9,7
4	Фокино	10,4	17,8	5,6	20	Спасск	9,5	11,5	8,3
5	Ольгинский	10,3	9,3	11,1	21	Анучинский	13,9	13,2	14,5
6	Тернейский	9,8	13,6	6,7	22	Кировский	13,7	20,4	9,6
7	Хасанский	11,1	17,4	6,3	23	Крармейский	6,1	9,3	3,7
8	Шкотовский	7,4	9,3	6,0	24	Михайловский	11,1	14,6	8,6
Всего		13,7 (13,0-14,4)	19,1(18,0 -20,4) *	9,9(9,2- 10,7) *	25	Октябрьский	12,4	12,1	12,6
Переходная биозона					26	Пограничный	10,4	13,0	8,5
9	Артем	13,4	16,6	11,2	27	Пожарский	11,7	14,7	9,5
10	Дальнегорск	13,6	17,2	11,2	28	Спасский	9,6	13,6	6,8
11	Партизанск	12,0	16,6	9,1	29	Ханкайский	8,7	9,8	8,0
12	Уссурийск	13,5	17,8	10,7	30	Хорольский	17,0	23,5	12,5
13	Кавалеровский	12,1	16,8	8,8	31	Черниговский	12,3	15,5	10,0
14	Лазовский	11,5	12,7	10,5	32	Чугуевский	12,8	21,6	6,2
15	Надеждинский	10,7	10,3	11,0	33	Яковлевский	8,2	9,6	7,2
16	Партизанский	8,4	10,5	6,7	Всего		11,6 (10,9-12,4)	15,2(13, 9-16,6)	9,1(8,2- 10,0)
Всего		12,7 (11,9-13,5)	16,0 (14,6-17,6)	10,4 (9,4-11,4)	Итого М 12,6		12,6 (12,1-13,0)		
высокая заболеваемость					М – среднемноголетний СП показатель заболеваемости по районам и городам ДИ – доверительный интервал				
средняя заболеваемость									
низкая заболеваемость									

Средний показатель заболеваемости в этой зоне на оба пола – 13,7⁰/₀₀₀₀ (13,0–14,4), в переходной зоне – 12,7⁰/₀₀₀₀ (11,9–13,5), в континентальной –

11,6 ‰ (10,9–12,4); среди мужского населения 19,1 (18,0–20,4), 16,0 (14,6–17,6) и 15,2 (13,9–16,6) ‰; среди женского – 9,9 (9,2–10,7), 10,4 (9,4–11,4) и 9,1 (8,2–10,0) ‰ соответственно. Заболеваемость мужского населения во всех зонах выше, чем женского: в зоне побережья в 1,9, в переходной в 1,5, в континентальной в 1,7 раза. По зонам статистически значимые различия на оба пола выявлены между зоной побережья и континентальной ($p < 0,05$); среди мужского населения – между зоной побережья, переходной и континентальной зонами ($p < 0,05$); среди женского населения различия между всеми зонами статистически не значимы ($p > 0,05$).

В зоне побережья среди мужчин наиболее высокая заболеваемость РП отмечена в городах Владивосток (19,9 ‰ (18,5–21,5)), Находка (19,6 ‰ (17,0–22,5)). Города этой зоны характеризуются наибольшей концентрацией промышленности, торгового, нефтеналивного флота, судоремонта и имеют уровни заболеваемости выше показателей критической экологической зоны на оба пола (13,6 ‰ (13,0–14,2)) ($p < 0,05$).

Наиболее высокая заболеваемость РП мужского населения отмечена в переходной биозоне (16,0 ‰ (14,6–17,6)) в г. Уссурийск (17,8 ‰ (15,1–20,8)) и в континентальной (15,2 ‰ (13,9–16,6)) – в г. Лесозаводск (17,9 (13,2–23,6)), в Кировском (20,4 (13,7–29,1)), Хорольском (23,5 (17,7–31,2)) ($p < 0,05$) и Чугуевском (21,6 ‰ (14,9–30,3)) районах.

Среди женщин значимых различий заболеваемости в зависимости от биозоны не выявлено. В биозоне побережья (9,9 ‰ (9,2–10,7)) повышенная заболеваемость определена на двух территориях – г. Владивосток (10,7 ‰ (9,7–11,6)) и Ольгинский район, и (11,1 ‰ (5,3–20,4)). В переходной биозоне (10,4 ‰ (9,4–11,4)) наиболее высокая заболеваемость у женщин раком почки отмечена в городах Артем (11,2 ‰ (9,1–13,6)) и Дальнегорск (11,2 ‰ (8,3–14,7)), а также Надеждинском (11,0 ‰ (7,8–15,1)) районе; в континентальной (9,1 ‰ (8,2–10,0)) – в Анучинском (14,5 ‰ (8,7–22,6)),

Октябрьском (12,6 ‰ (8,6–17,8)) и Хорольском (12,5 ‰ (8,8–17,2)) районах.

Распределение территорий Приморского края на биозоны по уровням среднемноголетнего показателя заболеваемости РП статистически значимо для представителей обоего пола только при сравнении биозоны побережья с континентальной биозоной, а для мужского населения со всеми биозонами ($p < 0,05$), для женского населения разница статистически не значима для всех зон ($p > 0,05$). Вариабельность за весь период характеризовалась средним уровнем и однородной совокупностью, была идентичной у мужчин – 26,3 %, у женщин – 26,2 %.

При оценке относительного и эпидемиологического риска РП в зонах различной экологической ситуации и биоклиматических зонах выявлено значимое повышение относительного риска в I зоне ($OR=1,2(0,5–3,1)$ ($p < 0,05$) и биоклиматической зоне побережья ($OR=1,2(0,4–3,0)$) ($p < 0,05$) (таблица 26).

Таблица 26 – Коэффициенты относительного риска РП в зонах различной экологической ситуации и биоклиматических зонах населения Приморского края

Зоны экологической ситуации	OR	2001–2015 гг.		χ^2
		Доверительный интервал		
		минимум	максимум	
I зона	1,2	0,5	3,1	28,0*
II зона	1,0	0,4	2,1	1,7
III зона	0,9	0,5	1,6	6,9*
IV–V зона	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, $p < 0,05$

Снижение относительного риска отмечено в III (удовлетворительной) экологической зоне ($OR=0,9(0,5-1,6)$) ($p<0,05$) и континентальной биоклиматической зоне ($OR=0,9(0,4-2,2)$) ($p<0,05$).

Оценка эпидемиологического риска (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Метод расчета эпидемиологического риска онкологической заболеваемости» № 2018610182 от 09.01.2018) выявила повышенный эпидемиологический риск заболеваемости рака почки в городах Фокино, Партизанске и Кавалеровском районе. Эти территории относятся к критической и напряженной зонам экологической ситуации (таблица 27).

Таблица 27 – Эпидемиологический риск заболеваемости раком почки для населения Приморского края

Город	Xф	$\Delta_{0,95}^+ Xф$	P'i	HPi	OPi	$W^{\Delta}i$
Б.Камень	5,74	9,96	5,82	0,08	1,01	0,02002
Владивосток			9,01	3,26	1,57	0,7745
Находка			6,91	1,17	1,2	0,27777
Фокино			11,18	5,44	1,95	1,29066
Артем			7,99	2,25	1,39	0,53401
Дальнегорск			7,24	1,49	1,26	0,3546
Партизанск			13,59	7,85	2,37	1,86234
Уссурийск			8,06	2,32	1,4	0,54937
Арсеньев			7,98	2,24	1,39	0,53223
Дальнереченск			4,29	-1,45	0,75	-0,34353
Лесозаводск			7,66	1,92	1,33	0,45608
Спасск			7,79	2,05	1,36	0,48625
Районы			Xф	$\Delta_{0,95}^+ Xф$	P'i	HPi
Ольгинский	5,53	10,55	6,54	1,01	1,18	0,20204
Тернейский			5,05	-0,48	0,91	-0,09508
Хасанский			6,9	1,37	1,25	0,27337
Шкотовский			5,24	-0,28	0,95	-0,05673
Кавалеровский			10,67	5,14	1,93	1,0237

Продолжение таблицы 27

Лазовский	5,53	10,55	4,58	-0,95	0,83	-0,18929
Надеждинский			8,72	3,19	1,58	0,63594
Партизанский			4,81	-0,72	0,87	-0,14324
Анучинский			8,91	3,38	1,61	0,67382
Кировский			5,54	0,01	1	0,0027
Красноармейский			4,36	-1,16	0,79	-0,23114
Михайловский			5,14	-0,38	0,93	-0,07634
Октябрьский			5,26	-0,27	0,95	-0,05326
Пограничный			5,53	0	1	-0,00014
Пожарский			4,51	-1,02	0,82	-0,20227
Спасский			7,13	1,6	1,29	0,31883
Ханкайский			3,56	-1,97	0,64	-0,39173
Хорольский			7,33	1,8	1,33	0,35932
Черниговский			5,25	-0,27	0,95	-0,05431
Чугуевский			6,13	0,61	1,11	0,12107
Яковлевский	4,85	-0,67	0,88	-0,13422		

Примечание к таблице: $W^{\Delta i} < 0$ — низкий риск; $W^{\Delta i}$ от 0 до 1,0 — умеренный риск; $W^{\Delta i}$ от 1,0 до 2,0 — повышенный риск; $W^{\Delta i}$ от 2,0 до 3,0 — высокий риск; $W^{\Delta i} > 3,0$ — очень высокий риск. X_f — фоновый уровень заболеваемости. P_i — среднегодовой уровень заболеваемости. HP_i — высокий эпидемиологический риск. OP_i — относительный эпидемиологический риск.

Результаты анализа информационно-энтропийного анализа и степени влияния факторов **природно-техногенного** и **социального** блоков показывают, что в природно-техногенном блоке наибольшее воздействие (22,8 %) на заболеваемость РП оказывает качество питьевой воды (таблица 28).

На распространение заболеваемости РП большое влияние оказывает общее загрязнение среды (13,1 %), химический состав подземных вод и, косвенно связанное с ним, санитарное состояние почв имеют одинаковый процент негативного воздействия – 12,2 %.

Таблица 28 – Комплексная экологическая обусловленность ($I(y)$) распространения рака почки в Приморском крае

Факторы среды	Показатель $I(y)$ (усл.ед.)	Общее соотношение %
Природно-техногенные факторы	0,47	70,8
Качество питьевой воды	0,75	22,8
Общее загрязнение среды	0,43	13,1
Химический состав подземных вод	0,4	12,1
Санитарное состояние почв	0,4	12,2
Загрязнение атмосферы	0,35	10,6
Социальные факторы	0,32	29,2
Демографическая структура населения	0,36	11,0
Качество жилищных условий	0,27	8,2
Характер питания, доходы населения	0,33	10,0

В результате, распространение заболеваемости РП в крае определяется, в основном, качеством потребляемой воды и общим загрязнением среды, опосредованным химическим составом подземных вод и санитарным состоянием почв. Социальный блок, представленный тремя системами, характеризует демографическую структуру населения (11,0 %), характер питания, доходы (10,0 %) и качество жилищных условий (8,2 %). Относительно высокий показатель демографии связан с постарением населения Приморского края и обуславливает рост заболеваемости РП среди различных социальных слоев населения, отличающихся возрастом, полом, и профессией. Влияние характера питания на данную патологию связано с некоторым преимуществом близости океана и морепродуктов с одной стороны, при этом недостаточным содержанием в рационе жителей края рыбы, морепродуктов, зелени и овощей в связи с их относительно высокой стоимостью и стереотипами питания. Жилищные условия (характер строительных материалов, наличие или отсутствие централизованного

водоснабжения, канализации, характер отопления жилища, близость к источникам промышленного загрязнения) также немаловажны в формировании иммунитета, сохранения здоровья и факторов риска развития РП. Анализ показал, что рак почки на 70,8 % зависит от природно-техногенных факторов загрязнения внешней среды и на 29,2 % от социальных факторов и является в Приморском крае одной из наиболее экологически обусловленных патологий.

Таким образом, проведенные исследования с применением метода расчета фоновых показателей заболеваемости, определением относительного и эпидемиологического риска, ранжирование территорий по степени риска позволили выявить территориальные, временные и половые особенности распространения рака почки в различных экологических и климатических зонах и получить сравнительную оценку влияния неблагоприятных факторов на заболеваемость РП населения Приморского края, связанных с воздействием разностепенной антропогенной нагрузки, природных и социальных факторов среды обитания. Установлена значимая связь уровня заболеваемости рака почки с зонами экологического напряжения и биоклиматическими зонами ($p < 0,05$). Выявлена высокая заболеваемость рака почки в зоне критической экологической ситуации среди мужчин ($18,6 \text{ } ^0/0000$ ($17,5\text{--}19,8$)), значимое повышение заболеваемости РП в этой зоне отмечено в городах Владивосток ($19,9 \text{ } ^0/0000$ ($18,5\text{--}21,5$)) и Находка ($19,6 \text{ } ^0/0000$ ($17,0\text{--}22,5$)), где расположены промышленные (нефтепереработка, порты, угольные, горнохимические), предприятия судостроения, судоремонта, высокая концентрация автотранспорта. Среди мужского населения значимые различия показателей заболеваемости РП получены при сравнении I (критическая) и II (напряженная), I (критическая) и III (удовлетворительная) экологических зон ($p < 0,05$). У женщин статистически значимые различия имеются только между I и II зонами экологической ситуации ($p < 0,05$). Высокий эпидемиологический риск выявлен в гг. Фокино и Партизанск, где

расположены угольные шахты, военные судоремонтные объекты и в Кавалеровском районе с функционирующим крупным горнообогатительным комбинатом.

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 благоприятной экологической ситуации ($13,7 \text{ ‰}$ ($10,2\text{--}18,2$)) и континентальной биоклиматической зоне ($11,6 \text{ ‰}$ ($10,9\text{--}12,4$)). С высокой степенью достоверности выявлено различие заболеваемости между мужским и женским населением всех зон ($p < 0,001$). Значимое повышение относительного риска зафиксировано в I зоне экологической ситуации ($\chi^2 = 28,0$; $OR = 1,2$) и в биоклиматической зоне побережья ($\chi^2 = 17,1$; $OR = 1,2$), снижение относительного риска в III (удовлетворительная) экологической зоне ($\chi^2 = 6,9$; $OR = 0,9$) и континентальной биоклиматической зоне ($\chi^2 = 7,1$; $OR = 0,9$) ($p < 0,05$).

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 дают возможность принимать оперативные организационные решения по разработке комплекса приоритетных профилактических и оздоровительных мероприятий для конкретных территорий, направленных на снижение онкологической заболеваемости и смертности.

4.6. Смертность населения Приморского края от рака почки

Абсолютное число умерших от рака почки на территории Приморского края за 15 лет (2001–2015 гг.), составило 1 896 человек из них 1 149 (60,6 %) мужчины, 747 (39,4 %) – женщины. Структура онкологической смертности

от РП населения ПК изучена у мужского и женского населения и лиц обоего пола в динамике по трем 5-леткам и в целом за исследуемый период: у мужчин удельный вес смертности от РП составил в среднем $3,4 \pm 0,2$ % (10-е место), у женщин – $2,7 \pm 0,2$ % (11-е место), в РФ – 3,4 и 2,3 % соответственно (рисунок 30).

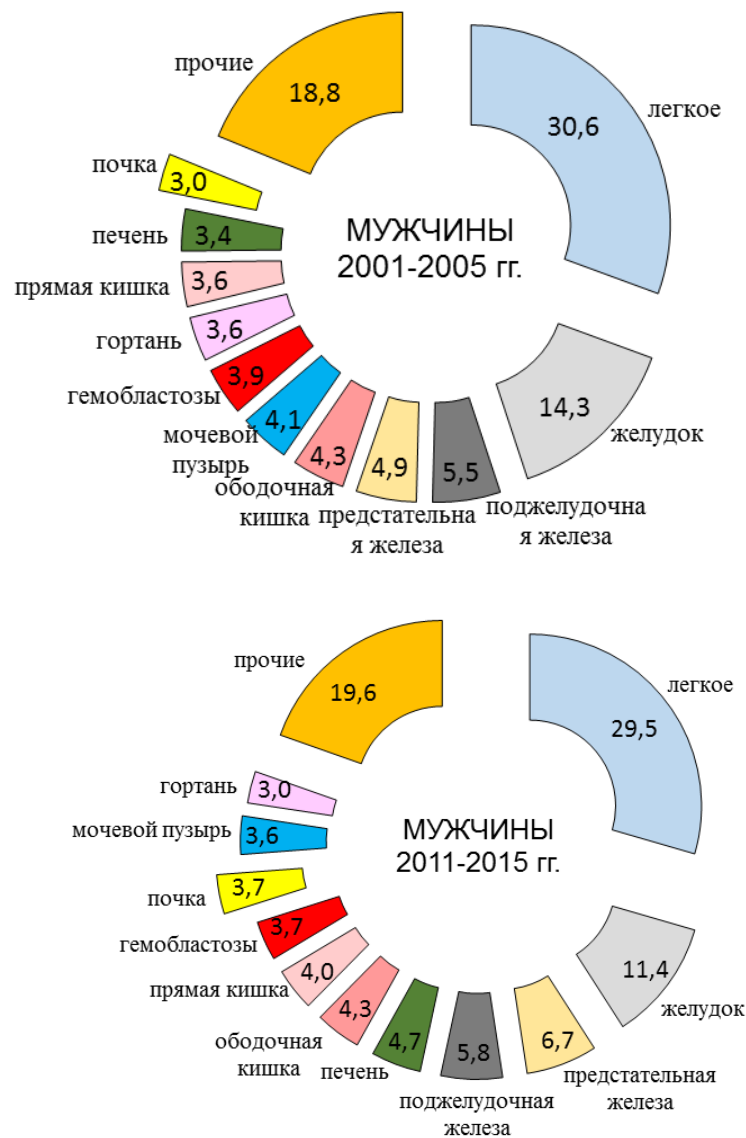


Рисунок 30 – Структура онкологической смертности от рака почки мужского населения Приморского края в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %

Если в первой 5-летке на долю онкологической смертности от РП у мужчин приходилось 3,0 % и показатель находился на 11-м месте среди остальных локализаций, то в силу процессов, произошедших в структуре за

период исследования, к 2011–2015 гг. доля онкологической смертности от РП выросла на 23,3 % (3,7 %), и он занял 9-е ранговое место после рака легкого, желудка, предстательной и поджелудочной железы, ободочной и прямой кишки, гемобластозов.

Структура онкологической смертности от РП среди женского населения Приморского края, представленная на диаграммах (рисунок 31) за то же время показывает, что доля онкологической смертности от данной локализации выросла на 12,0 % с 2,5 до 2,8 % без изменения 12-го рангового места, и оставшись за пределами первой десятки локализаций, после рака молочной железы, желудка, легкого, женских репродуктивных органов, ободочной и прямой кишки, поджелудочной железы, гемобластозов, печени.

Смертность от рака почки у мужчин в среднем за годы исследований (2001–2015 гг.) составила $7,9 \pm 0,3$ ‰ в интенсивных и $6,5 \pm 0,1$ ‰ в стандартизованных показателях, в РФ за этот же период СП смертности составил $5,9 \pm 0,1$ ‰, что на 10,2 % выше, чем в среднем по России; среди женщин – $4,7 \pm 0,2$ и $2,6 \pm 0,1$ ‰ (РФ – $2,1 \pm 0,02$ ‰) соответственно, что на 19,2 % выше, чем в среднем по стране (таблица 29).

Тенденция погодичного изменения показателей смертности во всех исследуемых группах развивалась по нарастающей – у мужчин прирост СП ($6,1 \pm 0,8$ в 2001 г. и $6,7 \pm 0,7$ ‰ в 2015 г.) составил 9,8 %, при среднегодовом темпе 0,7 %, у женщин ($2,4 \pm 0,4$ и $2,9 \pm 0,4$ ‰) – 20,8 и 1,4 % соответственно. Различия показателей смертности находятся в пределах ошибки ($p > 0,05$), следовательно, в данном случае уместно фиксировать не рост, а стабилизацию процесса. В Российской Федерации за исследуемый период наблюдалось снижение показателей смертности: среди мужского населения темп убыли составил -1,8 %, при среднегодовом темпе убыли -0,1 %, среди женского – -21,7 и -1,7 % соответственно. Результаты анализа смертности от РП за исследуемый период по трем 5-летним периодам подтверждают тенденцию роста показателей для всех исследуемых групп: среди мужчин в

первую 5-летку СП смертности составил $6,1 \pm 0,7$ ‰, в третью – $7,0 \pm 0,8$, при среднемежпятилеточном темпе прироста 7,1 %, среди женщин – $2,4 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 0,4$ ‰, при среднемежпятилеточном темпе прироста 4,1 %. Эти изменения также находятся в пределах ошибки ($p > 0,05$), что является признаком стабилизации процесса на данный момент наблюдения.

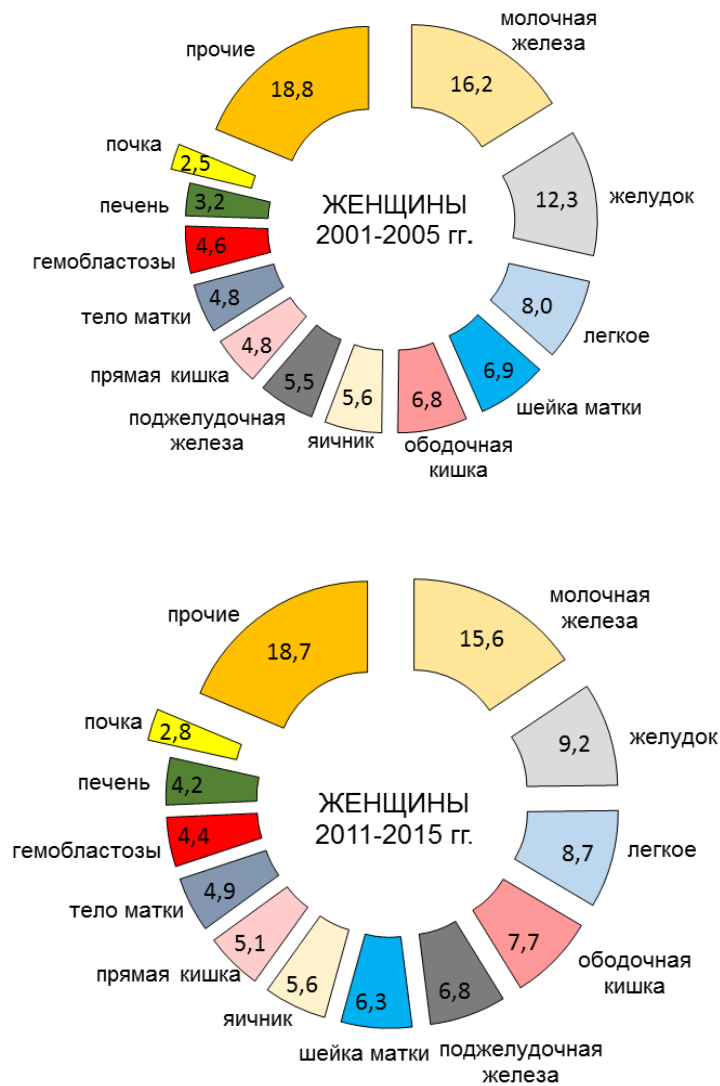


Рисунок 31 – Структура онкологической смертности от рака почки женского населения Приморского края в динамике за 2001–2005 и 2011–2015 гг., %

Таблица 29 – Динамика показателей смертности от рака почки населения
Приморского края, ‰/0000

Год	Мужчины		Женщины		РФ, СП	
	ИП	СП	ИП	СП	мужчины	женщины
2001	6,4	6,1±0,8	3,5	2,4±0,4	5,6±0,1	2,3±0,05
2002	6,1	5,9±0,8	3,2	1,9±0,3	5,9±0,1	2,2±0,05
2003	7,5	6,7±0,8	3,0	1,9±0,3	5,9±0,1	2,2±0,05
2004	6,4	5,6±0,7	5,2	3,1±0,4	5,9±0,1	2,2±0,04
2005	7,4	6,5±0,8	5,1	2,9±0,4	5,9±0,1	2,1±0,04
2006	8,3	7,3±0,8	5,0	2,8±0,4	5,8±0,1	2,2±0,1
2007	7,4	6,2±0,7	4,4	2,7±0,4	6,1±0,1	2,1±0,04
2008	7,8	5,9±0,7	4,3	2,4±0,4	6,1±0,1	2,1±0,04
2009	8,2	6,6±0,7	5,4	2,9±0,4	6,3±0,1	2,2±0,04
2010	7,9	6,3±0,7	5,2	2,9±0,4	6,1±0,1	2,1±0,04
2011	9,6	7,4±0,8	5,0	2,3±0,3	5,9±0,1	2,1±0,04
2012	8,8	6,9±0,8	5,6	2,8±0,4	5,7±0,1	1,9±0,04
2013	8,9	6,8±0,8	6,1	3,2±0,5	5,7±0,1	1,9±0,04
2014	9,7	7,1±0,7	4,7	2,1±0,3	5,6±0,1	1,9±0,04
2015	8,3	6,7±0,7	5,3	2,9±0,4	5,5±0,1	1,8±0,04
2001–2015	7,9±0,3	6,5±0,1	4,7±0,2	2,6±0,1	5,9±0,1	2,1±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
Период	мужчины		женщины			
	ИП	СП	ИП	СП		
2001 – 2005		6,8±0,8	6,1±0,7	4,0±0,6	2,4±0,3	
2006 – 2010		8,0±0,8	6,5±0,7	4,9±0,6	2,7±0,3	
2011 – 2015		9,3±1,1	7,0±0,8	5,4±0,8	2,6±0,4	
2001 – 2015		7,9±0,5	6,5±0,4	4,7±0,4	2,6±0,2	
Темп прироста межпятилетний с 2001–2005 – 2006–2010 гг., %		10,3	6,2	33,3	11,6	
Темп прироста межпятилетний с 2006–2010 – 2011–2015 гг., %		16,0	8,1	14,5	-3,5	
Темп прироста межпятилетний с 2001–2005 – 2011–2015 гг., %		36,8	14,7	35,0	8,3	
Среднемежпятилетний темп прироста (2001–2005 – 2011–2015 гг.), %		16,9	7,1	16,2	4,1	
По прогнозу в 2020 г.			7,2±0,7		2,7±1,4	

Смертность от РП как у мужчин, так и женщин моложе 35 лет встречается редко: первые смертельные случаи наблюдались в возрастных

группах 0–4 года в 2011–2015 гг. ($0,4 \pm 1,2$ ‰ среди мальчиков и $0,5 \pm 1,3$ ‰ среди девочек).

Наиболее высокие приросты смертности наблюдались от 40 до 65 лет (рисунок 32), так, в первую 5-летку среди мужского населения в возрастной группе 50–54 года смертность ($16,2 \pm 4,4$ ‰) по сравнению с предыдущей возрастной группой ($5,2 \pm 2,5$ ‰) возросла в 3,1 раза (наиболее высокий прирост за данный период). В последующие годы темпы роста снижались и, если в 2001–2005 гг. в возрасте 75 лет и старше смертность ($44,5 \pm 14,8$ ‰) по сравнению с возрастной группой 70–74 года ($34,0 \pm 12,4$ ‰) возросла в 1,3 раза, то в третьей 5-летке в эти возрастные периоды смертность снизилась в 1,1 раза.

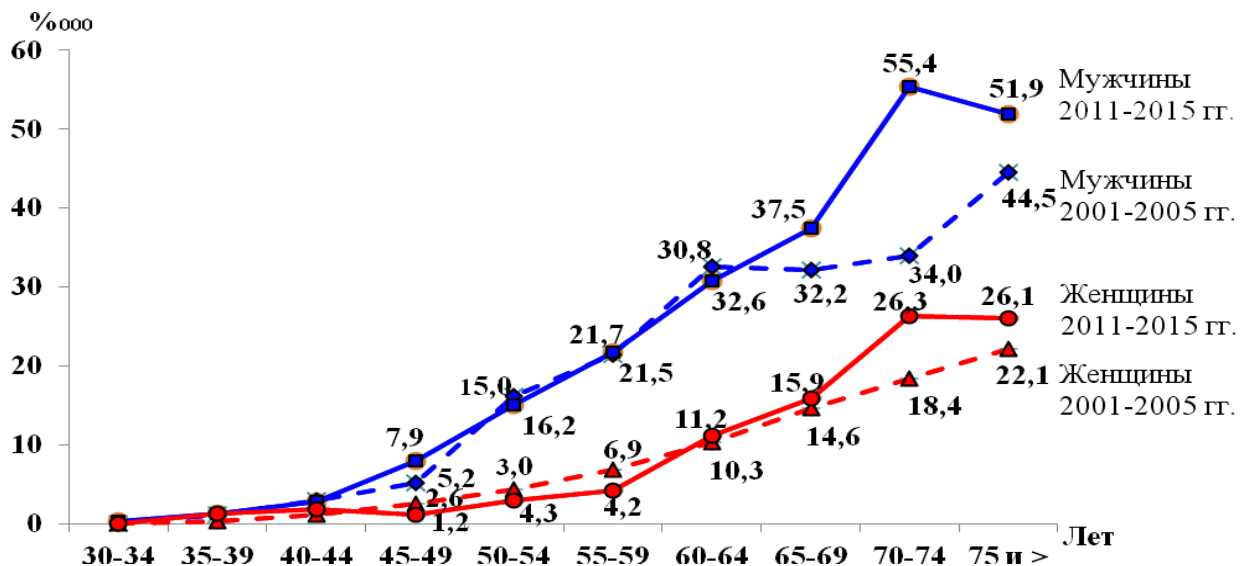


Рисунок 32 – Повозрастная смертность от рака почки населения Приморского края в различные периоды времени (ИП на 100 тыс. населения)

Среди женского населения повозрастное повышение уровня смертности отличалось плавным ростом. В первую 5-летку в возрастной группе 45–49 лет смертность ($2,6 \pm 1,8$ ‰) по сравнению с группой 40–44 года ($1,2 \pm 1,4$ ‰) возросла в 2,3 раза.

Далее, в каждой следующей возрастной группе по сравнению с предыдущей показатели смертности увеличивались в 1,3 – 1,7 раза. В

возрасте 75 лет и старше смертность возросла в 1,2 раза и составила $22,1 \pm 6,4$ ‰ по сравнению с $18,4 \pm 6,6$ ‰ в возрасте 70–74 года. В третьей 5-летке высокий прирост наблюдался в возрастной период 60–64 года – на 166,7 %, в 75 лет и старше показатели смертности ($26,3 \pm 7,7$ ‰) практически не изменились по сравнению с предыдущей возрастной группой ($26,1 \pm 6,6$ ‰).

Кумулятивный риск смертности от РП у мужчин за 75-летний период жизни 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.

Как при заболеваемости РП, так и смертности от этой локализации наблюдается постепенное старение больных (таблица 30). Так, с 2001–2005 гг. по 2006–2010 гг. мужчины, умершие от РП, в среднем стали старше на 1,2 года, в следующей 5-летке разница с первой увеличилась до 1,4 года. Медиана изменялась незначительно, между первой и второй 5-летками рост составил 0,9 года, между второй и третьей – 0,8, что составило рост медианы за этот период на 1,7 года.

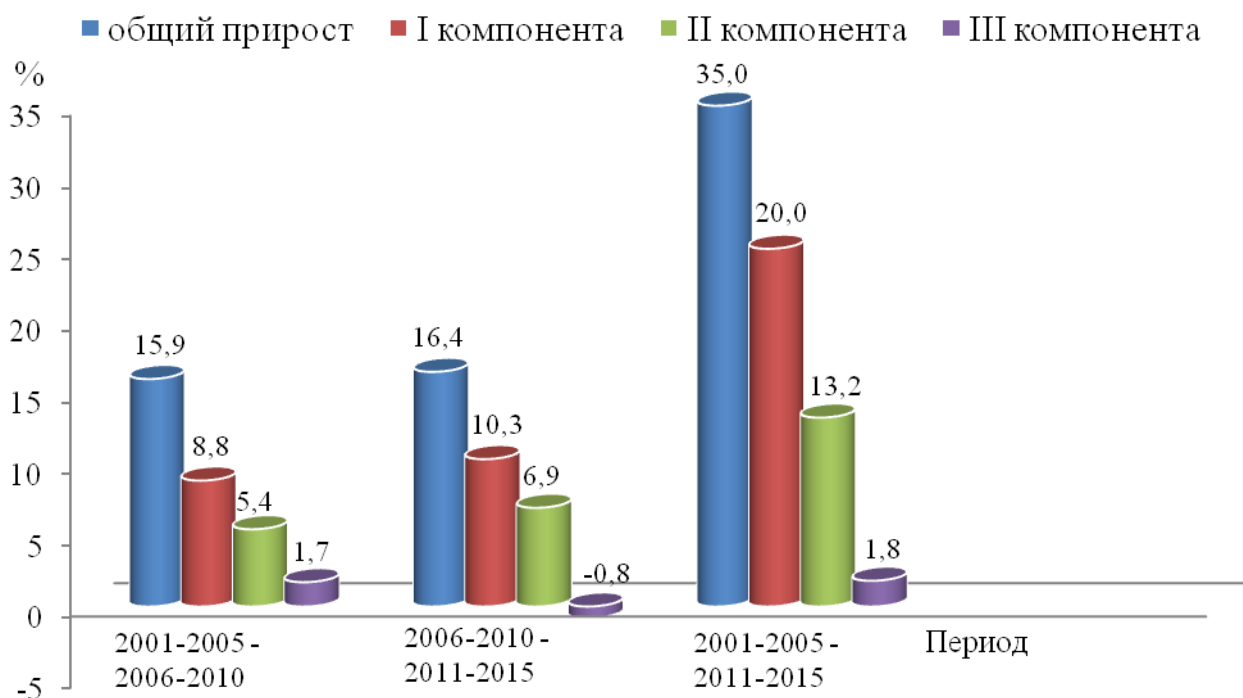
Таблица 30 – Средний возраст и медиана умерших от рака почки в Приморском крае

2001–2005 гг.	2006–2010 гг.	2011–2015 гг.	2001–2015 гг.
Мужчины: средний возраст / медиана, лет			
61,8±1,1 / 61,7	63,0±1,1 / 62,6	63,2±1,2 / 63,4	62,7±0,7 / 62,5
Женщины: средний возраст / медиана, лет			
66,5±1,5 / 67,6	67,0±1,4 / 68,2	68,9±1,5 / 70,9	67,5±0,8 / 68,9

У женщин увеличение возраста происходило интенсивнее: между первой и второй 5-летками разница составила 0,5 лет, в 2011–2015 гг. по сравнению с первой 5-леткой возраст женщин был уже старше на 2,4 года. Медиана за это период в женской популяции возросла на 3,3 года, что свидетельствует о тенденции увеличения возраста женщин умерших от РП.

Мужчины за период исследования умирали от РП в среднем на 4,8 года раньше женщин ($p < 0,05$).

Для выявления в какой мере рост смертности от РП обусловлен изменением возрастно-половой структуры и в какой – повышением риска умереть был проведен компонентный анализ (рисунок 33).



I компонента – изменение возрастно-половой структуры населения

II компонента – риск заболеть

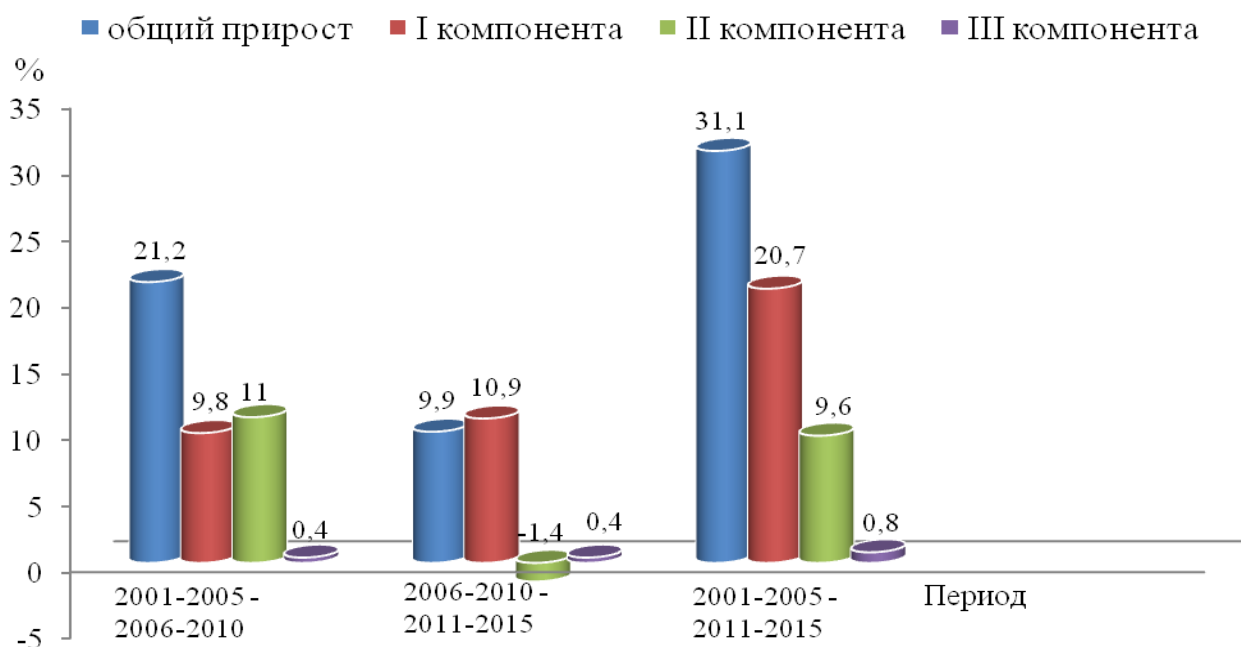
III компонента – совместное влияние возрастно-половой структуры населения и риска заболеть

Рисунок 33 – Компоненты прироста интенсивных показателей смертности от рака почки мужского населения Приморского края

Общий прирост интенсивных показателей смертности среди мужского населения, 15,9; 16,4 и 35,0 %, за все периоды наблюдения был обусловлен, главным образом, «постарением» населения – 8,8; 10,3 и 20,0 % соответственно. Второй по значимости компонентой явился риск умереть (5,4; 6,9 и 13,2 %). Вклад III компоненты незначительный и составил 1,7; -0,8 и 1,8 % соответственно.

Динамика компонентного анализа смертности среди женского населения края отличается от мужского. Общий прирост интенсивных

показателей смертности среди женского населения (рисунок 34) 9,9 и 35,0 %, за периоды (2006–2010 – 2011–2015 гг.) и (2001–2005 – 2011–2015 гг.) наблюдения был обусловлен, главным образом, изменением возрастного состава и численности населения (10,0 и 30,0 %).



I компонента – изменение возрастно-половой структуры населения

II компонента – риск заболеть

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

Рисунок 34 – Компоненты прироста интенсивных показателей смертности от рака почки женского населения Приморского края

Второй по значимости компонентой для общего прироста за весь период наблюдения явился риск умереть (13,2 %). За период (2001–2005 – 2006–2010 гг.) общий прирост интенсивных показателей смертности 21,2 % был обусловлен II компонентой – риском заболеть (11,0 %) и «постарением» населения (9,8 %). Влияние третьей компоненты на все варианты (0,4; 0,4 и 1,8 % соответственно), а также II компоненты за период 2006–2010 – 2011–2015 гг. (-1,4 %) незначительно. Следовательно, компонентный анализ выявил, что главной причиной роста показателей смертности представителей обоих полов от РП в ПК явились изменения в численности и возрастном

составе населения; среди женщин за период 2001–2005 – 2006–2010 гг. главной причиной явился риск умереть. Вклад III компоненты незначителен.

Прогноз смертности от рака почки, рассчитанный до 2020 г., показал, что в динамике за период 2001–2015 гг. у мужчин наблюдалась тенденция повышения смертности от РП на 9,8 % при среднегодовом темпе 0,7 % (рисунок 29). При сохранении существующих условий смертность от РП у мужчин может составить $7,2 \pm 0,7$ ‰ с приростом в 7,5 % относительно 2015 г. ($r^2=0,4$). У женщин за 15-летний период исследований прирост смертности от РП составил 20,8 % при среднегодовом темпе прироста 1,4 % (рисунок 35).

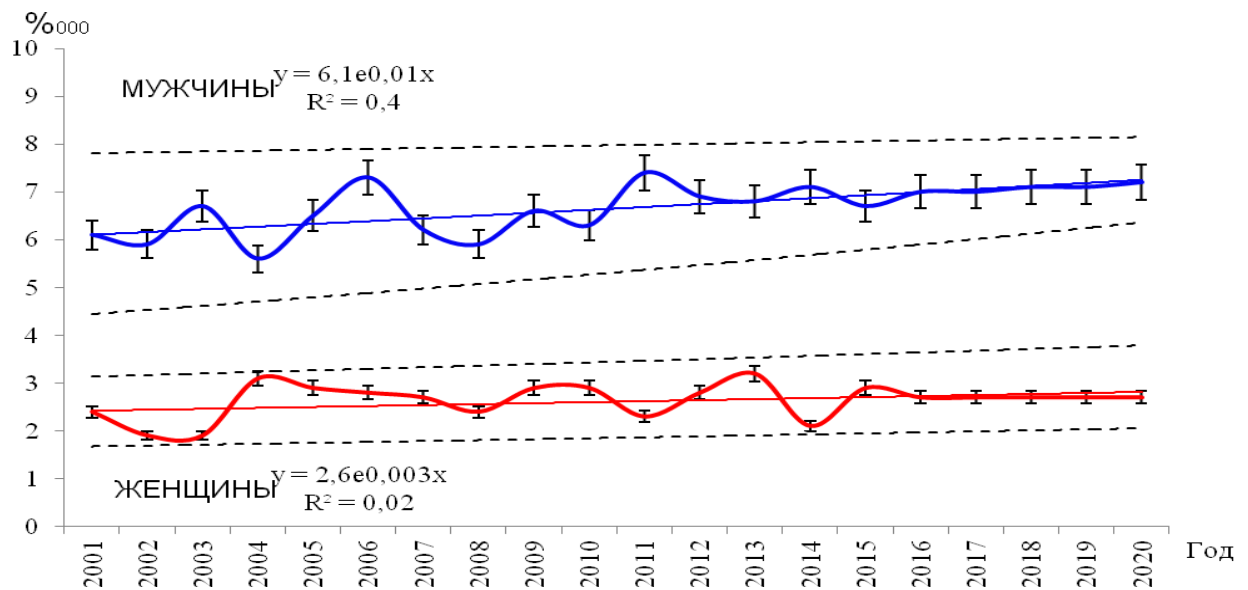


Рисунок 35 – Динамика показателей смертности от рака почки мужского и женского населения Приморского края за 2001–2015 гг. и прогноз до 2020 г. (СП на 100 тыс. населения)

По прогнозу, при сохранении существующих условий у женщин смертность от РП в 2020 г. может составить $2,7 \pm 1,4$ ‰, с убылью -6,8 % ($r^2=0,02$). Показатели прироста смертности от РП у мужчин и убыли у женщин незначительные, статистически не значимые, следовательно, в данном случае уместно говорить о стабилизации процесса.

Таким образом, абсолютное число умерших от рака почки на территории Приморского края за 15 лет (2001–2015 гг.), составило 1 896 человек из них 1 149 (60,6 %) мужчины, 747 (39,4 %) – женщины.

За исследуемый период происходило изменение структуры смертности: если в 2001–2005 гг. доля удельного веса РП среди мужчин составляла 3,0 %, то в третьей пятилетке уже 3,7 % поменяв 11-е на 9-е ранговое место. В структуре смертности женского населения в 2001–2005 гг. удельный вес рака почки составлял 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 – $2,6 \pm 0,1$ ‰. 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 смертности среди мужчин на -1,8 % (-0,1 %), среди женщин на -21,7 % (-1,7 %) соответственно. Наиболее высокие приросты смертности наблюдались от 40 до 65 лет, так как в первую 5-летку среди мужского населения в возрастной группе 50–54 года смертность ($16,2 \pm 4,4$ ‰) по сравнению с предыдущей возрастной группой ($5,2 \pm 2,5$ ‰) возросла в 3,1 раза. Среди женского населения повозрастное повышение уровня смертности отличалось плавным ростом. В первую 5-летку в возрастной группе 45–49 лет смертность ($2,6 \pm 1,8$ ‰) по сравнению с группой 40–44 года ($1,2 \pm 1,4$ ‰) возросла в 2,3 раза.

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.

Средний возраст мужчин, умерших от РП, варьировал от 61,8 (2001–2005 гг.) до 63,2 (2011–2015 гг.), разница составила 1,4 года; у женщин от 66,5 до 68,9 лет 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 ($p < 0,05$).

Компонентный анализ выявил, что главной причиной роста показателей смертности представителей обоих полов от РП в Приморском крае явились изменения в численности и возрастном составе населения и риска заболеть.

При прогнозировании ожидаемая смертность мужчин от рака почки к 2020 г. относительно 2015 г. может составить $7,2 \pm 0,7$ ‰ с приростом в 7,5 %; женщин – $2,7 \pm 1,4$ ‰, с убылью -6,8 %. Показатели прироста смертности от РП у мужчин ($r^2=0,4$) и убыли у женщин ($r^2=0,02$) незначительные, статистически не значимые, следовательно, в данном случае уместно говорить о стабилизации процесса.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПОЧКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Высокий прирост заболеваемости и смертности больных РП подтверждают необходимость выявления причин и совершенствования мероприятий по раннему выявлению данной патологии. Современная первичная диагностика РП основана на методах лучевой диагностики. Наиболее доступным является ультразвуковое исследование и может быть составляющей скрининга РП, при этом более 50,0 % случаев РП выявляется случайно. Проблема скрининга актуальна в связи с повышением расходов на его организацию, поэтому в основу скрининга должна быть положена идентификация групп населения, наиболее подверженных воздействию факторов онкологического риска. Наиболее изученными и признанными факторами риска, способствующими развитию данного новообразования, являются возраст и мужской пол, табакокурение, ожирение и артериальная гипертензия. Влияние других факторов риска, таких как использование лекарственных препаратов (диуретических тиазидных препаратов, содержащих амфетамин, фенацетин), контакт с промышленными ядохимикатами и красителями, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) и гемодиализ, сахарный диабет, хронические заболевания почек (мочекаменная болезнь, поликистоз, семейная гломерулопатия) менее изучены [35; 36; 135; 252; 260]. Проведенные эпидемиологические исследования в СФО и ДФО выявили территориальные различия и высокий рост в показателях заболеваемости раком почки [75]. Однако причины, объясняющие различия в заболеваемости территорий РП изучены недостаточно. Остаются спорными вопросы связи характера питания, ожирения, сахарного диабета с распространенностью РП. Некоторые гипотезы о роли питания или иных факторов в возникновении РП требуют подтверждения. В связи с этим является **актуальным** изучение и

выявление комплекса факторов, влияющих на заболеваемость РП. Одним из основных методов выявления факторов риска является метод анкетирования, который позволяет провести первичный отбор групп населения для углубленного обследования и обладает рядом преимуществ: широкий охват населения, отсутствие вреда здоровью, простота в реализации, малозатратность, учет региональной специфики. Необходимость обработки больших массивов данных анкетного опроса сдерживает его использование. Применение методов автоматизированного тестирования является актуальным и поможет решить данную проблему.

5.1. Комплексная оценка факторов риска развития рака почки

Анализ факторов риска, связанных с возникновением РП, проведен по методике «случай-контроль» на основании данных, полученных при анкетировании населения по опроснику «АНКЕТА» (приложение 1). «АНКЕТА» состоит из 7 разделов и включает 63 вопроса, касающихся паспортных данных, профессии, характера питания, вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), хронических заболеваний, приема лекарственных препаратов, экологии, условий работы и проживания, наследственности.

Группа «случай» сформирована из 231 пациента с морфологически верифицированным РП, взятых на учет в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», средний возраст $58,2 \pm 1,7$ года, минимальный возраст – 44 года, максимальный – 88 лет.

Группа «контроль» (сравнительная, референтная группа) сформирована из 354 практически здоровых добровольцев среднего возраста $57,4 \pm 2,2$ года, минимальный возраст – 45 лет, максимальный – 87 лет, у которых исключены онкологические заболевания по результатам дополнительной диспансеризации, профилактических обследованиях при трудоустройстве и иных профилактических обследованиях (сотрудники государственных

учреждений, медицинских организаций, высших и средних специальных учебных заведений, частных предприятий, работники страховых компаний, автотранспортных предприятий, неработающие пенсионеры, домохозяйки и другие). Лица групп "случай/контроль" сформированы нами с оформлением добровольного информированного согласия на участие в эпидемиологическом исследовании, сходные по полу, возрасту, времени набора в группы. Изученные факторы, повышающие и снижающие риск развития рака почки представлены характеристиками возрастно-половых, миграционных особенностей, образа жизни, профессии, питания, наследственности, болезненности, условий обитания, экологии и другими (таблица 31).

Таблица 31 – 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 (5,1-8,8)	8,1	0,0023
Сопутствующие заболевания: метаболический синдром	3	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	0,0153
Сопутствующие заболевания: травма почек	3,5	0,8	4,2 (2,9-5,0)	3,9	0,0296
Сопутствующие заболевания: киста почки	3,9	1,1	3,6 (2,5-4,4)	3,8	0,0534
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 (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

Продолжение таблицы 31

Фактор	Больные, %	Здоровые, %	OR ¹ (CI ² _{95%})	χ^2	p
Расстояние до промышленного предприятия: до 2-х 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 (1,4-2,9)	16,3	0,0000
Прохождение рентгенографии > 2 раз в год: да	23,4	13	2 (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
Употребление овощей, фруктов: несколько раз в месяц или никогда	48,1	35	1,7 (1,2-2,4)	9,3	0,0023
Курение: да	30,3	20,3	1,7 (1,1-2,5)	7	0,008
Возраст: после 50 лет	80,5	72,6	1,6 (1,0-2,4)	4,4	0,037
Житель: мигрант	41,6	31,4	1,6 (1,1-2,2)	5,9	0,0149
Образование: среднее	55	43,2	1,6 (0,6-4,2)	7,3	0,0070
Употребление рыбных продуктов: несколько раз в месяц или никогда	70,1	59,3	1,6 (1,1-2,3)	6,6	0,0102
Принимаемые лекарства: анальгетики	31,6	22,3	1,6 (1,1-2,4)	5,8	0,0161
Доход на 1 члена семьи: меньше 10 тыс. рублей в месяц	28,6	20,6	1,5 (1,0-2,3)	4,5	0,0349
Сопутствующие заболевания: гипертония	45,5	35,6	1,5 (1,1-2,1)	5,3	0,0215
Принимаемые лекарства: гипотензивные препараты	44,2	35,3	1,5 (1,0-2,1)	4,2	0,0395

Примечание. OR¹ – количественная оценка величины риска, отношение шансов относительного риска; CI²_{95%} – 95%-й доверительный интервал.

Возрастно-половые особенности. В данном исследовании риск развития РП среди мужского населения (OR=2,1; p=0,0001) выше, чем среди женского (OR=0,5; p=0,0001). Среди обоих полов в возрасте 50 лет и старше риск возникновения РП (OR=1,6; p=0,037) выше, чем в возрасте до 50 лет (OR=0,6; p=0,037).

По данным исследователей миграционная подвижность оказывает влияние на состояние здоровья мигрантов и, в частности, на онкологическую заболеваемость [73; 183]. Наши исследования показали, что риск возникновения РП среди мигрантов ($OR=1,6$; $p=0,0149$) выше, чем среди местного населения.

Социально-экономическое положение населения во многом определяют факторы, связанные с питанием и медицинским обслуживанием [91].

Исследование выявило, что среди взрослого населения из менее обеспеченных слоев с доходом на 1 члена семьи меньше 10 тыс. рублей риск развития РП был значимо выше ($OR=1,5$; $p=0,0349$).

Курение является одной из причин развития многих злокачественных опухолей, для РП это один из самых изученных и признанных многими авторами фактором риска развития РП [296; 306]. В нашем исследовании выявлено, что при курении риск развития РП высокий ($OR=1,7$; $p=0,008$), курение сигарет как с фильтром, так и без фильтра, практически не снижает риск ($OR=1,5$; $p=0,0304$), большое влияние на величину риска возникновения РП оказывают молодой возраст (до 18 лет) начала курения ($OR=1,8$; $p=0,0038$) и длительность курения более 10 лет ($OR=3,0$; $p=0,0061$).

Метаболический синдром и роль питания в возникновении рака почки активно изучаются. Остаются спорными вопросы связи характера питания, ожирения, сахарного диабета с распространенностью РП, а некоторые гипотезы о роли питания в возникновении РП требуют подтверждения [332]. В связи с этим выполнено актуальное исследование по выявлению факторов риска, обусловленных метаболическим синдромом и особенностями питания, которые оказывают влияние на заболеваемость РП.

Анализ показал, что метаболический синдром (инсулинозависимый сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) увеличивает риск РП ($OR=5,5$; $p=0,0429$).

Среди особенностей питания выявлено, что отсутствие или редкое (3–5 раз в месяц) употребление зелени, овощей, фруктов увеличивают риск развития РП (OR=1,7; $p=0,0023$), рыбных и морепродуктов – (OR=1,6; $p=0,0102$).

Влияние алкоголя на риск развития РП по данным литературы имеет противоречивый характер [246]. По нашим данным у лиц, употреблявших алкоголь в количестве 100 г и более за прием, риск увеличивается (OR=1,8; $p=0,0028$).

Не выявлено значимой зависимости возникновения РП от качества употребляемой питьевой воды, питьевого режима, частоты употребления мясных продуктов, кофе и способа приготовления пищи ($p>0,05$).

Одним из критериев, определяющих образ жизни, является **профессиональная деятельность** и уровень образования. Нами было выявлено повышение риска РП у лиц со средним образованием (OR=1,6; $p=0,0070$).

У рабочих с физической нагрузкой (водители, моряки, маляры), которые согласно общероссийского классификатора специальностей (Постановление Госстандарта ЗФ от 30.09.2003 № 276) характеризуются профессиональной вредностью, риск развития рака почки у них выше (OR=2,0; $p=0,0000$), чем среди других профессий.

Риск развития РП повышен среди лиц, подвергавшихся воздействию вредных факторов на производстве в течение 5 лет и более (OR=1,6; $p=0,0126$). Наиболее высокий относительный риск выявлен у рабочих при **подземном труде** – (OR=8,0; $p=0,0023$), возрастание относительного риска выявлено у лиц, профессиональная вредность которых включала в себя контакт с пылью (OR=1,2; $p=0,0381$), с нефтепродуктами – (OR=1,6; $p=0,0262$), при контакте со свинцом, асбестом, красителями – (OR=3,5; $p=0,0000$). Влияние подземного труда на здоровье и канцерогенез ученые связывают с перепадами температур, нарушением режима сна, отдыха,

питания, хронической гипоксией, токсическим воздействием газов, родона, асбестовой пыли, влияющие на иммунитет и хроническая интоксикация влияет на возникновение генных мутаций, РП развивается в результате комбинированного эффекта большого числа генов с низкой пенетрацией, т.е. имеют полигенную этиологию.

При прохождении рентгенологических исследований более чем 2 раза в год, риск возникновения РП значительно увеличивается ($OR=2,0$; $p=0,0016$). Негативным фактором, значимо повышающим риск развития заболевания, остается расположение промышленных предприятий около дома ($OR=2,5$; $p=0,0000$), в том случае, если промышленное предприятие находится в пределах 2-х км, то риск повышается ($OR=2,1$; $p=0,0103$). Содержание асбеста в доме (крыша и др.) также увеличивает риск развития РП ($OR=2,7$; $p=0,0000$).

Рак почки возникает как спорадически, так и вследствие генетической предрасположенности. По литературным данным риск развития РП выше в 2-4 раза у лиц, чьи родственники (в первой степени родства) уже болеют (или болели) РП [318]. По нашим данным при наличии РП у родственников 1-ой степени родства риск возрастал ($OR=4,7$; $p=0,0153$). Заболеваемость наследственным РП возникает лишь в 3,0–4,0 % случаев от всех раков почки и развивается, как правило, в более раннем возрасте, чем спорадические формы заболевания, часто носит двусторонний характер [305]. В нашем исследовании у родственников больных РП в 1,3 % был односторонний и в 0,4 % – двусторонний рак почки. При этом у пациентов в возрасте до 29 лет РП встречался в 0,9 %, а в возрасте 20–49 лет в 20,3 % случаев.

Злокачественные новообразования почки ассоциировались с рядом заболеваний, прямо или косвенно указывающих на эндокринно-обменные и метаболические ($OR=5,5$; $p=0,0429$) нарушения: гипертоническая болезнь ($OR=1,5$; $p=0,0215$) и ожирение ($OR=1,8$; $p=0,0187$). Перенесенные заболевания почек могут являться предрасполагающими факторами к

развитию рака почки [36; 307]. При наличии кисты почки риск рака увеличивался (OR=3,6; $p=0,0534$). Среди больных РП травмы почек встречались в 3,5 %, среди здоровых в 0,8 % случаев (OR=4,2; $p=0,0296$). В данном исследовании хронический пиелонефрит значимо увеличивал риск развития рака почки (OR=2,7; $p=0,0107$).

Исследователи выявили, что у больных с артериальной гипертензией риск развития рака почки повышен. Однако, продолжается дискуссия о том, что является первопричиной рака почки: артериальная гипертензия или следствие ее лечения и применения различных гипотензивных препаратов [234; 235]. В нашем исследовании наблюдается слабая связь наличия риска развития рака почки и употребления гипотензивных препаратов (OR=1,5; $p=0,0395$).

По мнению исследователей, анальгетики и препараты, содержащие фенацетин, при их чрезмерном использовании, могут повышать риск развития рака почки [245]. В нашем исследовании принимаемые лекарственные препараты – анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства показали увеличение риска развития рака почки (OR=1,6; $p=0,0161$).

Нами изучены и выявлены факторы, снижающие риск развития РП: женский пол (OR=0,5; $p=0,0001$), возраст до 50 лет (OR=0,6; $p=0,0370$), отсутствие избыточного веса (OR=0,5; $p=0,0211$).

Употребление пива (слабого алкогольного напитка), обладающего мочегонным эффектом также снижает риск развития РП (OR=0,4; $p=0,001$), по-видимому, за счет мочегонного эффекта.

Высокий социально-экономический статус: высшее образование, служащие, доход на 1 члена семьи больше 10 тыс. рублей (на 01.01.2012 г.) способствует снижению риска рака почки, соответственно $p=0,0005$; $p=0,0242$; $p=0,0000$. К факторам, снижающим риск развития РП, отнесены продолжительность профессиональной вредности менее 5 лет (OR=0,4;

$p=0,0193$) и отсутствие промышленных предприятий, расположенных около места проживания ($p=0,0281$).

Употребление овощей, фруктов, зелени и рыбных продуктов каждый день или несколько раз в неделю снижают риск развития рака почки ($OR=0,6$; $p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно).

Таким образом, характерными факторами риска возникновения РП являются: 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 онкологическая 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 ($OR=2,7$; $p=0,0107$), травм ($OR=4,2$; $p=0,0296$), киста 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 ($OR=1,7$; $p=0,0023$); миграция ($OR=1,6$; $p=0,0149$), низкий социально-экономический статус населения ($OR=1,5$; $p=0,0349$). Проведенные исследования позволили выявить региональные факторы риска, разработать на их основе прогностическую модель для оценки индивидуального риска и формирования групп повышенного риска рака почки при проведении различных видов профилактических осмотров.

5.2. Разработка прогностической модели по оценке индивидуального риска и компьютерной программы «Оценка риска рака почки» для формирования групп повышенного риска развития рака почки

По выявленным факторам построена прогностическая модель для формирования групп риска РП на основе байесовского классификатора для

качественных признаков, состоящая из 25 вопросов и 76 вариантов ответов на них, каждому варианту ответа соответствовал диагностический коэффициент (ДК) (таблица 32).

Таблица 32 – Прогностическая модель для формирования групп повышенного риска рака почки

№ п/п	Вопрос	Варианты ответов	ДК
1	Пол	Мужской	0,9
		Женский	-2,3
2	Возраст	До 50 лет	-1,5
		После 50 лет	0,4
3	Избыточный вес	До 60 кг	-2,5
		Более 60 г	0,4
4	Житель	Местный	-0,7
		Мигрант	1,2
		Нет ответа	0
5	Образование	Высшее	-1,4
		Среднее	1
		Начальное	0
6	Доход на 1 члена семьи	Меньше 10 тыс. рублей	1,4
		Больше 10 тыс. рублей	-1,2
7	Профессия	Служащий-инженер	-4,2
		Рабочий, физическая нагрузка + вредность	1,7
		Другая	0
		Нет ответа	0
8	Продолжительность профессиональной вредности	Менее 5 лет	-4
		Более 5 лет	0,7
		Нет вредности	0
9	Вид профессиональной вредности	Контакт с нефтепродуктами	1,5
		Контакт со свинцом, асбестом, красителями	4,8
		Подземный труд	8,8
		Пыль	1,2
		Нет вредности	0
10	Промышленные предприятия у дома	Да	2,7
		Нет	-1,2
		Нет ответа	0

Продолжение таблицы 32

№ п/п	Вопрос	Варианты ответов	ДК
11	Расстояние до промышленного предприятия	До 2-х км	2,9
		Более 2 км	-1,9
		Нет ответа	0
12	Содержание асбеста в доме	Да	3,5
		Нет	0
		Неизвестно	-1,4
13	Употребление рыбных продуктов	Несколько раз в неделю	-1,9
		Несколько раз в месяц или никогда	0,7
		Нет ответа	0
14	Употребление овощей, фруктов	Каждый день или несколько раз в неделю	-3,2
		Несколько раз в месяц или никогда	1,4
		Нет ответа	0
15	Курение	Нет	-0,6
		Да	1,7
		Нет ответа	0
16	Что курит	Сигареты без фильтра+ Сигареты с фильтром	1,3
		Другое	0
		Нет	0
17	Возраст начала курения	До 18 лет	2,1
		После 18 лет	0,6
		Нет	0
18	Сколько времени курит	Более 10 лет	4,5
		Менее 10 лет	1,2
		Нет	0
19	Употребление алкоголя	Нет	1,9
		Да	-0,8
20	Количество алкоголя за прием	До 100 г	-2,2
		Более 100 г	0,6
		Нет	0
21	Вид алкоголя	Водка	0
		Пиво	-3
		Нет	0
22	Повторное прохождение рентгена в год	Нет	-1,1
		Да	2,6

Окончение таблицы 32

№ п/п	Вопрос	Варианты ответов	ДК
23	Рак почки у родственников	Нет	-0,2
		Да	6,6
24	Другие сопутствующие заболевания	Хронический пиелонефрит	4,1
		Травма почки	6,1
		Киста почки	5,4
		Гипертония	1,1
		Метаболический синдром	7,3
		Другие	0
		Нет	0
25	Принимаемые лекарства	Гипотензивные препараты	1
		Анальгетики	1,5
		Другие	0
		Нет	0

В качестве признаков использовались факторы риска, определяемые вопросами анкеты. В модель включены только те факторы, для которых была выявлена статистически значимая связь с риском возникновения РП. Апробация полученной прогностической модели проводилась на случайной экзаменационной выборке. Оценка диагностической эффективности прогностической модели проводилась по показателям чувствительности (S_e), специфичности (S_p), диагностической точности (D_e), прогностической ценности положительного результата (PV_+) и прогностической ценности отрицательного результата (PV_-).

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 по результатам анкетирования мужчин и женщин экзаменационной выборки, состоящей из 53 больных и 53 здоровых, не вошедших в исходную выборку (рисунок 36).

По данным Е.В. Гублера [43] распределение больных и здоровых мужчин и женщин, наиболее оптимальным суммарным порогом диагностических коэффициентов является интервал от -13 до +13, при котором уровень ошибок I(α) и II(β) рода составляет 5,0 %.

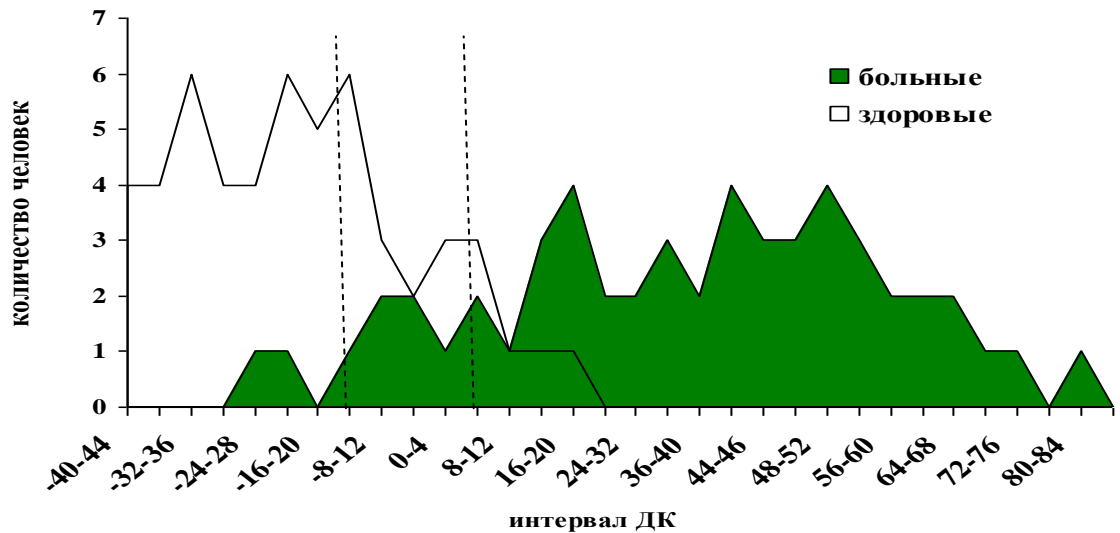


Рисунок 36 – Распределение больных раком почки и здоровых мужчин и женщин по экзаменационной выборке при оценке факторов риска рака почки [43]

Показатель чувствительности и специфичности данной модели (прогностическая таблица и вышеописанный суммарный порог) составили 79,2 % и 73,6 % соответственно. Создание прогностической модели для формирования группы повышенного риска РП позволило разработать компьютерную программу «ОРРП» (оценки риска рака почки). Получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «ОРРП» (оценки риска рака почки) № 2014461463 от 30.10.2014 для оценки индивидуального риска развития РП и формирования группы повышенного риска на первом этапе популяционного скрининга. Организацией разработчиком новой технологии выступил «Томский НИМЦ, НИИ онкологии». Авторами компьютерной программы «ОРРП» выступила группа исследователей в составе Писаревой Л.Ф., Ананиной О.А., Одинцовой И.Н., Алексеевой Г.Н., Гуриной Л.И.

При проведении тестирования населения программа выдает заключение об отнесении опрашиваемого к одной из групп: к группе риска, если сумма ДК более +13; к группе отсутствия риска, если сумма ДК менее -13, к группе неопределенности в интервале от +13 до -13, требующей дополнительного обследования.

Диагноз заболевания устанавливает врач с помощью дополнительных методов исследования данной когорты пациентов, поэтому чувствительность и специфичность данного метода может составлять 75,0 %. В случае повышенного или неопределенного риска требуется дополнительное обследование с использованием ультразвукового исследования, консультации врача терапевта, уролога, семейного врача общей практики.

Апробирование модуля информационной системы «ОРРП» проведено на группах, состоящих из 101 мужчины и 78 женщин, приглашенных на профилактический осмотр в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (г. Владивосток) и в «Томском НИМЦ, НИИ онкологии». После тестирования всем мужчинам и женщинам проведено ультразвуковое исследование почек, они осмотрены врачом-урологом.

Результаты автоматизированного тестирования, дополнительного обследования и диагноза проанализированы, сопоставлены для определения чувствительности и специфичности метода (таблица 33). Из 179 мужчин и женщин, прошедших профилактический осмотр, врач выявил заболевания раком почки у 28 (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), что соответствует чувствительности 91,9 %, специфичности – 78,9 %, диагностической точности 85,4 %.

Таблица 33 – Сопоставление диагноза врача и компьютерной тестирующей системы «ОРПП» 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%)

С целью повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике рака почки компьютерная программа «ОРПП» внедрена с 2014 г. на 32 административных территориях и в 56 медицинских организациях Приморского края при диспансерном обследовании определенных групп взрослого населения.

В анкетировании по программе «ОРПП» 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. С ними проведена беседа и рекомендовано пройти контрольное анкетирование через 3 года. Группа неопределенности составила 447 (15,0 %), группа высоко риска – 656 (22,0 %) пациентов. Все пациенты группы риска и группы неопределенности – 1 103 (37,0 %) направлены на осмотр врача терапевта участкового, уролога и ультразвуковое исследование для исключения новообразования почек. У 21 (0,7 %) из 2982 пациента выявлено подозрение на рак почки, подтвержденное при углубленном обследовании (УЗИ и КТ органов брюшной полости). Это были преимущественно больные с ранними стадиями, лишь один пациент с 4-й стадией рака почки. Компьютерная программа «ОРПП», использованная как первый этап популяционного скрининга, позволила сузить диагностический поиск,

сформировать группы риска и осуществить эффективную маршрутизацию пациентов с подозрением на рак почки для углубленного обследования. Учитывая демографическую направленность государственной программы диспансеризации, частоту заболеваемости раком почки мужчин и женщин, приоритетному обследованию подлежат лица мужского и женского пола в соотношении – 60,0 % и 40,0 % определенных возрастных групп. Женщины подлежат обследованию в возрастном интервале 50–74 года, мужчины – 50–79 лет. Использование на этапе первичного скрининга компьютерной программы «ОРРП», в определенных половозрастных группах населения, позволило увеличить выявляемость рака почки в группе тестируемых с 0,005% до 0,7 % случаев, в группе риска – 1,9 %. Учитывая неоднородную плотность населения Приморского края, приоритетные скрининговые мероприятия по выявлению рака почки должны охватывать не только населенные пункты зон критической, напряженной экологической ситуации и территорий побережья, но и население отдаленных мест проживания.

Таким образом, использование на предскрининговом этапе компьютерной программы «ОРРП» позволило увеличить долю активного выявления рака почки до 1,9 % и увеличило активную выявляемость рака почки в Приморском крае в 3,2 раза.

Программа проста в использовании, доступна для лиц любого возраста и образования, легка в обработке данных и их интерпретации, в быстром получении ответа и рекомендована онкологическим диспансерам, медицинским организациям всех форм собственности при проведении диспансеризации определенных групп населения, а также для включения в территориальные программы «Онкология».

Результаты исследования факторов риска позволяют целенаправленно проводить научно обоснованные мероприятия по профилактике, ранней диагностике рака почки, снижению смертности от данной патологии.

ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ

Выбор метода лечения рака почки, объем хирургического вмешательства, доступ, зависят от стадии, распространенности опухолевого процесса, при этом немаловажную роль играют сопутствующая патология, общий соматический статус и возраст больного. Радикальная нефрэктомия является основным методом лечения рака почки. Органосохраняющие хирургические вмешательства (резекции почки) предпочтительны у пациентов с локализованным раком почки. Возможности радикального хирургического лечения, в том числе органосохраняющего, ограничены высокой запущенностью рака почки в Приморском крае. При крайне низком активном выявлении ЗНО почки (6,5 %), в 2015 г. из 280 впервые выявленных больных 22,5 % (63) страдали раком почки IV стадии. В 10,7 % (30) случаев рак почки был выявлен в III стадии и только в 35,4 % (99) случаев – в I и 27,5 % (77) во II стадии заболевания. Морфологическая верификация составила 66,4 %, что свидетельствует о низком уровне хирургического лечения ЗНО почки и недостаточном учете. В этом же году умерло 129 больных из числа учтенных, что требует особого изучения и разработки новых организационных подходов по улучшению состояния онкологической помощи региона. Пациенты с метастатическим РП являются кандидатами для проведения противоопухолевой лекарственной терапии, в том числе таргетными препаратами, применение которых часто ограничено высокой стоимостью, отсутствием планирования расходов, программ и механизмов, гарантирующих доступность, клиническую и экономическую эффективность, приемлемое качество жизни и требующее дополнительных исследований и рациональных научно обоснованных алгоритмов персонализированного лечения.

6.1. Изучение критериев определения объема хирургического лечения локализованного рака почки

Некоторые технические аспекты хирургического лечения рака почки, выбор объема операции в пользу сохранения почки остаются предметом дискуссии. Рекомендации Европейской ассоциации урологов (2016 г.) выполнять резекцию почки при локализованных стадиях новообразований почки, когда возможно, оставляют много субъективного – когда возможно и чем обусловлена возможность, в том числе техническая. Опыт хирурга, желание пациента, технические возможности и экономические интересы учреждения, или другое, например, выполнение «простой» лапароскопической нефрэктомии, вместо возможной, но более сложной, открытой резекции почки. Низкая доля пациентов, получивших хирургическое лечение при РП в Приморском крае, затрудненное внедрение органосохраняющих операций и увеличение количества локализованных стадий актуализировало проведение научного анализа онкологической помощи, результатов хирургического лечения и разработку мероприятий по разработке персонализированного подхода в лечении, в том числе широкого внедрения органосохраняющих операций при локализованном раке 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 (ИК) Чарлсона, оценивался как низкий – до 4 баллов с 10-ти 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.

В Приморском крае проанализировано лечение 3 766 больных раком почки, взятых на учет за период 2001–2015 гг., из которых оперировано 2 414 (64,1 %) пациентов. Нефрэктомия выполнена у 2 001 (82,9 %) пациента, органосохраняющие операции – 413 (17,1 %) пациентов с I-II стадиями РП. Среди получивших хирургическое лечение доля органосохраняющих операций показывает увеличение во времени с 5,9 % (2001 г.) до 22,8 % (2015 г.). Углубленный анализ результатов хирургического лечения проведен у 251 пациента, которые оперированы в двух наиболее крупных государственных учреждениях здравоохранения Приморского края, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь больным раком почки по программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи – Владивостокской клинической больнице № 2 и Приморском краевом онкологическом диспансере. Пациенты разделены на 2 сопоставимые клинические подгруппы (таблица 34).

Первую подгруппу (n_1) составили 124 пациента, которым выполнены органосохраняющие операции, вторую подгруппу (n_2) – 127 пациентов, подвергнутых нефрэктомии.

Количество мужчин и женщин, сторона поражения опухолью правой и левой почек встречалось практически с одинаковой частотой в обеих подгруппах. Двухстороннее поражение почек регистрировалось в 2,8 % (7) случаев в целом по группе. Возраст оперированных пациентов варьировал от 22 до 87 лет (таблица 6, Глава 2). Медиана возраста составила $56 \pm 10,4$ года по группе в целом: в 1-й подгруппе – $55 \pm 10,9$ года (от 22 до 77 лет), во 2-й подгруппе – $57 \pm 9,6$ года (от 31 до 87 лет). Значимых различий в возрасте заболевших мужчин и женщин не было. Среди оперированных пациентов в 81,7 % случаев диагностирована I стадия заболевания (T1N0M0) равная в

обеих подгруппах, остальные с II стадией (T2N0M0) заболевания (18,3 %) (таблица 7, Глава 2) [18].

Таблица 34 – Распределение исследуемых больных раком почки по подгруппам

Показатель	Всего пациентов (n=251)	Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)	Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)	P
Всего больных, из них:	251(100,0%)	124(100,0%)	127(100,0%)	—
мужчины	183(72,9%)	90(72,6%)	93(73,2%)	0,957
женщины	68(27,1%)	34(27,4%)	34(26,8%)	0,915
Сторона поражения: правая почка	117(46,6%)	62(50,0%)	55(43,3%)	0,288
левая почка	127(50,6%)	57(46,0%)	70(55,1%)	0,149
обе почки	7(2,8%)	5(4,0%)	2(1,6%)	0,235

Абсолютными показаниями для органосохраняющих операций являлась единственная почка, единственная функционирующая почка, двухстороннее поражение почек, наличие хронической почечной недостаточности (ХПН). Элективные показания указывали на размер опухоли до 4 см и наличие второй здоровой почки. ОСО в 63,7 % пациентов выполнены по элективным показаниям, остальные по абсолютным показаниям. При выборе метода хирургического вмешательства имели значение размеры и анатомическое сегментарное расположение опухоли в почке (таблица 35), индекс коморбидности (ИК) Чарлсона (приложение Ж), индекс R.E.N.A.L. (приложение Б).

Опухоли были классифицированы как низкой (4–6 баллов), умеренной (7–9 баллов) или высокой степени осложнений и сложности выполнения резекции (10–12 баллов). Всем пациентам оценен комбинированный балл R.E.N.A.L., который определен с использованием методов лучевой предоперационной визуализации и индекс коморбидности Чарлсона,

который определялся на основании анамнеза, данных обследования и заключения терапевта, кардиолога, эндокринолога. Средний нефрометрический индекс R.E.N.A.L. и индекс коморбидности Чарлсона для подгруппы нефрэктомий были значимо выше ($10,6 \pm 1,3$ и $5,1 \pm 1,2$ баллов), чем в подгруппе резекций почки ($7,1 \pm 1,6$ и $2,8 \pm 0,9$ баллов соответственно) ($p < 0,05$). У пациентов в подгруппе «резекций почки» опухоль чаще располагалась в нижнем (базиллярном) сегменте – 44,4 % (55) и верхнем (апикальном) сегменте – 29,8 % (37), реже в среднем сегменте – 25,0 % (31), что связано с анатомическими особенностями почки и техническими трудностями резекции почки. В подгруппе «нефрэктомий» опухоль чаще локализовалась в среднем (45,7 % случаев) сегменте, в 19,7 % и 18,9 % – нижнем (базиллярном) и верхнем (апикальном) сегментах почки соответственно ($p = 0,001$). В 5,5 % (7) случаев опухолевое поражение было множественным. Основными органосохраняющими операциями при раке почки были различные варианты резекции почки: клиновидная, фронтальная, плоскостная резекции и атипичная энуклеорезекция, основную часть (43,6 %) составили клиновидные резекции почки (таблица 36). Энуклеорезекция (энуклеация) опухолевого узла, выполнены в 8,8 % (11) случаев при наличии выраженной псевдокапсулы и отсутствии инвазии опухоли в почечную паренхиму, близком прилегании опухоли к лоханке и крупным сосудам почки, преимущественно выполняется при абсолютных показаниях к сохранению почки, что согласуется с рекомендациями Patard J.J. и соавт.[366].

Выполнение резекции почки при экстраренальном расположении опухоли в верхнем (апикальном) и нижнем (базиллярном) сегментах (с баллом нефрометрии до 6), обусловлено большей технической простотой удаления опухоли и доступностью временного (пальцевого) и окончательного, лигатурного гемостаза. В двух случаях нефрэктомия выполнена после предшествующей резекции почки, когда при срочном гистологическом

исследовании в линии резекции найдены опухолевые клетки. Плановое гистологическое исследование эти данные не подтвердило, что свидетельствовало о ложноположительных гистологических результатах и подтверждало наблюдение других исследователей, рекомендовавших в подобных случаях тщательное активное наблюдение пациентов, в связи с возможной элиминацией опухолевых клеток в линии резекции после хирургического лечения [98]. Удаление регионарных лимфатических узлов при органосохраняющих операциях были выполнены у 4 (3,2 %), при нефрэктомии – у 11 (8,9 %) пациентов и носило диагностический характер. Расширение лучевых диагностических возможностей при раке почки (КТ, магнитно-резонансная томография, радионуклидная диагностика) позволили отказаться от выполнения необоснованной забрюшинной лимфаденэктомии.

Таблица 35 – Характеристика сегментарного расположения опухоли почки

Сегментарная локализация опухоли	Всего пациентов (n=251)		Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)		Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Передне-задний сегмент (средний)	89	35,5	31	25,0	58	45,7	0,001
Нижний сегмент (базиллярный)	80	31,9	55	44,4	25	19,7	0,001
Верхний сегмент (апикальный)	61	24,3	37	29,8	24	18,9	0,044
Центральный сегмент (прилоханочный)	14	5,6	1	0,8	13	10,2	0,001
Множественные поражения	7	2,8	0	0	7	5,5	0,008
Индекс коморбидности Чарлсона			2,8±0,9		5,1±1,2		0,04
Нефрометрический индекс R.E.N.A.L. (балл)			7,1±1,6		10,6±1,3		0,001

Таблица 36 – Характеристика органосохраняющих операций при локализованном раке почки

Вид операции	Количество наблюдений	
	абс.	%
Клиновидная резекция почки	54	43,6
Фронтальная резекция почки	27	21,8
Атипичная резекция почки	17	13,7
Плоскостная резекция почки	15	12,1
Энуклеация (энуклеорезекция) опухоли	11	8,8
Всего	124	100,0

Средняя продолжительность резекции почки значимо больше – $87,4 \pm 3,3$ минуты, чем нефрэктомии – $72,8 \pm 2,2$ минуты, медиана – $87,5 \pm 30,5$ и $65,0 \pm 21,3$ минуты соответственно, что обусловлено периодом освоения техники органосохраняющих хирургических вмешательств и техническими особенностями операции, необходимостью выполнения реконструкции и дренирования ЧЛС почки, гемостаза и др. (таблица 37). Ишемия почки достигалась с помощью наложения на сосуды почечной «ножки» сосудистых зажимов типа «бульдог», в 9,6 % – без ишемии.

Таблица 37 – Характеристика основных клинических параметров при резекции почки и нефрэктомии

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 эритроцитной массы: 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

В группе нашего анализа среднее время ишемии почки составило $13,3 \pm 0,5$ минуты (от 8 до 20 минут), медиана – $15,0 \pm 3,4$ минуты, что согласуется с литературными данными. Окончательный гемостаз при органосохраняющих операциях осуществлялся наложением гемостатических швов на сосуды почечной паренхимы атравматической иглой рассасывающимися нитями. Гемостатические швы с захватом паренхимы и капсулы почки позволяли сблизить края резецированной почки и выполнить дополнительное лигирование паренхиматозных сосудов. Применялись различные модификации швов: П-образные, Z-образные, U-образные, нахлест по Лорану, двойные, обвивные, непрерывные швы и упреждающие. Чаще использовали П-образный и двойной модифицированный узловый гемостатический шов. Двойной узловый шов накладывали после плоскостной или фронтальной резекции и ушивания полостной системы через толщину паренхимы почки. Используя паранефральный жир, лигатуры завязывали с двух сторон и связывали между собой по передней и задней поверхностям почки до полной остановки кровотечения. Зона резекции почки укрывалась паранефральным жиром и (или) гемостатической губкой (с содержанием фибриногена и тромбина) с фиксацией отдельными узловыми швами к капсуле почки. Применение различных методик гемостаза зависело от технических возможностей и предпочтений оперирующего хирурга. Кровопотеря при нефрэктомии составляла от 150,0 до 1000,0 мл (в среднем – $339,0 \pm 17,4$ мл), при резекции почки от 150,0 до 800,0 мл (в среднем – $328,0 \pm 17,6$ мл). Медиана объема кровопотери в обеих группах была одинаковой – $300,0 \pm 145,5$ мл. Заместительная гемотрансфузия потребовалась 10 пациентам (пяти больным в каждой группе). Среднее количество перелитой донорской эритроцитарной массы при резекциях почки составило $802,0 \pm 133,1$ мл (медиана – $750,0 \pm 297,5$ мл), при нефрэктомиях – $994,0 \pm 183,1$ мл (медиана – $1000,0 \pm 409,4$ мл), значимого различия в объеме

гемотрансфузий в обеих группах больных не выявлено. Результаты согласуются с данными российских исследователей, указывающих о кровопотере при органосохраняющих операциях в среднем от 200,0 до 700,0 мл [12]. Медиана предоперационной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составила 98,3 мл/мин/1,73 м² и не имела значимых различий в обеих группах больных (p>0,05). Послеоперационное снижение СКФ выявлено у 20 пациентов (7,9 %), из них после резекции почки до 81,2 мл/мин/1,73 м², нефрэктомии – до 84,3 мл/мин/1,73 м². Выраженное снижение СКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м²) зарегистрировано у одного больного после нефрэктомии, что соответствовало хронической болезни почек 4 стадии по классификации KDOQI.

Значимых различий в гистологическом строении почечно-клеточного рака между подгруппами пациентов не отмечено (таблица 38). Светлоклеточный рак встречался наиболее часто – 56,9 %, сочетание светлоклеточного с другими формами определяли смешанную форму рака – 27,5 %, папиллярный рак занимал 10,8 %, хромофобный рак – 3,6 % и рак собирательных трубочек Беллини – 1,2 % случаев.

Таблица 38 – Характеристика гистологического строения рака почки

Гистологический тип опухоли	Всего пациентов (n=251)		Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)		Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Светлоклеточный рак	143	56,9	73	58,9	70	55,1
Смешанный рак	69	27,5	31	25,0	38	29,9
Папиллярный рак	27	10,8	14	11,3	13	10,2
Хромофобный рак	9	3,6	5	4,0	4	3,2
Рак собирательных трубочек Беллини	3	1,2	1	0,8	2	1,6

Распределение рака почки по степени дифференцировки опухоли было сопоставимо в обеих подгруппах (таблица 39).

Таблица 39 – Распределение рака почки по степени дифференцировки опухоли (G)

Степень дифференцировки	Всего пациентов (n=251)		Подгруппа 1: резекция почки (n ₁ =124)		Подгруппа 2: нефрэктомия (n ₂ =127)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
G1	192	76,5	97	78,0	95	75,0
G2	53	21,1	25	20,0	28	22,0
G3	4	1,6	1	1,0	3	2,0
G4	2	0,8	1	1,0	1	1,0

Чаще регистрировался высокодифференцированный рак (G1) – 76,5 % (192), реже умеренно дифференцированный (G2) – 21,1 % (53), редко низкодифференцированный (G3) – 1,6 % (4) и недифференцированный (G4) рак почки – 0,8 % (2).

Все послеоперационные осложнения в исследуемой группе пациентов подразделены на пять степеней, согласно классификации, Clavien-Dindo [357]. Из 251 оперированного пациента осложнения зарегистрированы у 19 (7,6 %) человек (таблица 40).

Таблица 40 – Распределение пациентов по степени тяжести послеоперационных осложнений (классификация Clavien-Dindo)

Степень тяжести осложнений	Всего (n=251)		Группа 1: резекция почки (n=124)		Группа 2: нефрэктомия (n=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

Наиболее часто регистрировались осложнения I–II степени тяжести – 73,7 % (14), реже – III степени тяжести – 21,0 % (4) и 1 (5,3 %) случай – V степени тяжести (летальный исход). Осложнений IVa–IVb степеней не зарегистрировано. Осложнения регистрировались преимущественно на этапе освоения органосохраняющих операций, по классификации Clavien-Dindo имели I–IIIa степень тяжести, не привели к повторным операциям или вмешательствам, потребовавшим анестезии и купированы консервативными мероприятиями.

В подгруппе резекций почки у 4 (3,2 %) пациентов сформировался мочевого свищ (в одном случае потребовалась установка мочеточникового стента). У 1 (0,8 %) пациента диагностировано кровотечение из зоны резекции почки, у 5 (4,0 %) – обострение хронического пиелонефрита, у 2 (1,6 %) – забрюшинная гематома, у 1 (0,8 %) пациента – пневмония, купированные консервативным путем.

В подгруппе нефрэктомий осложнения регистрировались в 4,7 % (6) случаев и относились к I–IIIb степени тяжести, в одном случае – V степени тяжести (летальный исход, прогрессирующая ХПН). Кровотечение из ложа почки (1 пациент), организовавшаяся гематома (1 пациент), лигатурный свищ (1 пациент), пневмония (1 пациент), инсульт (1 пациент), прогрессирующая хроническая почечная недостаточность (1). Хирургическая летальность при оказании специализированной медицинской хирургической помощи составила 0,4 % (1). Совершенствование техники органосохраняющих операций позволило сократить продолжительность органосохраняющих операций, снизить время тепловой ишемии, для временного гемостаза отдавать предпочтение наложению превентивных швов или пережатию почечной артерии при высоком риске осложнений и выполнять без ишемии резекцию почки при низком индексе R.E.N.A.L.

На основании анализа полученных результатов, изучения технических и организационных подходов к хирургическому лечению локализованного

РП нами разработан аргументированный алгоритм определения тактики и объема операции. Алгоритм включает несколько ступеней для принятия решения об объеме оперативного вмешательства: стадирование, оценка риска осложнений и прогноза сложности резекции почки (индекс R.E.N.A.L: низкий, умеренный, высокий), наличие показаний к резекции (элективные, относительные, абсолютные), прогноза летальности (индекса коморбидности Чарлсона: низкий и высокий) с последующим определением объема операции и оценки возможности выполнения ОСО (рисунок 37).



Рисунок 37 – Алгоритм определения тактики и объема хирургического лечения рака почки

Примечание: ИК – индекс коморбидности Чарлсона

Медиана продолжительности госпитализации была одинаковой в обеих подгруппах пациентов – в среднем 16,0 дней, что соответствовало принятым на территории Приморского края медико-экономическим стандартам. С внедрением видеоэндоскопических технологий средняя длительность общей госпитализации пациентов уменьшилась до $10,9 \pm 1,9$ дня, послеоперационного пребывания на койке – до 4–6 дней.

Медиана наблюдения за пациентами составила 50,0 месяцев (таблица 41).

Таблица 41 – Показатели выживаемости пациентов раком почки

Показатель выживаемости	Подгруппа 1: резекция почки (n=124)	Подгруппа 2: нефрэктомия (n=127)	p
	%	%	
Общая выживаемость			
1-годовая	99,1	99,2	0,214
3-х летняя	93,5	92,5	0,107
5-ти летняя и более	89,1	72,0	0,099
Безрецидивная выживаемость			
1-годовая	98,2	98,3	0,618
3-х летняя	92,5	85,4	0,109
5-ти летняя	83,1	70,6	0,132

В срок до 1,5 лет после резекции выявлено 2 рецидива рака почки с последующей нефрэктомией и безрецидивным течением, что составило 1,6 % рецидивов. Из 251 оперированного больного раком почки в настоящее время живы 91,2 % (229), из них – 222 (88,5 %) – с полной клинической ремиссией, 7 (2,8 %) – с признаками прогрессирования заболевания. Всего умерло 22 (8,8 %) пациента, от прогрессирования рака почки умерло 18 (7,2 %), из них после резекции почки – 8, нефрэктомии – 10 – больных. От других причин умерло 4 (1,6 %) пациента. В целом в исследуемой когорте пациентов общая одногодичная выживаемость составила 97,8 % и пятилетняя – 84,3 %.

Общая выживаемость в обеих группах представлена на рисунке 38. Показатели пятилетней общей выживаемости больных после хирургического лечения были сопоставимы, и несколько выше в подгруппе «резекций почки» ($p > 0,05$) по сравнению с подгруппой больных, перенесших нефрэктомию, и составили 89,1 и 72,0 % соответственно.

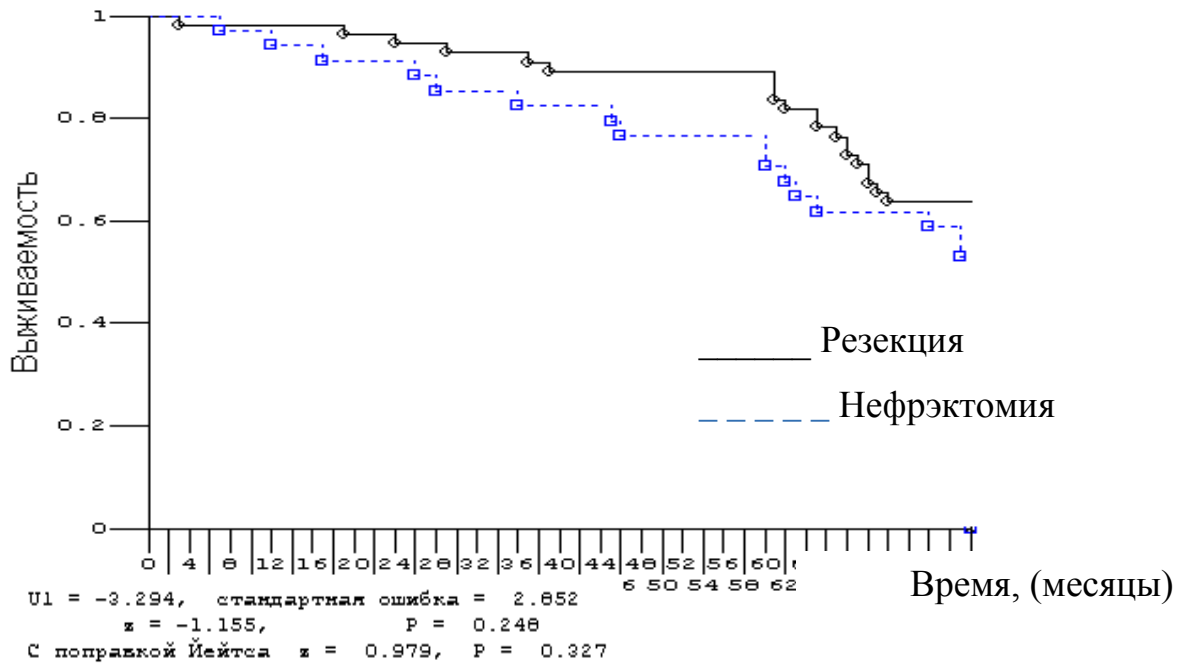


Рисунок 38 – Кривые общей 5-летней общей выживаемости больных после резекции почки и нефрэктомии при локализованном раке почки

Изучение проблем хирургического лечения РП и причин недостаточного внедрения органосохраняющих операций привело к разработке новых организационных подходов объективизации выбора объема хирургического лечения, оценке риска осложнений и прогноза летальности, что обеспечивало персонализированный подход в лечении, способствовало снижению количества необоснованных нефрэктомий и улучшению онкологической помощи при раке почки.

Для объективной оценки риска осложнений и прогноза сложности и возможности выполнения ОСО в урологическом центре используется разработанный алгоритм, оценивается нефрометрическая шкала R.E.N.A.L., индекс коморбидности Чарлсона. При низком риске осложнений и коморбидности (индексе R.E.N.A.L. до 6 баллов, ИК до 4 баллов) резекция почки выполняется без тотальной тепловой ишемии с наложением превентивных швов. Индекс R.E.N.A.L. 10–12 баллов свидетельствует о высоком риске осложнений и сложной резекции почки с реконструкцией чашечно-лоханочной системы или невозможности ее выполнения и резекция

почки рассматривается, как правило, при абсолютных показаниях к ОСО, часто в пользу энуклеорезекции почки. На примере клинических случаев нами продемонстрировано использование алгоритма с определением показаний к операции, индексов коморбидности и нефрометрической шкалы R.E.N.A.L. для объективизации параметров риска осложнений и прогноза резектабельности опухоли и летальности, что способствовало выработке мероприятий по совершенствованию органосохраняющего хирургического лечения больных раком почки.

Проведенные и описанные выше сравнительные исследования показали целесообразность использования алгоритма при определении тактики и объема хирургического лечения и резектабельности опухоли, выявили преимущества выживаемости и лучшее качество жизни при ОСО у больных локализованным раком почки. Приводим несколько клинических примеров нефрэктомий и резекций почки и анализ основанный на использовании алгоритма определения тактики и объема хирургического лечения.

Представленный клинический пример № 1 демонстрирует обоснованную нефрэктомию (рисунок 39 а, б) в связи с технической невозможностью выполнить резекцию почки. Пациент Б., 47 лет, диагноз: рак правой почки T2aN0M0, опухоль расположена интратрениально, размером 68 на 75 мм, пересекает срединную линию почки, врастает в чашечно-лоханочную систему, деформируя ее, соприкасается с главными сосудами почки, гистологически опухоль представлена светлоклеточным почечно-клеточным раком почки, содержит зернистоклеточный компонент. Индекс R.E.N.A.L. 12h баллов (высокий риск осложнений), индекс коморбидности Чарлсона 1 балл (низкий риск летальности).

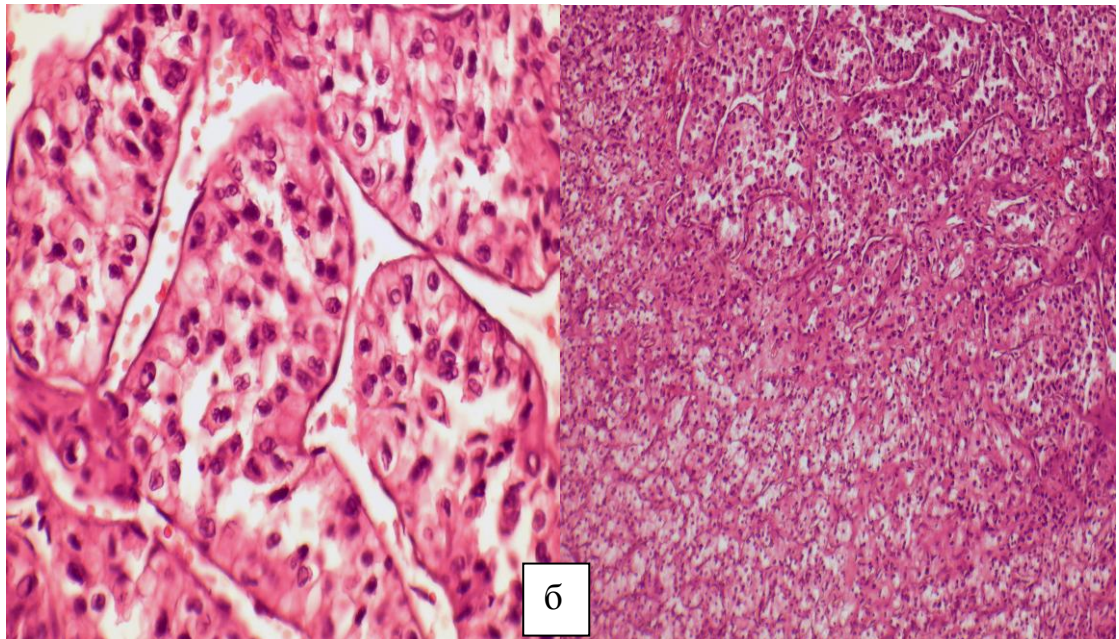


Рисунок 39 – Операционный препарат пациента Б.: а) удаленная почка с опухолью среднего сегмента, индекс R.E.N.A.L. 12h баллов; б) микрофото гистологического строения светлоклеточной опухоли

Индекс R.E.N.A.L. 12h баллов (высокий риск осложнений), индекс коморбидности Чарлсона 1 балл (низкий риск летальности).

Клинический пример № 2. Пациентка Н., 69 лет. Диагноз: рак правой почки pT2N0M0. Выполнена обоснованная радикальная нефрэктомия (рисунок 40 а, б) в связи с технической невозможностью выполнить резекцию почки, индекс R.E.N.A.L. 12h баллов (высокий риск осложнений), индекс коморбидности Чарлсона 5 баллов (высокий риск летальности).

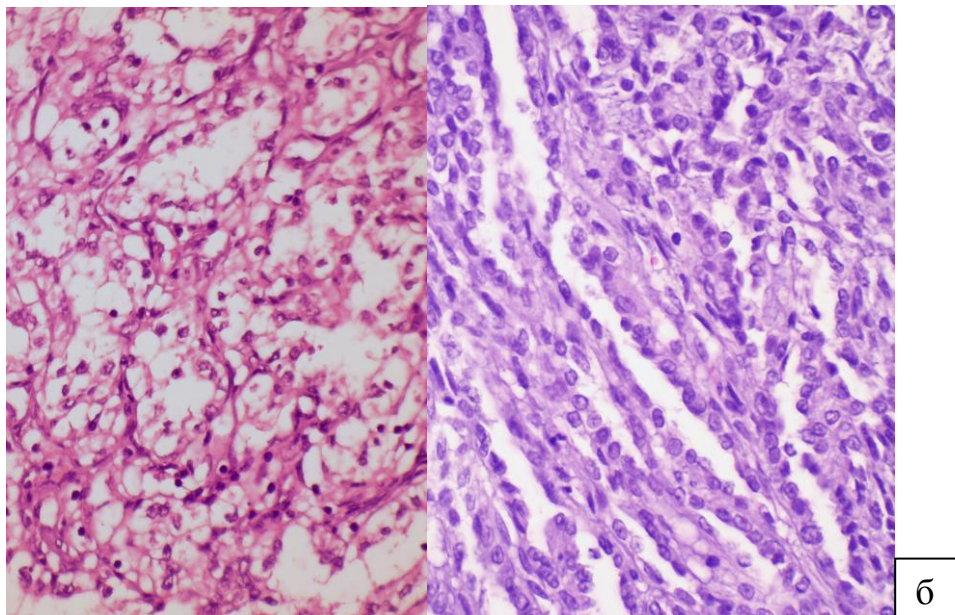


Рисунок 40 – Операционный препарат пациента Н., а) почка, удаленная с паранефральной клетчаткой; б) морфологическая картина светлоклеточного почечно-клеточного G 2–3 и папиллярного рака почки
Остается высокой доля необоснованно выполненных нефрэктомий.
Представлен далее клинический случай № 3, который демонстрирует пример

игнорирования алгоритма определения объема операции и выполнения необоснованной нефрэктомии (рисунок 41). Пациент Ш., 49 лет, диагноз: рак левой почки T1aN0M0, опухоль расположена в верхнем полюсе почки, размером 4,0 см в наибольшем измерении, индекс R.E.N.A.L. соответствует 6 баллам (низкий риск осложнений), индекс коморбидности Чарлсона 2 балла (низкий риск летальности), гистологически опухоль представлена светлоклеточным почечно-клеточным раком.



Рисунок 41. Операционный препарат пациента Ш., почка, удаленная единым блоком с паранефральной клетчаткой с опухолью верхнего полюса, индекс R.E.N.A.L. 6 баллов

Пациенту согласно алгоритма рекомендовано выполнять резекцию почки. На макропрепарате видно, что опухоль не прорастает в чашечно-лоханочную систему почки, находится периферически, более 50 % экстраренально, вдали от крупных сосудов почечной ножки, согласно алгоритма имеет техническую возможность выполнения резекции почки (рисунок 42).

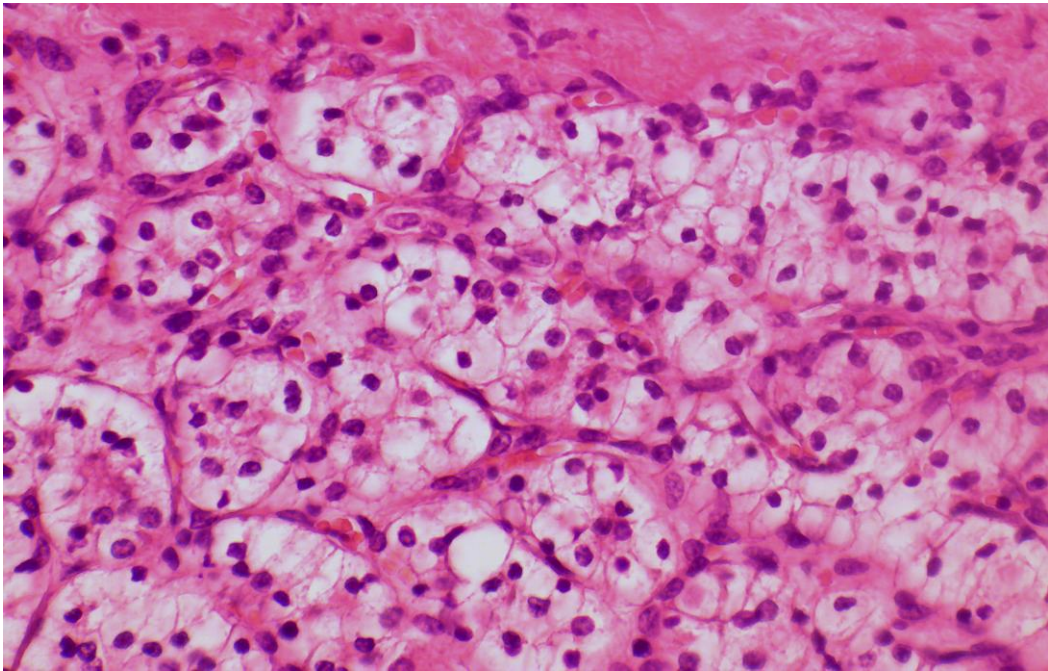


Рисунок 42 – Операционный препарат пациента Ш., морфологическая картина светлоклеточного почечно-клеточного рака почки

Клинический пример № 4. Пациент М, 58 лет, диагноз: рак левой почки T1bN0M0 показывает использование алгоритма, обоснованно выполненную органосохраняющую операцию со средним риском осложнений (R.E.N.A.L. соответствует 9 баллам) и низким прогнозом летальности (индекс коморбидности 3 балла) (рисунок 43). По данным КТ опухоль расположена в среднем сегменте левой почки размером 42 на 34 мм, с экзофитным ростом менее 50 %, гистологически опухоль представлена хромофобным раком.

Этапы открытой резекции представлены на рисунке 44.

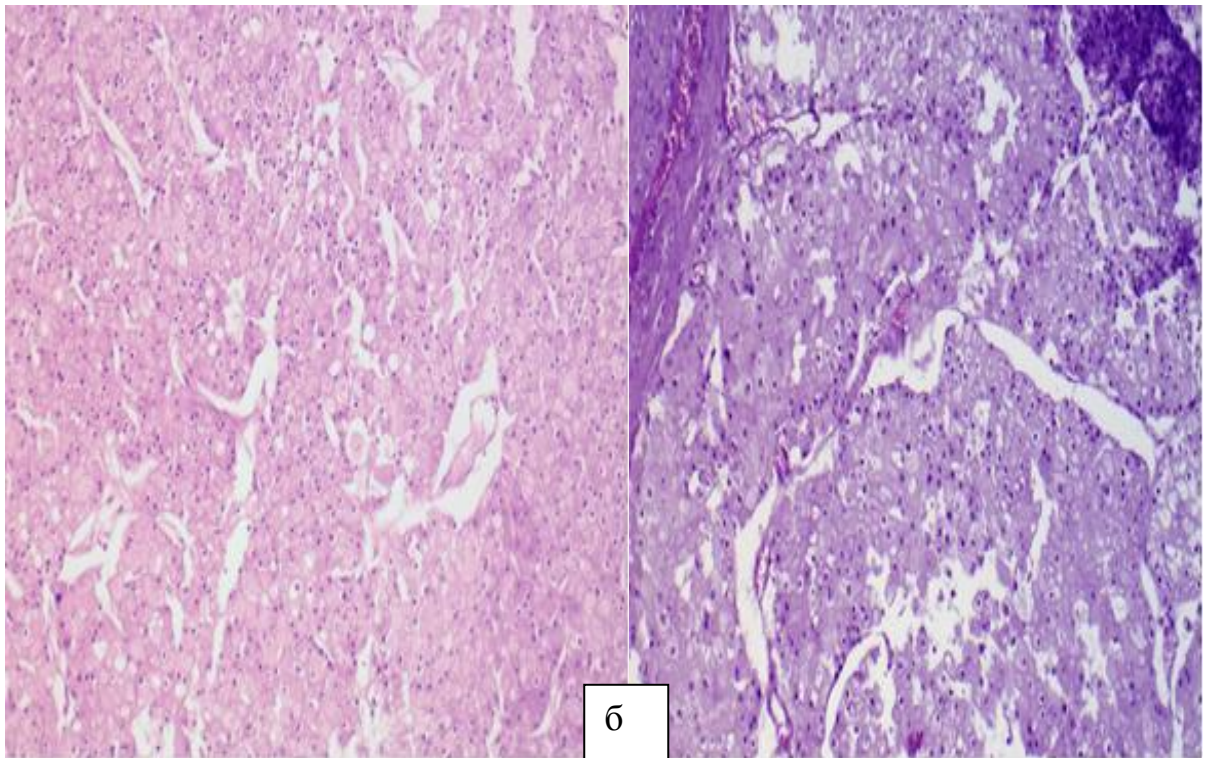


Рисунок 43 а – макропрепарат, удаленная опухоль почки с прилежащей паренхимой почки и жировой клетчаткой; б – морфологическая картина хромофобного рака

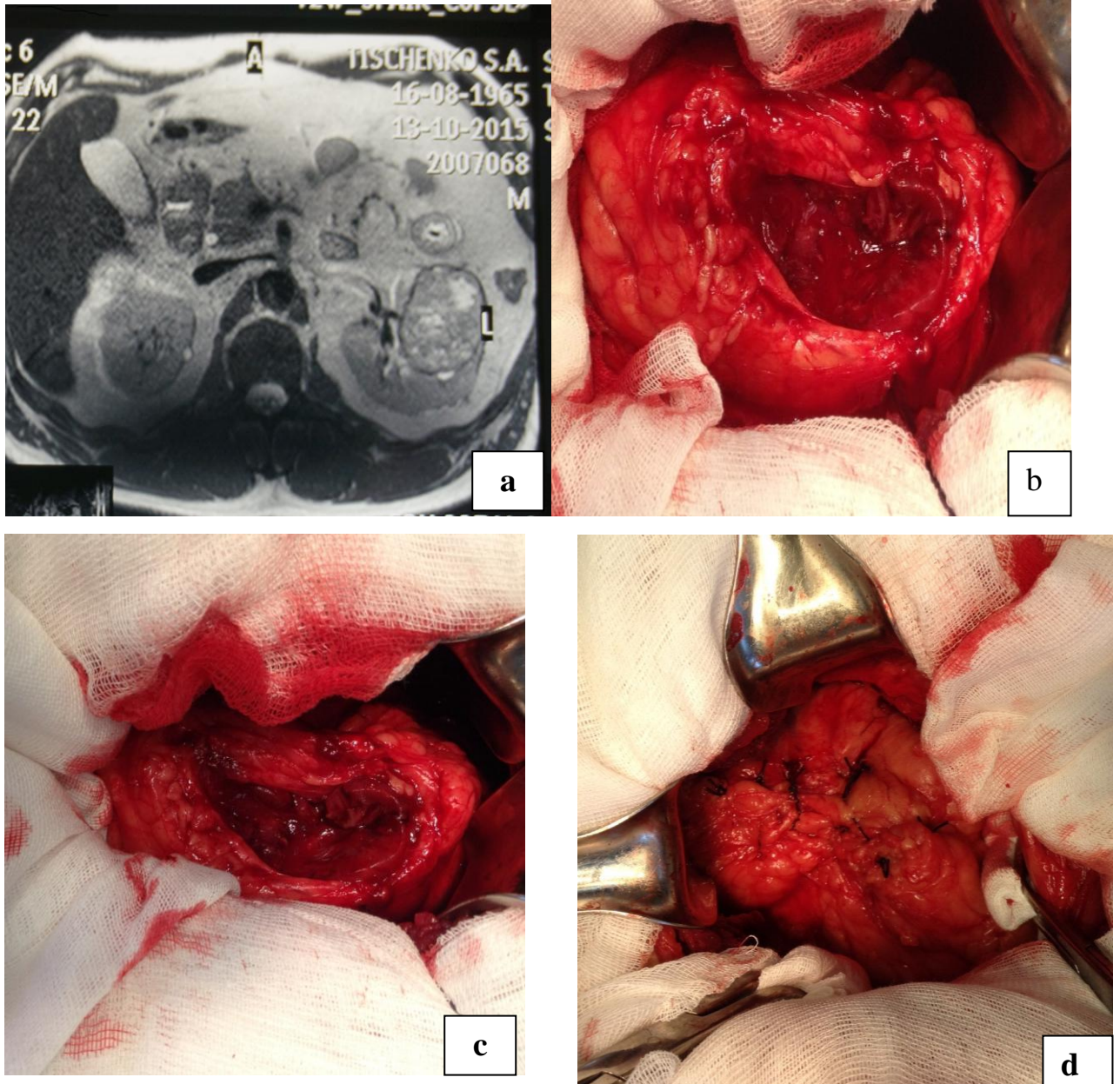


Рисунок 44– этапы открытой резекции среднего сегмента левой почки:

- a) КТ почки с контрастированием (опухоль среднего сегмента левой почки);
- b) почка после резекции среднего сегмента левой почки с опухолью, ушита ЧЛС, наложен первый ряд гемостатических швов;
- c) сближение краев раны П-образными викриловыми швами;
- d) окончательный вид почки, после ушивания жировой капсулы.

В 2016 г. в ПК из впервые выявленных 318 случаев рака почки, I стадия диагностирована в 42,1 % (134 пациента), II стадия – в 20,8 % (66 пациентов), III стадия – в 10,4 % (33 пациентов), IV стадия – в 24,5 % (78 пациентов)

случаев (у 7 пациентов стадия не установлена). Локализованный рак почки был выявлен у 62,9 % (200 пациентов) пациентов, большинство из которых (не мене 40,0 %) могло являться кандидатами на органосохраняющее лечение. Аналогичное распределение по стадиям зарегистрировано в 2017 г.

Отсутствие онкоурологического отделения в крае не способствовало сосредоточению пациентов с данной патологией в одном центре. Однако присутствие научного потенциала кафедры хирургии, наличие кадрового ресурса в урологическом центре «ВКБ № 2», научные исследования, разработка новых научных подходов способствовали внедрению ОСО, а совершенствование техники операции, эффективного гемостаза, понимание необходимости дренирования полостной системы почки при ее широком вскрытии, использование разработанного алгоритма и использование нефрометрических шкал оценки операционных осложнений и уровня коморбидности позволило снизить до 15,0 % долю необоснованных нефрэктомий при локализованном раке почки.

Так за период 2016–2017 гг. в двух ведущих медицинских организациях края оперировано 286 пациентов, из них ОСО выполнены в 23,4 % (67 пациентов), что на 4,5 % больше, чем в предыдущие годы. В Центре медицинском урологическом КГАУЗ «ВКБ № 2» доля пациентов, подвергнутых ОСО, составила 36,8 %, что обусловлено внедрением новых организационных подходов (алгоритма), персонализированного лечения и повышением квалификации врачей (обучение методам гемостаза, реконструкции и дренированию чашечно-лоханочной системы почки) и наличием отделения гемодиализа в учреждении.

Таким образом, хирургическое лечение (нефрэктомия и резекция почки) являются наиболее эффективными методами лечения рака почки. Органосохраняющие операции, в том числе видеоэндоскопические, все еще недостаточно часто применяются в широкой клинической практике. Доля пациентов раком почки в крае, подлежащих органосохранным операциям,

имеет тенденцию к увеличению, но все еще остается низкой (23,4 %). После внедрения разработанной маршрутизации, алгоритма выбора объема операции с использованием нефрометрической шкалы R.E.N.A.L. и индекса коморбидности Чарлсона, оценки осложнений по Clavien-Dindo, в условиях Центра медицинского урологического удельный вес пациентов, подвергнутых ОСО возрос до 36,8 %, что выше, чем в иных медицинских организациях. При отсутствии в онкологическом диспансере специализированного онкоурологического отделения маршрутизация пациентов раком почки для ОСО претерпела изменения и осуществляется в Центр урологический медицинский.

Выявление опухолей почек на ранних стадиях расширяет показания к ОСО, характеризующимся сохранением функции почек, низкой частотой осложнений, высоким качеством жизни и отсутствием хирургической летальности. Осложнения регистрируются на этапе освоения органосохраняющих операций (10,4 %) по классификации Clavien-Dindo относятся преимущественно к I–IIIa степени тяжести и не требуют повторных операций. Медиана объема кровопотери в при органосохраняющих операциях и нефрэктомии равноценна ($300,0 \pm 145,5$ мл) с отсутствием значимых различий в объеме гемотрансфузий. Радикальная нефрэктомия является методом выбора при II стадии рака почки и у отдельных пациентов с I стадией, при высоком индексе R.E.N.A.L. (более 7 баллов) и индексе коморбидности Чарлсона (более 4 баллов), когда по техническим (анатомическим) причинам органосохраняющие операции невозможны и/или имеется высокий прогноз летальности. Органосохраняющее хирургическое лечение имеет тенденцию к увеличению общей (89,1 % против 72,0 % при нефрэктомиях) выживаемости больных локализованным раком почки ($p > 0,05$). Использование алгоритма определения тактики и объема хирургического лечения с оценкой степени риска осложнений, прогноза сложности резекции и летальности,

послеоперационных осложнений, учтенных по классификации Clavien-Dindo, обеспечивает персонализированный подход хирургического лечения локализованного рака почки и играют первостепенную роль в широком внедрении органосохраняющего хирургического лечения и уменьшении количества необоснованных нефрэктомий, улучшении онкологических и функциональных результатов лечения локализованного рака почки и совершенствовании онкологической помощи при раке почки в Приморском крае.

6.2. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов, перенесших резекцию почки или радикальную нефрэктомию

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет качество жизни как восприятие людьми своего положения в жизни в зависимости от культурных особенностей и системы ценностей и в связи с их целями, ожиданиями, стандартами, заботами. Проект ВОЗ по оценке качества жизни (WHOQOL) был создан в 1991 г. для разработки международной методики для оценки качества жизни, сопоставимой в условиях разных культур и разработанный опросник WHOQOL-BREF оценивает физическое и психологическое здоровье, социальные отношения и окружающую среду. При персонализированных подходах в лечении онкологических заболеваний качество жизни оценивается наряду выживаемостью. Наиболее распространены и удобны для оценки качества жизни для различных заболеваний анкеты адаптированные анкеты-опросники EORTC-QLQ C30 и MOS SF-36.

Проблемы качества жизни особенно важны для России в период трансформации моделей социальной политики, поиска новых направлений, путей и механизмов социально-экономического развития, оптимизации в здравоохранении. В индексе развития человеческого потенциала важное место занимают объемы потребления материальных

благ и возможности для развития человека, обеспечиваемые здравоохранением и образованием [20]. Резкое сокращение экономически и социально активного населения, значительное ухудшение качества предоставляемых государственных услуг в сфере здравоохранения и социального обеспечения характерно для Приморского края. Регион сохраняет рекордные показатели смертности населения и оттоку его самой экономически активной и образованной части в другие регионы страны и за рубеж [91]. Исследователи уделяет большое значение изучению качества жизни больных РП и возможности влияния на него посредством сохранения почки при выполнении резекции почки, обеспечивая профилактику хронической болезни, сердечно-сосудистых осложнений и, следовательно, увеличивая выживаемость, поэтому качество жизни в онкоурологической практике представляет актуальную медицинскую и социальную проблему [32; 54].

Нами проведен сравнительный анализ качества жизни больных РП в периоперационном периоде, перенесших резекцию почки с опухолью или радикальную нефрэктомия. В исследовании приняли участие 35 больных локализованным раком почки (T1-2N0M0), находившихся на лечении в урологических отделениях Владивостокской клинической больницы № 2 с 2014 по 2016 г. Анкетирование проведено с использованием опросника EORTC-QLQ C30. Возраст больных варьировал от 47 до 80 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 2:1. Пациенты разделены на две группы, которые сопоставимы по полу, возрасту, стадии заболевания, сопутствующей патологии. В первую группу включено 17 пациентов, которым была выполнена органосохраняющая операция, резекция почки (ОСО), во вторую 18 пациентов – радикальная нефрэктомия (РНЭ).

Анкета EORTC-QLQ C30 включала 2 группы шкал – симптоматические и функциональные и позволяла определить показатели, влияющие на качество жизни и удовлетворенность пациентов результатами оперативного

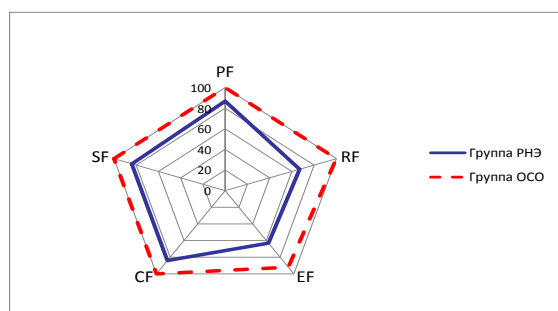
лечения, потребность в обезболивающих препаратах, продолжительность пребывания в стационаре. Анкетирование проводилось перед операцией, на 1-й и 10-й день после операции (таблица 42). Для статистической обработки ответы пациентов группировали по шкалам опросников и подвергались процедуре линейной трансформации от 0 до 100 с определением медианы и процентилей. Полученные данные по всем 23 шкалам функционирования и симптоматики обобщали методами непараметрической статистики с оценкой достоверности динамики качества жизни критериями Вилкоксона и Манна-Уитни.

Таблица 42 – Исходные показатели качества жизни пациентов

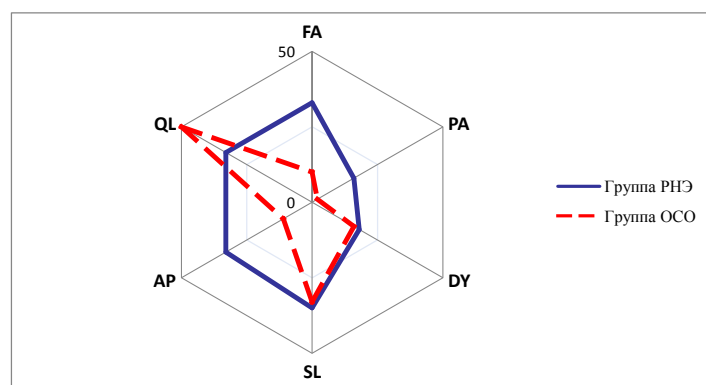
Название шкал		РНЭ			ОСО		
		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили	
			25-я	75-я		25-я	75-я
Общий статус здоровья (функции)		33	33	50	50	45	62
Функциональ ые	Физическая	87	78,5	100	100	93	100
	Ролевая	67	46	100	100	100	100
	Эмоциональная	63	48	77	92	62	92
	Когнитивная	84	67	100	100	75,5	100
	Социальная	84	67	100	100	100	100
Симптоматические	Усталость	33	29,7	45,5	10	0	26,5
	Тошнота/рвота	0	0	0	0	0	0
	Боль	16	0	33	2	0	8
	Одышка	18	0	33	16	0	33
	Нарушение сна	35	0	50	33	0	33
	Снижение аппетита	33	0	33	11	0	33
	Запор	0	0	0	0	0	0
	Понос	0	0	0	0	0	0
	Финансовые трудности	16	0	33	16	0	16,5

Исходные показатели качества жизни пациентов, подвергнутых РНЭ и ОСО оказались выше в группе резекций почки, однако значимые преимущества касались общего статуса здоровья, ролевой и социальной функций, усталости и снижения аппетита и нарушения сна (рисунок 45).

В раннем послеоперационном периоде в обеих группах отмечено снижение показателей физического функционирования, которые улучшались на 10-е сутки после операции с 100 до 74 в группе после ОСО и с 87 до 60,5 в группе РНЭ (таблица 43).



а



б

Рисунок 45– Исходные показатели качества жизни (медиана) у пациентов РП: а – функциональные шкалы; б – симптоматические шкалы

Примечание. Функциональные шкалы: PF - физическая функция; RF – ролевая функция; EF – эмоциональная функция; CF – когнитивная функция; SF – социальная функция.

Симптоматические шкалы: FA – усталость; NV – тошнота/рвота; PA – боль; DY – одышка; SL – нарушение сна; AP – снижение аппетита; QL – общий статус здоровья

Таблица 43 – Показатели качества жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде

Название шкал		РНЭ			ОСО		
		Медиана	Процентили		Медиана	Процентил и	
			25-я	75-я		25-я	75-я
Общий статус здоровья		41	33	50	50	37	74
Функциональ ные	Физическая	60,5	47	81,5	74	46	86
	Ролевая функция	67	50	83,25	67	33,5	100
	Эмоциональная	83	67	91	92	50	96
	Когнитивная	83	67	100	84	58,5	100
	Социальная	67	46	100	50	41,5	84
Симптоматические	Усталость	48,5	33	54	43	33	54
	Тошнота/рвота	0	0	4	0	0	16
	Боль	41,5	33	50	33	24,5	66
	Одышка	16,5	0	33	12	0	33
	Нарушение сна	49,5	33	67	33	33	66
	Снижение аппетита	33	0	41,25	33	0	49,5
	Запор	0	0	0	0	0	33
	Понос	0	0	0	0	0	16,5
	Финансовые трудности	0	0	33	0	0	33

Примечание. РНЭ – радикальная нефрэктомия; ОСО – органосохраняющая операция (резекция почки)

Выявлено усиление выраженности боли с 16 до 41,5 в группе РНЭ и с 0 до 33 в группе ОСО, а также снижение показателей социального функционирования для обеих групп (рисунок 46 а, б).

Мы не получили значимых различий в периоперационном периоде в отношении остальных показателей функциональных шкал, которые значимо не изменились и свидетельствуют о сопоставимом качестве жизни после операции в группах сравнения ($p > 0,05$). Результаты нашего исследования показывают, что пациенты с одинаковыми стадиями, но разными нефрометрическими и индексами коморбидности имели различные исходные показатели качества жизни, которые оказались ниже в группе нефрэктомий.

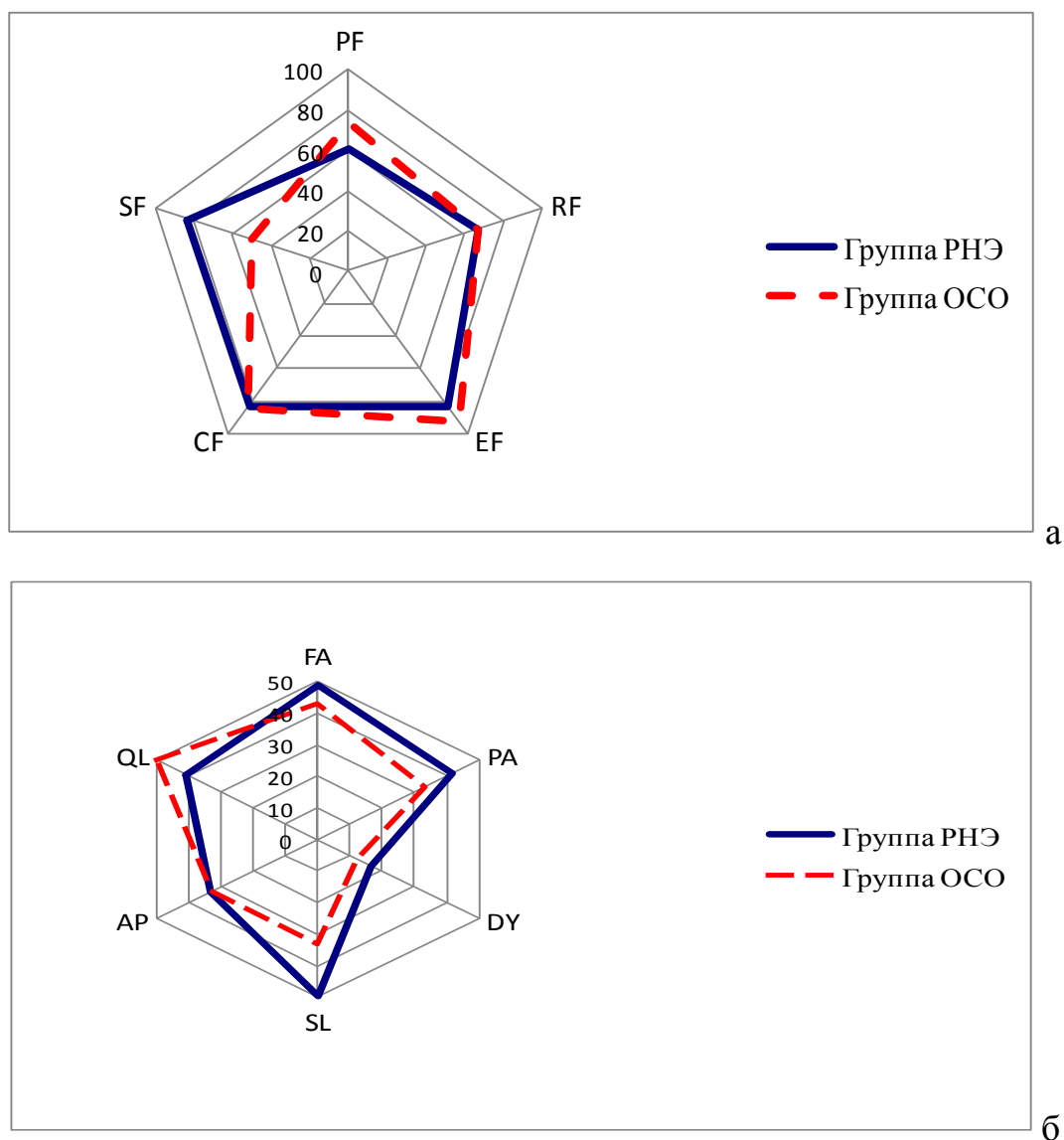


Рисунок 46 – Показатели качества жизни (медиана) пациентов РП после хирургического лечения: а – функциональные шкалы, б – симптоматические шкалы)

Примечание. а – Функциональные шкалы: PF – физическая функция; RF – ролевая функция; EF – эмоциональная функция; CF – когнитивная функция; SF – социальная функция.

б – Симптоматические шкалы: FA – усталость; PA – боль; DY – одышка; SL – нарушение сна; AP – снижение аппетита; QL – общий статус здоровья

Причинами являлись различное эмоциональное восприятие на прогноз заболевания накануне операции, отношение к объему операции (резекция или нефрэктомия). Резекция почки приводит к лучшей сохранности функции почек и лучшим результатам качества жизни по сравнению с РНЭ, независимо от метода и доступа. При анализе результатов анкетирования

больных РП в раннем послеоперационном периоде, подвергнутых РНЭ или ОСО традиционным открытым доступом показатели субъективной оценки собственного состояния относительно боли, физических способностей, социальной адаптации и возможности осуществлять трудовую деятельность были сопоставимы, а пациенты, перенесшие малоинвазивную операцию, значительно более высоко оценивали свои физические способности, преимущественно за счет меньшей выраженности болевого синдрома быстрым восстановлением физических способностей и коротким периодом возвращения к труду [30].

Исследование периоперационного качества жизни пациентов раком почки показало, что органосохраняющие операции обеспечивают высокий общий статус здоровья, включающий более высокие показатели физической, эмоциональной функции. Широкое внедрение органосохраняющих операций и снижение количества необоснованных нефрэктомий, проведение анкетирования пациентов с использованием опросника EORTC-QLQ C30 способно оценить и обеспечить большему числу пациентов лучшее качество жизни и запланировать профилактические и эффективные реабилитационные мероприятия.

Таким образом, персонализированный подход хирургического лечения при локализованном раке почки с использованием разработанного алгоритма обеспечивает высокое качество жизни, оптимальный выбор объема хирургической операции с низким уровнем осложнений, рецидивов и высокой выживаемостью. Органосохраняющие операции при локализованном раке почки обеспечивают более высокий общий статуса здоровья и эмоциональную функцию [32; 33]. 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 до 68,0 %, резекций почки с 15,3 до 23,4 %, в специализированном центре до 36,8 % и улучшению результатов лечения.

6.3. Клиническое и экономическое обоснование персонализации лекарственного лечения пациентов с метастатическим раком почки

Результаты лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) остаются неудовлетворительными. Заболевание характеризуется отсутствием чувствительности к традиционной химиотерапии и низкой медианой продолжительности жизни. До 2005 г. возможности лекарственного лечения мПКР были ограничены применением интерферонов альфа-2 (ИНФ-2а) и интерлейкина-2 в группе больных с благоприятным прогнозом и минимальной распространенностью опухолевого процесса [292]. Переход на новый уровень лечения мПКР обусловлен появлением таргетных лекарственных препаратов, ингибиторов рецепторов тирозинкиназы к VEGF/VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб), гуманизированных анти-VEGF-моноклональных антител (бевацизумаб), ингибиторов сигнального пути mTOR (эверолимус, темсиролимус) и блокаторов ключевых регуляторных точек иммунного ответа (чекпойнтов – ниволумаб и др.) [97; 133; 270; 349]. В исследованиях RECORD-1 и AXIS акситиниб показал лучшее качество жизни по сравнению с сорафенибом, а терапия эверолимусом приводила к отсрочке токсичности [2; 333]. Сравнение результатов исследований TARGET и AXIS позволило говорить о кумулятивной токсичности последовательного применения двух различных ингибиторов тирозинкиназ и эффективного использования временного перерыва, снижения дозы препаратов для уменьшения токсичности и улучшения качества жизни [249; 250; 265]. Не получено убедительных данных о преимущественной последовательности применения ингибитор VEGFR – ингибитор VEGFR или ингибитор VEGFR – ингибитор mTOR [122].

Существующие рекомендации по лекарственному лечению мПКР отражают дизайн завершенных исследований, а не индивидуальные свойства таргетных агентов, неизвестна истинная эффективность препаратов в подгруппах пациентов, не определена наилучшая и наименее токсичная последовательность назначения препаратов, не изучены возможности комбинированной терапии, остается нерешенной экономическая проблема обеспеченности пациентов необходимыми лекарственными препаратами, относящимися к разряду дорогостоящих и механизм их получения [94, 153]. В повседневной клинической практике на выбор препаратов для лечения мПКР влияют иные факторы: спектр зарегистрированных в стране таргетных препаратов, внесение их в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), наличие стандартов лечения. Ограничение финансовых ресурсов, обеспечивающих бесплатное лечение онкологических больных, требует изучения доступности, эффективности, выживаемости пациентов с мПКР в процессе таргетной терапии и определение оптимального подхода при планировании лечения.

Для решения поставленных задач за период 2007–2015 гг. сформирован территориальный электронный регистр пациентов с мПКР. В 2009 г. регистр содержал сведения о 272 больных мПКР. Пациенты с преимущественным поражением легких, печени, средостения, получали в качестве первой линии лечения интерфероны-альфа-2 в дозе 6-9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю до прогрессирования. Основными побочными эффектами лечения интерферонами были контролируемые нежелательные явления в виде субфебрильной лихорадки, астенического синдрома, тошноты, снижения аппетита легкой и средней степени тяжести. Продолжительность лечения интерферонами до прогрессирования заболевания составила в среднем $14,2 \pm 11,8$ месяцев (от 2 до 35 месяцев). В качестве второй линии противоопухолевой лекарственной терапии использовались таргетные препараты: сунитиниб по 50 мг, сорафениб по 800 мг, пазопаниб по 800 мг в

сутки, бевацизумаб по 10 мг на 1 кг веса тела один раз в 2 недели. Таргетное лечение получили только 5,1 % (14) пациентов, позволившее зарегистрировать стабилизацию и частичную регрессию заболевания у 8 (57,2 %) пациентов, прогрессирование заболевания – у 2 (14,2 %), летальный исход – у 4 (28,6 %) больных. В результате системного динамического мониторинга, контроля эффективности, оптимизации затрат, доступность лекарственного лечения стала возрастать и к 2012 г. составила 9,1 % (в России – 14,3 %, по данным Алексеев Б.Я., [7,8]). К 2015 г. регистр Приморского края располагал данными о 446 пациентах с мПКР, современное лекарственное лечение стало доступно 19,7 % (88) пациентов, которые включены в открытое пострегистрационное клиническое исследование (IV фаза) в процессе таргетной терапии.

Учитывая высокую стоимость лекарственных препаратов, обеспечение инвалидов за счет средств федерального бюджета было возможно в объеме не более 25,0 % от потребности. Решение проблемы обеспечения недостающего количества лекарственных препаратов для пациентов с мПКР осуществлялось за счет средств бюджета Приморского края в рамках государственной программы развития здравоохранения Приморского края и за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) по программе государственных гарантий оказания гражданам бесплатной медицинской помощи. Средняя стоимость лечения одного пациента с мПКР препаратами таргетного действия в течение шести месяцев составила 920 005,92 рубля [110].

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $55,5 \pm 9,6$ года, из них мужчин было 71,6 % и женщин – 28,4 %. В анамнезе нефрэктомия выполнена 77 (87,5 %), резекция почки – 1 (1,1 %) пациенту; у 10 (11,4 %) пациентов проведена биопсия опухоли в связи с наличием противопоказаний к хирургическому лечению. У всех исследуемых пациентов диагноз рака почки верифицирован морфологически (таблица 9).

Наиболее часто встречался светлоклеточный рак почки – 87,5 % пациентов. У большинства пациентов (40,9 %) заболевание диагностировано в IV (T4N0M1, T1-3N0-1M1) стадии [18] преимущественно с метастазами (мтс) в кости, легкие, лимфатические узлы и печень, остальные пациенты включались в исследование после регистрации прогрессии заболевания (таблица 10). При планировании лекарственной терапии и выборе таргетного препарата учитывались факторы прогноза заболевания в соответствии с критериями модели MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) и IMDC: [272] факторы, связанные с заболеванием (количество и локализация метастазов, гистологическое строение опухоли), факторы, связанные с пациентом (возраст, общее состояние по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), тяжесть сопутствующих заболеваний, факторы, связанные с лечением (нефрэктомия в анамнезе, цель и токсичность лечения). С неблагоприятным прогнозом ассоциировались пониженный уровень гемоглобина (ниже 110 г/л), тромбоцитоз (более 300×10^9 л), повышенное содержание лактатдегидрогеназы (более 480 ед/л), гиперкальциемия (более 2,57 ммоль/л), общее состояние больного по шкале ECOG (более 0), время от постановки диагноза до начала лечения (до 1 года), комплаентность пациентов. По прогнозу заболевания, в соответствии с критериями MSKCC, пациенты с мПКР разделены на три категории. Пациенты с благоприятным прогнозом составили 42,0 % (37), промежуточным прогнозом (1–2 фактора риска) – 52,3 % (46), неблагоприятным прогнозом (3 и более фактора риска) – 5,7 % (5). Контроль эффективности лечения проводился методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Параметры полного, частичного ответа на лечение, стабилизация, прогрессирование заболевания оценивались по критериям RECIST 1.1 [337]. Исследование костных метастазов осуществляли дополнительно методом радионуклидной диагностики (сцинтиграфии). У пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом заболевания 63,6 % (56) лекарственное лечение

начато интерферонами альфа-2а (ИНФ-а) в режиме от 3 до 9 млн международных единиц (МЕ) 3 раза в неделю через день, внутримышечно, в течение от 3 до 12 месяцев.

Препаратами выбора для таргетной терапии пациентов мПКР были ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб, сорафениб, реже – пазопаниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб, ингибитор сигнального пути mTOR эверолимус. Решение о назначении таргетной терапии при мПКР принималось врачебным консилиумом (комиссией) в составе врачей онкологов специалистов по лекарственной терапии опухолей, хирургическому лечению и радиотерапии (таблица 44). Значение имели проблемы экономического и социального характера: доступность бесплатных лекарственных препаратов, возможность закупа препаратов за счет средств федерального, регионального бюджетов и ОМС, наличие у пациента региональной или федеральной льготы, дающей право на бесплатное обеспечение лекарственными средствами.

Необходимо было предусмотреть и прогнозировать длительность таргетной терапии, наличие запасов таргетного препарата, возможные перерывы в лечении вследствие токсичности, непереносимости или отсутствия необходимого препарата, наличие препаратов для проведения 2-й (3-й) линии терапии. Так, 1-ю линию лечения получили 88 пациентов, 2-ю – 26 и 3-ю – 7 пациентов (рисунок 47).

В 1-й линии лечения 88 пациентов с мПКР использовано 5 вариантов таргетной терапии. Сунитиниб был препаратом выбора для лечения 55,7 % больных (медиана возраста – 55 лет), из них мужчины составили 75,5 %, женщины 24,5 %. Общее состояние у 83,7 % пациентов было удовлетворительным: 0 баллов по шкале ECOG. Значительная доля больных данной подгруппы имела метастазы в легкие (51,0 %), лимфатические узлы (40,8 %) и кости (28,6 %), в 59,2 % случаев метастазы характеризовались поражением одного органа. По прогностической шкале MSKCC у

большинства пациентов в группе сунитиниба определен промежуточный (69,4 %) и благоприятный (22,4 %) прогноз заболевания и только 8,2 % пациентов с неблагоприятным прогнозом. Препарат назначался в дозе 50 мг/сутки в течение 4 недель с 2-недельным перерывом (по схеме 4 + 2).

Таблица 44 – Характеристика пациентов, получивших 1-ю линию лечения (%)

Показатель	Сунитиниб n=49 (55,7)	Сорафениб n=23 (26,1)	Бевацизумаб n=13 (14,8)	Эверолимус n=2 (2,3)	Пазопаниб n=1 (1,1)
Возраст, лет	55(37–76)	55(40–67)	56(37–71)	53(47–65)	66
Мужчины	37(75,5)	16(69,6)	7(53,8)	2	1
Женщины	12(24,5)	7(30,4)	6(46,2)	0	0
Оценка общего состояния по шкале ECOG					
0	41(83,7)	18(78,3)	13 (100,0)	–	–
≥1	8(16,3)	5(21,7)	–	2	1
Предшествующая нефрэктомия					
Да	42 (85,7)	21(91,3)	12(92,3)	2	1
Локализация метастазов					
Легкие	25(51,0)	17(73,9)	8(61,5)	2	0
Кости	14(28,6)	8(34,8)	3(23,1)	0	0
Печень	8(16,3)	2(8,7)	2(15,4)	0	
Лимфоузлы	20(40,8)	7(30,4)	3(23,1)	0	1
Прочие	4(8,2)	1(4,3)	1(7,7)	0	1
Количество органов, пораженных метастазами					
1	29(59,2)	11(47,8)	8(61,5)	2	0
2	12(24,5)	11(47,8)	5(38,5)	0	1
≥3	8(16,3)	1(4,4)	0	0	0
Прогноз по модели MSKCC					
Благоприятный	11(22,4)	13(56,5)	13(100,0)	0	0
Промежуточный	34(69,4)	10(43,5)	0	2	0
Неблагоприятный	4(8,2)	0	0	0	1

В подгруппе больных, получавших сорафениб (26,1 %), отсутствовали пациенты с неблагоприятным прогнозом. Возрастная медиана больных составила 55 лет, мужчин было 69,6 %, женщин – 30,4 %. У 91,3 % пациентов

выполнена нефрэктомия. В 78,3 % случаев статус по ECOG соответствовал 0 баллов. У больных в подгруппе сорафениба чаще регистрировались метастазы в легкие (73,9 %) и кости (34,8 %), реже – в лимфатические узлы (30,4 %), по сравнению с предыдущей подгруппой. Сорафениб получали 47,8 % больных, имевших метастатические поражения двух органов, в то время как сунитиниб – 24,5 %. Суточная доза сорафениба составляла 800 мг, по 2 таблетки (400 мг) в 2 приема.

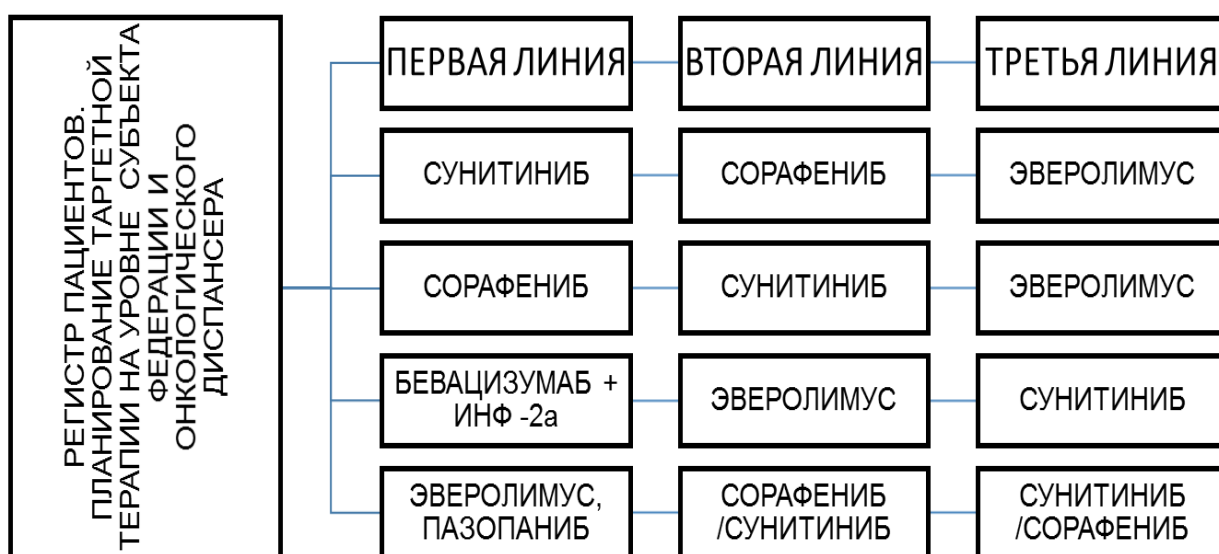


Рисунок 47 – Алгоритм оптимального планирования таргетной терапии пациентов с мПЦР

Бевацизумаб в 1-й линии лечения получили 14,8 % больных. Это были пациенты с удовлетворительным общим состоянием (статус по ECOG – 0 баллов), преимущественно с метастазами в легкие (61,5 %), реже – с метастазами в кости и лимфатические узлы (по 23,1 %). В данную подгруппу не включались пациенты с метастазами в 3 и более органа. Все пациенты характеризовались благоприятным прогнозом. Препарат вводился в дозе 10 мг/кг массы тела пациента внутривенно 1 раз в 14 дней с одновременным приемом ИНФ-2а от 3 до 9 млн МЕ.

Двое больных (2,3 %) в первой линии лечения получали эверолимус в дозе 10 мг/сутки и один пациент (1,1 %) – пазопаниб в дозе 800 мг/сутки (2 таблетки по 400 мг). У всех пациентов статус по ECOG соответствовал ≥ 1 . Эверолимус был назначен пациентам с метастазами в легкие, и промежуточным прогнозом, пазопаниб – пациенту с метастазами в лимфатические узлы, головной мозг и неблагоприятным прогнозом.

При оценке эффективности лечения в соответствии с критериями RECIST 1.1, в 1-й линии таргетной терапии стабилизация и частичный объективный ответ зарегистрирована у 31,8 % (28) пациентов, прогрессирование мПКР на фоне лечения у 68,2 %, из которых летальный исход наблюдалось в 38,6 % (34) случаев и 29,6 % (26) пациентов переведены на 2-ю линию лечения (таблица 45).

В процессе 2-й линии терапии стабилизация и частичная регрессия наблюдалась в 26,9 % (7) случаев, прогрессирование с переходом на следующую линию потребовалось 26,9 % (7) пациентам, прогрессирование с последующим летальным исходом отмечено у 46,2 % (12) пациентов. Выбор препарата следующей линии зависел от использованных лекарственных препаратов в предыдущих линиях. Во 2-й линии у 10 (11,4 %) пациентов лечение проводилось сорафенибом после сунитиниба, у 9 (10,2 %) – сунитинибом после сорафениба, у 6 (6,8 %) – эверолимусом после бевацизумаба и 1(1,1 %) пациент получал бевацизумаб после сунитиниба.

Третья линия таргетной терапии проведена 8,0 % (7) пациентам, у которых диагностировано прогрессирование после предыдущего лекарственного лечения.

Частичный ответ и стабилизация заболевания получена у 57,1 % (4) пациентов, прогрессирование с летальным исходом в зарегистрировано у 42,9 % (3) пациентов. К концу исследования продолжили лечение 44,3 % (39) пациентов, у 55,7 % (49) зарегистрировано прогрессирование с летальным исходом. Сунитиниб получили 2 пациента в последовательности:

бевацизумаб—эверолимус—сунитиниб и сунитиниб—сорафениб—сунитиниб. Возврат к сунитинибу в 3-й линии был обусловлен длительным перерывом (более 12 месяцев) после 1-й линии терапии сунитинибом.

Таблица 45 – Характеристика пациентов, получивших 2-ю и 3-ю линии лечения (%)

Показатель	Сунитиниб n=11	Сорафени б n=12	Бевацизум аб n=2	Эверолиму с n=8
Возраст, лет	61(49–73)	68(37–72)	64(63–65)	56(37–71)
Мужчины	7(63,6)	8(66,7)	1	3(37,5)
Женщины	4(36,4)	4(33,3)	1	5(62,5)
Оценка общего состояния по шкале ECOG				
0	4(36,4)	5(41,7)	1	2(25,0)
≥1	7(63,6)	7(58,3)	1	6(75,0)
Предшествующая нефрэктомия				
Да	11(100,0)	12(100,0)	2	8(100,0)
Локализация метастазов				
Легкие	6(54,5)	7(58,3)	2	5(62,5)
Кости	4(36,4)	2(16,7)	0	3(37,5)
Печень	3(27,3)	0	0	0
Лимфоузлы	3(27,3)	5(41,7)	2	2(25,0)
Прочие	2(18,2)	0	0	0
Количество органов, пораженных метастазами				
1	5(45,5)	8(66,7)	0	6(75,0)
2	5(45,5)	3(25,0)	2	2(25,0)
≥3	1(9,1)	1(8,3)	0	0
Прогноз по модели MSKCC				
Благоприятный	4(36,4)	2(16,7)	0	0
Промежуточный	2(18,2)	4(33,3)	0	3(37,5)
Неблагоприятный	5(45,5)	6(50,0)	2	5(62,5)

Сорафениб получили 2 пациента в последовательности: бевацизумаб—сунитиниб—сорафениб и бевацизумаб—эверолимус—сорафениб. Эверолимус получили 2 пациента в последовательности: сорафениб—

сунитиниб—эверолимус и сунитиниб—сорафениб—эверолимус. Лечение бевацизумабом в 3-й линии проведено 1 пациенту в последовательности: бевацизумаб—сорафениб—бевацизумаб. Возврат к бевацизумабу в 3-й линии лечения обусловлен длительным интервалом (более 12 месяцев) после лечения бевацизумабом.

Средний возраст пациентов, получивших 2-ю и 3-ю линии лечения, составил от 56 до 68 лет. В подгруппе сунитиниба и сорафениба мужчин было большинство: 63,6 и 66,7 % соответственно, в подгруппе эверолимуса женщин – 62,5 %. Общее состояние больных по сравнению с первой линией лечения ухудшилось и составило по шкале ECOG ≥ 1 балла, соответственно в подгруппе сунитиниба – у 63,6 %, сорафениба – у 58,3 %, эверолимуса – у 75,0 % пациентов. У пациентов, включенных во 2–3-ю линии лечения, преобладали метастазы в легкие и кости (у пациентов в подгруппе сорафениба дополнительно – метастазы в лимфатические узлы – 41,7 %), в единичных случаях в подгруппах сунитиниба и сорафениба регистрировались метастазы с поражением 3 и более органов. Пациенты характеризовались преимущественно промежуточным и неблагоприятным прогнозом: в подгруппе эверолимуса – 37,5 и 62,5 %, сорафениба – 33,3 и 50,0 % и сунитиниба – в 18,2 и 45,5 % соответственно.

Токсический характер таргетной терапии определялся механизмом действия препаратов, дозой, длительностью применения, возрастом пациентов и наличием сопутствующей патологии. Степень токсичности оценивалась по шкале CTC-NCI (Clinical Trial Centre, National Cancer Institute, Canada) от 0 до 4 баллов: 0 – нет токсичности, 1-я степень – минимальная, 2-я степень – средняя, 3-я степень – тяжелая токсичность, 4-я степень – токсичность, угрожающая жизни (таблица 46). Токсичность 3–4-й степени регистрировалась при лечении ингибиторами тирозинкиназ. На фоне применения сунитиниба у 4 пациентов развилась неконтролируемая гипертензия, потребовавшая госпитализации. У 13 (26,5 %) пациентов

отмечена токсичность 2-й степени вследствие артериальной гипертензии, тошноты, астенизации, ладонно-подошвенного синдрома, потребовавших изменения режима лечения на «2+2» и снижение дозы сунитиниба до 25 мг в сутки.

У 2 (8,7 %) пациентов, принимавших сорафениб, развились токсические реакции 3–4-й степени в связи с легочным кровотечением, кровохарканьем и выраженным болевым синдромом, потребовавшие госпитализации с последующим снижением дозы препарата до 400 мг в сутки.

Таблица 46 – Характеристика степени токсичности таргетной терапии пациентов с мПКР

Степень токсичности	Сунитиниб (n=49)	Сорафениб (n=23)	Бевацизумаб (n=13)	Эверолимус (n=2)	Пазопаниб (n=1)
0–1	32(65,3)	13(56,5)	9(69,2)	2 (100,0)	1 (100,0)
2	13(26,5)	8(34,8)	4(30,8)	—	—
3–4	4(8,2)	2(8,7)	—	—	—

Степень токсичности 2 была сопоставима при лечении сунитинибом (26,5 %), сорафенибом (34,8 %) и бевацизумабом (30,8 %). Клиническое исследование выявило, что в результате лечения контроль над прогрессией заболевания, токсичностью получен у 44,3 % (39) пациентов, которые продолжили лечение.

Заключительным этапом исследования стала оценка беспрогрессивной выживаемости (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов с мПКР после одной и нескольких линий таргетной терапии (рисунок 48 а, б).

Проведение одной линии таргетной терапии позволило достичь 20 месяцев медианы БПВ (стандартное отклонение: 18–22 месяца). Проведение нескольких линий таргетной терапии не привело к увеличению медианы БПВ, которая также составила 20 месяцев (стандартное отклонение: 20–30

месяцев), что обусловлено высокой смертностью пациентов на первой линии лечения вследствие распространенности метастатических поражений.

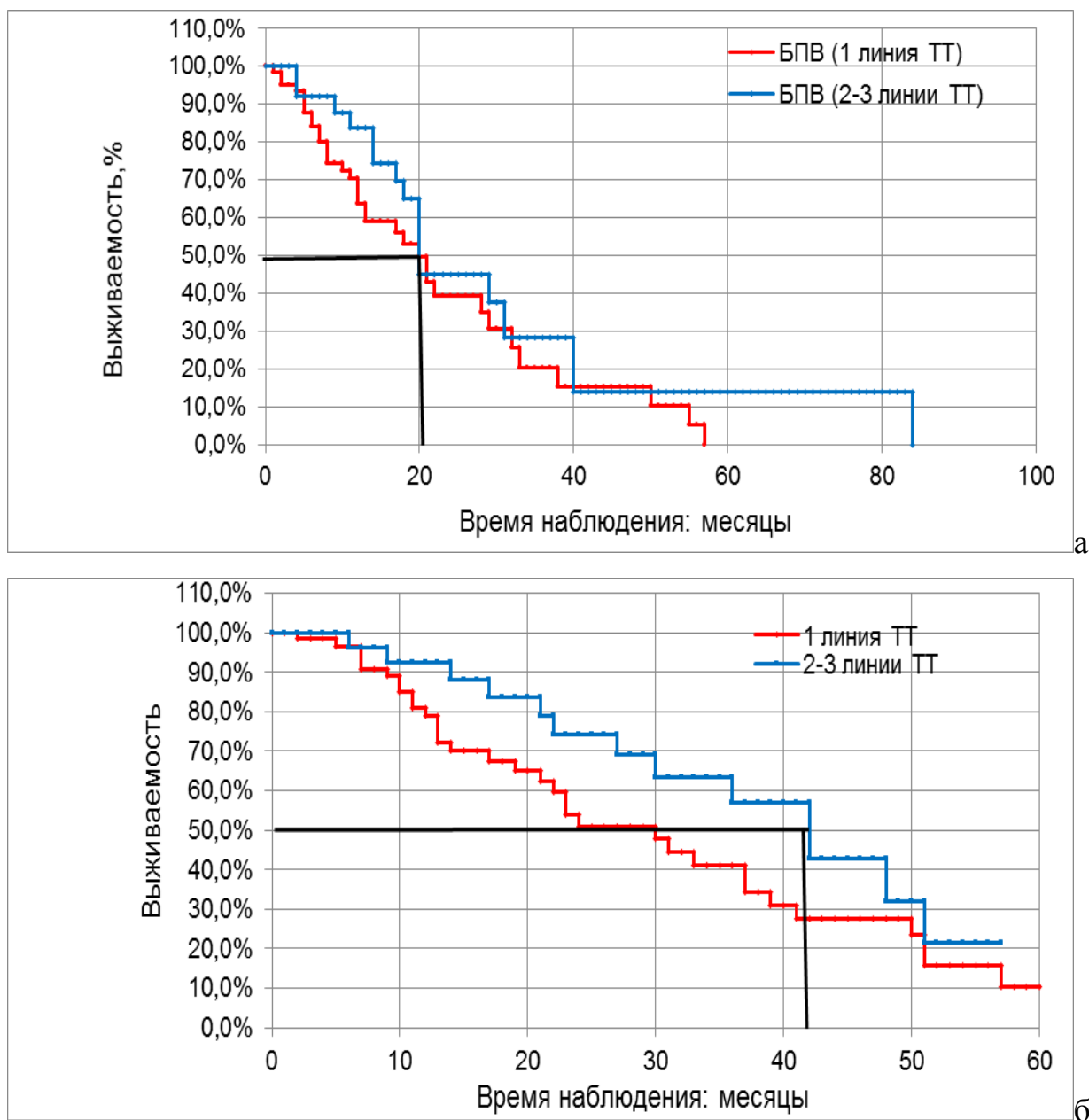


Рисунок 48 а, б: а – беспрогрессивная выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 20 месяцев против 20 месяцев; критерий Гехана $z=3,90$; поправка Йейтса $z=3,89$; б – общая выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком в зависимости от количества линий таргетной терапии: 30 месяцев против 42 месяцев; критерий Гехана $z=4,79$; $p=0,001$; поправка Йейтса $z=4,78$; $p=0,001$;

Примечание. БПВ – беспрогрессивная выживаемость; ТТ – таргетная терапия

Показатель ОВ (медиана) пациентов с мПКР после одной линии таргетной терапии составил 30 месяцев (стандартное отклонение: 23–32 месяца), при проведении нескольких линий – 42 месяца (стандартное отклонение: 36–49 месяцев). Сравнение ОВ показало значимое преимущество нескольких линий таргетного лечения ($p=0,001$). В 1-й линии таргетной терапии отдано предпочтение ингибитору тирозинкиназ сунитинибу. Сорафениб имел преимущество при несветлоклеточных формах мПКР. При благоприятных факторах прогноза, метастазах в паренхиматозные органы (легкие, печень, лимфатические узлы) проводилась таргетная терапия моноклональными антителами – бевацизумабом в сочетании с ИНФ-2а. Во 2-й линии таргетной терапии осуществлялась замена сунитиниба на сорафениб и обратно, бевацизумаба – на эверолимус. Организация и ведение регистра пациентов с мПКР улучшает планирование, контроль над качеством, эффективностью лечения и позволяет увеличить доступность таргетной терапии в Приморском крае от 5,1 % (2009 г.) до 19,7 % (2015 г.).

Полученные клинические данные на примере таргетной терапии 88 пациентов с мПКР показали контроль над прогрессией заболевания и токсичностью у 44,3 % пациентов и увеличение медианы общей выживаемости до 42 месяцев с учетом состояния пациента, прогноза и доступности таргетных препаратов.

Ниже приведены результаты оценки экономической эффективности таргетной терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Современное лекарственное противоопухолевое лечение мПКР представлено таргетной терапией, способной существенно повысить выживаемость и отличающейся высокой стоимостью. На фармацевтическом рынке представлен ряд лекарственных препаратов данной группы, различающихся как по клинической эффективности, профилю безопасности, так и по стоимости терапии. Сделав выбор в пользу тех или иных схем таргетной

терапии и расходуя значительный бюджет необходимо обеспечивать пациентам максимальную продолжительность жизни и возросшие расходы на таргетную терапию с точки зрения ожидаемого прироста выживаемости должны быть оправданы и обоснованы. Исследования должны доказать, как может оптимизация расходов улучшить продолжительность и качество жизни пациентов. С этой целью изучены возможности дальнейшего внедрения в реальную клиническую практику новых таргетных препаратов, способных существенно повысить выживаемость больных с мПКР, сохранить качество жизни, в том числе, за счет хорошего профиля безопасности.

Для сравнительной оценки экономической эффективности таргетных препаратов, применяемых в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, проведено сравнение двух альтернативных схем лечения (рисунок 49). Препарат «А», на первый взгляд, более дешевая и эффективная альтернатива, он позволит пациенту прожить 24 месяца против 16 месяцев на препарате «Б», а годовой курс лечения будет на 100 тыс. рублей дешевле. Анализ показывает целесообразность и обоснованность выбора препарата с учетом клинической и экономической эффективности. Для того, чтобы соотнести расходы с получаемым эффектом, в фармакоэкономике применяется метод оценки эффективности затрат [220]. При этом рассчитывается коэффициент «затраты–эффективность» ($\text{cost-effectiveness/efficacyratio}$, CER), демонстрирующий удельную стоимость единицы эффективности рассматриваемой технологии, в данном случае – года жизни пациента. Сравнив средние расходы за год жизни больного можно сделать вывод о более предпочтительной схеме лечения. Чем меньше расходы за единицу эффективности, тем более предпочтительна схема лечения.

общества платить (ППП). Такой условный порог, демонстрирует сколько государство, в силу своей экономической развитости, готово заплатить за год жизни гражданина [172; 220]. Существует несколько методик оценки ППП, наиболее распространенная из них – рекомендация ВОЗ. Согласно рекомендациям, ППП определяется как 3-кратное увеличение внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения. Так, численность населения в 2014 г. в России составила 143,7 млн человек [199], ВВП страны достиг 71 406,4 млрд рублей, ВВП на душу населения составил 496,9 тыс. руб. в год [199; 200]. В свою очередь, ППП составит 1,497 млн рублей. Принято считать, что стоимость дополнительного года жизни больного менее ППП экономически оправдана и данная схема лечения является рекомендуемой для применения. В случае, когда дополнительный год жизни пациента стоит менее ВВП на душу населения, схема лечения считается экономически эффективной и должна быть внедрена в клиническую практику. Принято считать, что ППП в лечении онкологических заболеваний, где применяются наиболее дорогостоящие препараты, значительно выше. Другим методом оценки ППП является ретроспективная оценка стоимости дополнительного года жизни больного, уже применявшего препараты [92]. В нашем примере, стоимость дополнительного года жизни на препарате «А» почти в 2 раза ниже ППП рекомендованного ВОЗ, что говорит об экономической приемлемости внедрения данной схемы лечения.

В клинической практике для лечения 35 пациентов с мПКР, жителей Приморского края, в 2015 г. в первой линии терапии использованы сунитиниб (сун/сут) у 60,0 % пациентов и сорафениб (сор) у 40,0 % пациентов; во второй линии – сорафениб у 43,0 % и эверолимус (эвер) у 14,0 % пациентов после сунитиниба; сунитиниб у 43,0 % пациентов после сорафениба (таблица 47). Насколько целесообразны различные последовательности с клинической и экономической точки зрения?

Таблица 47 – Результаты клинических исследований 2-й линии терапии пациентов с мПКР

Лекарственный препарат	Медиана БПВ		Медиана ОВ		Частичный ответ	
	1 линия	2 линия	1 линия	2 линия	1 линия	2 линия
Сунитиниб 50 мг №28 vs ИНФ-а	11,0 месяцев	8,7 месяцев	26,4 месяца	16,4 месяца	47,0%	63,0%
Сорафениб 200 мг №112 vs ИНФ-а	5,7 месяца	4,7 месяца	Не оценивалось	19,2 месяца	5,0%	63,0%
Акситиниб 1 мг/5 мг №56 vs сорафениб	_____	6,7 месяца	_____	20,1 месяца	_____	69,0%
Эверолимус 5 мг/10 мг №30 vs плацебо	_____	4,9 месяца	_____	14,8 месяца	_____	2,0%

Сопоставление результатов клинических исследований показывает, что наиболее эффективным и изученным препаратом первой линии является сунитиниб, по медиане беспрогрессивной выживаемости он в два раза превосходит сорафениб. Другим лекарственным средством, рекомендованным в качестве второй линии с высокой клинической эффективностью как после цитокинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ, является новый таргетный препарат акситиниб (акси). Очевидно, что последовательность сунитиниба (1 линия) и акситиниба (2 линия) может обеспечить максимальную общую выживаемость (ОВ) больных раком почки, учитывая медианы ВВП в 1 и 2 линиях соответственно. Однако для практических целей в здравоохранении используются средние значения выживаемости, которые можно установить с помощью марковского моделирования [112]. С точки зрения курсовой стоимости терапии, сравниваемые таргетные препараты, заметно различаются (рисунок 50). На первый взгляд, сунитиниб является самым дорогостоящим из сравниваемых альтернатив – самая высокая стоимость упаковки.

Наименование лекарственного препарата	Стоимость упаковки (руб.)	Режим дозирования	Стоимость 1 дня лечения (руб.)	Стоимость 6 месяцев лечения (руб.)
Сунитиниб 50 мг №28	192 482,0	50 мг в сутки	6 874,0	834 089,0
Сорафениб 200 мг №112	139 366,0	800 мг в сутки	4 977,0	905 879,0
Эверолимус 10 мг №30	170 015,0	10 мг в сутки	5 667,0	1 031 424,0
Акситиниб 5 мг №56	165 342,0	10 мг в сутки	5 905,0	1 074 723,0

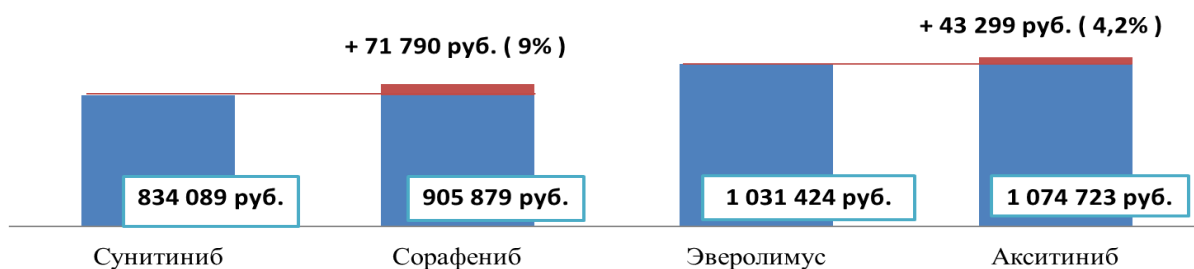


Рисунок 50 – Сравнение стоимости лечения пациентов с мПКР различными таргетными препаратами

Однако данная упаковка рассчитана на 4-х недельный курс с последующим 2-х недельным перерывом, за счет чего в итоге сунитиниб – самый экономичный препарат с точки зрения курсовой стоимости лечения. В свою очередь, чуть дороже обходится курс лечения сорафенибом. Препараты второй линии – эверолимус и акситиниб значительно не различаются по стоимости курса лечения. При сравнении таргетных препаратов не менее важны данные о профиле безопасности (таблица 48).

Для сравнительной оценки эффективности рассматриваемых схем таргетной терапии была построена марковская модель, описывающая динамику прогрессирования и гибели пациентов (рисунок 51).

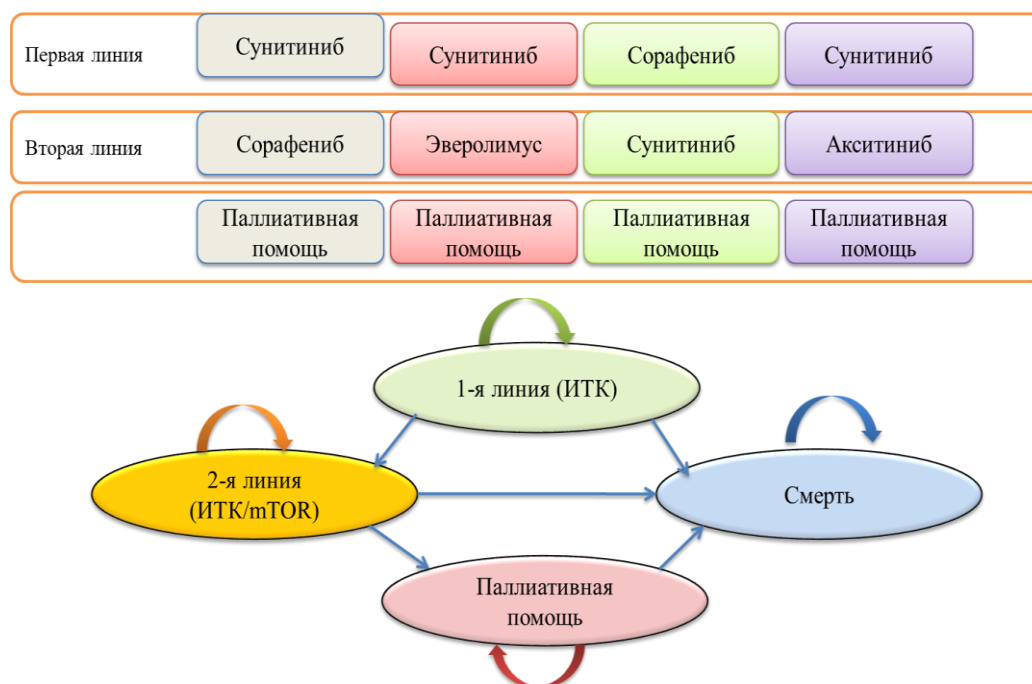
Моделирование проводилось для четырех равноценных популяций по 100 пациентов, получающих оцениваемые последовательности терапии. В результате построения марковской модели была определена средняя продолжительность жизни пациентов (рисунок 52). Установлено, что схемы таргетной терапии, включающие сунитиниб в первой линии, достаточно

близки по клинической эффективности, в то время как последовательность сорафениб-сунитиниб заметно уступает альтернативам [315; 351].

Таблица 48 – Частота развития нежелательных явлений 3 и 4 степени

Побочные эффекты	Сорафениб	Сунитиниб	Эверолимус	Акситиниб
Диарея	14,0%	9,0%	1,0%	11,0%
Тошнота/рвота	2,0%	9,0%	1,0%	2,0%
Отеки	1,0%	1,0%	0%	0%
Головная боль	15,0%	1,0%	0%	1,0%
Гипертензия	2,0%	12,0%	0%	5,0%
Зуд и сыпь	11,0%	1,0%	0%	0%
Анемия	0%	8,0%	5,0%	0%
Лейкопения	0%	8,0%	4,0%	0%

Развитие нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести потребует дополнительных расходов.



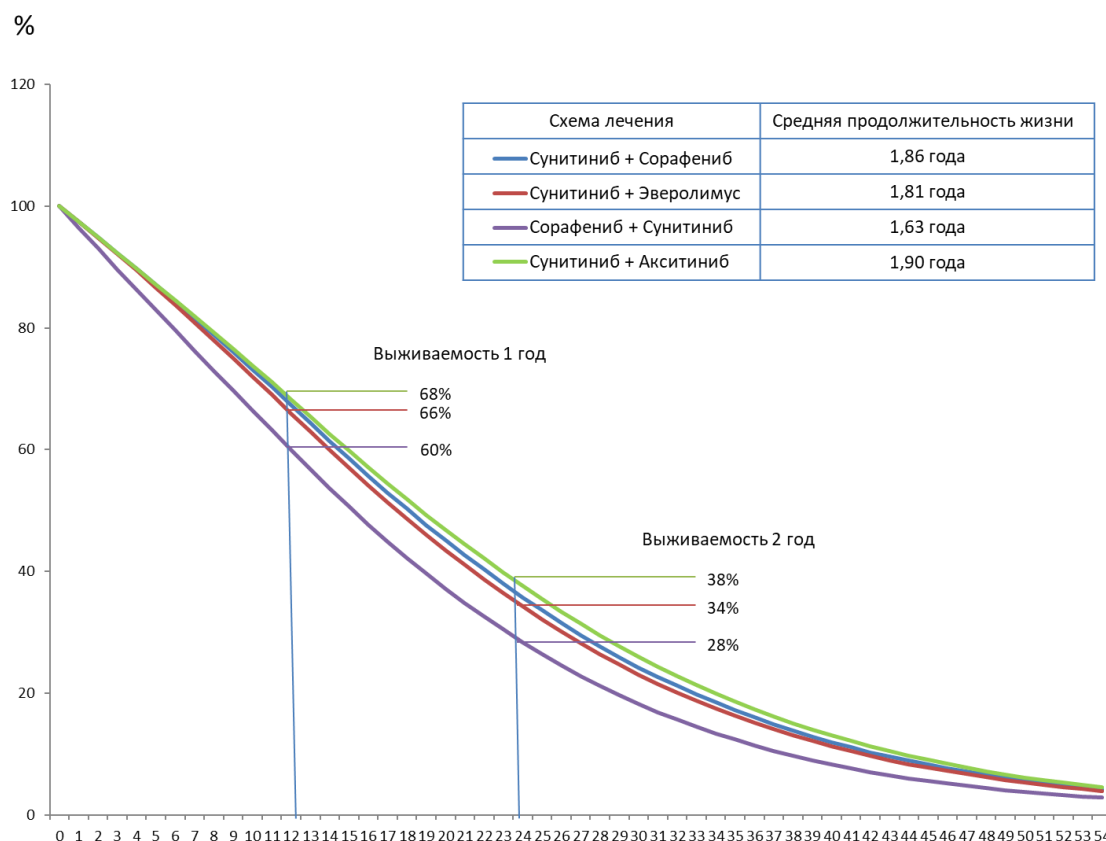


Рисунок 52 – Сравнение средней продолжительности жизни пациентов с мПКР на основе марковского моделирования (ось X – месяцы, ось Y – проценты выживаемости)

Максимальная продолжительность жизни отмечалась на фоне схемы лечения сунитиниб-акситиниб. Оценка экономической целесообразности внедрения в практику схем лечения с большей клинической эффективностью крайне важна для принятия обоснованных решений в здравоохранении. Следующий этап сравнительного анализа – это анализ прямых затрат на лечение больного мПКР, включая издержки на первую и вторую линию таргетной терапии, паллиативную помощь, диагностические процедуры и компенсацию затрат на лечение побочных эффектов. Очевидно, что наименее затратной была схема лечения с минимальной продолжительностью жизни пациента – сорафениб и сунитиниб. Наиболее дорогостоящей была альтернатива сунитиниб и акситиниб [233; 312], обеспечивающая максимальную продолжительность жизни больного (рисунок 53).

ЛС	Средняя продолжительность жизни	Сумма затрат	Средняя стоимость одного года жизни пациента (CER):
Сунитиниб → Сорафениб	1,86 года	2 164 309 руб.	1 163 210 руб.
Сунитиниб → Эверолимус	1,81 года	2 208 827 руб.	1 217 091 руб.
Сорафениб → Сунитиниб	1,63 года	1 901 488 руб.	1 170 099 руб.
Сунитиниб → Акситиниб	1,90 года	2 427 875 руб.	1 280 743 руб.

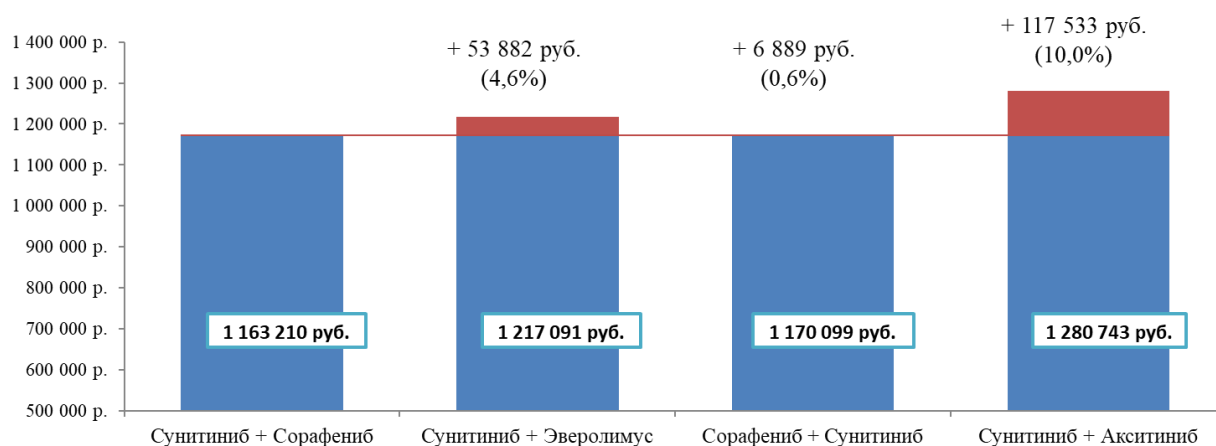
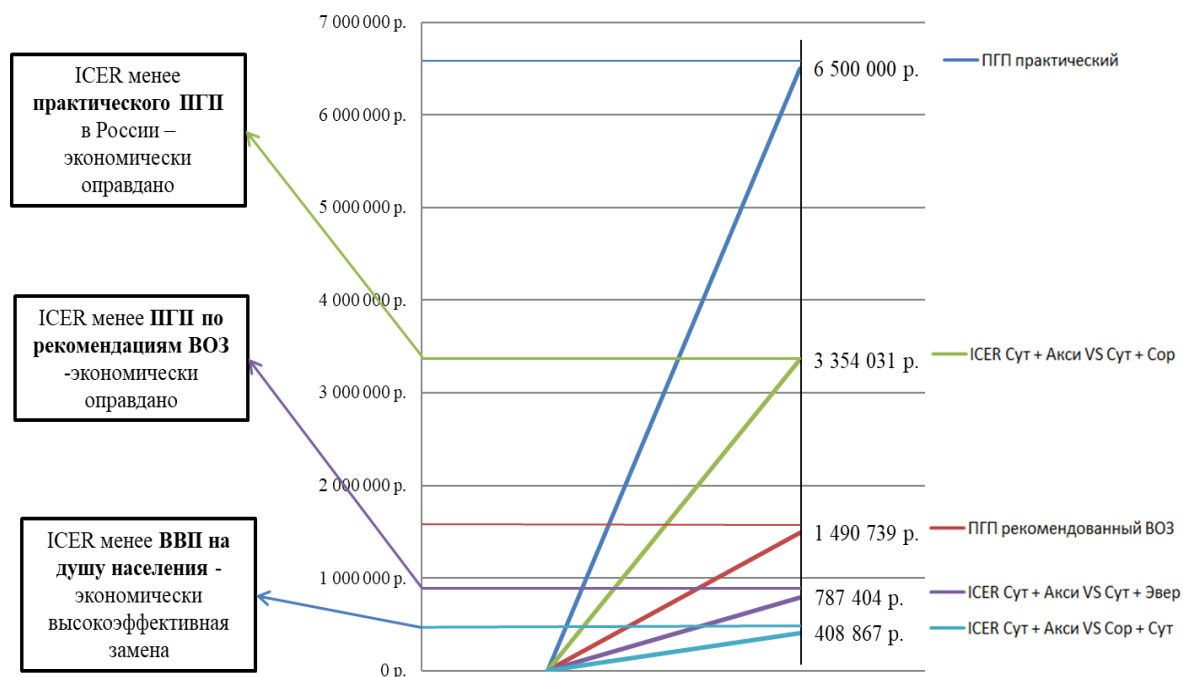


Рисунок 53 – Сравнительная средняя стоимость одного года жизни пациента с мПКР в процессе таргетной терапии

Расчет стоимости года жизни пациента показал, что сравниваемые альтернативы достаточно близки по данному показателю – разница в стоимости года жизни достигала не более 10,0 %, при этом наиболее эффективная схема лечения – сунитиниб и акситиниб требовала наибольших издержек. Для оценки целесообразности этих дополнительных расходов был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (оценена стоимость дополнительного года жизни больного). Установлено, что дополнительные расходы на схему лечения сунитиниб и акситиниб в сравнении со схемой сорафениб и сунитиниб позволят достигнуть дополнительного года жизни больного стоимостью менее ВВП на душу населения – 408,9 тыс. рублей, что говорит об экономической эффективности данных затрат (рисунок 54). В свою очередь, схема сунитиниб и акситиниб в сравнении со схемой сунитиниб и эверолимус демонстрирует стоимость дополнительного года жизни в два раза ниже, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, что говорит о

целесообразности дополнительных затрат и позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб во второй линии таргетной терапии.



$$\text{ICER Сун + Акси vs Сун + Сор} = (2\,427\,875 - 2\,164\,309) / (1,90 - 1,86) = 3\,354\,031 \text{ руб.}$$

$$\text{ICER Сун + Акси vs Сун + Эвер} = (2\,427\,875 - 2\,208\,827) / (1,90 - 1,81) = 787\,403 \text{ руб.}$$

$$\text{ICER Сун + Акси vs Сор + Сун} = (2\,427\,875 - 1\,901\,488) / (1,90 - 1,63) = 408\,867 \text{ руб.}$$

Рисунок 54 – Стоимость дополнительного года жизни пациента с мПКР в зависимости от практического ПГП, рекомендаций ВОЗ и уровня ВВП на душу населения

При сравнении применения акситиниба вместо сорафениба во второй линии (вслед за сунитинибом в первой линии) установлено, что стоимость дополнительного года жизни достигнет 3,3 млн. рублей, что выше, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, но в два раза ниже, чем практический ПГП в России.

В зависимости от того, какой ПГП мы используем при оценке, можно говорить о целесообразности замены сорафениба на акситиниб.

Анализируя текущую клиническую практику лечения реальной популяции пациентов с мПКР в Приморском крае, можно отметить, что 43,0 % (15) пациентов получают терапию сорафенибом в первой линии (таблица

49). Несмотря на то, что это самая дешевая из сравниваемых схем, она же наименее эффективная по сравнению с альтернативами.

Таблица 49 – Целесообразность замены таргетных препаратов для лечения пациентов с мПКР на примере опыта Приморского края

Численность пациентов	Применяемые схемы таргетной терапии	Целесообразность замены таргетных препаратов на схему сунитиниб→акситиниб
15 (43,0%)	Сунитиниб→сорафениб	Экономически целесообразная замена с учетом ППП в России. Дополнительное клиническое преимущество схемы сунитиниб→акситиниб требует дополнительных затрат, но в два раза ниже практического ППП.
5 (14,0%)	Сунитиниб→эверолимус	Экономически целесообразная замена с учетом ППП, рекомендованного ВОЗ. Переключение на сунитиниб→акситиниб позволит достигнуть дополнительного года жизни, израсходовав в 2 раза ниже ППП, рекомендованного ВОЗ
15 (43,0%)	Сорафениб→сунитиниб	Экономически высокоэффективная замена. Переключение на сунитиниб→акситиниб позволит достигнуть минимальной стоимости дополнительного года жизни – менее ВВП на душу населения

При этом дополнительные расходы при переводе больных на схему сунитиниб-акситиниб будут экономически высокоэффективны и будут способствовать увеличению выживаемости. Дополнительные расходы во второй линии на акситиниб в сравнении с эверолимусом также экономически оправданы, что позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб для реальной клинической практики. С учетом реальной ППП в РФ, замена

сорафениба на акситиниб во второй линии показала экономическую эффективность.

Таким образом, организация и ведение электронного 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 мес.

Использование эффективных схем максимально повышает выживаемость пациентов с мПКР и увеличивает суммарные расходы на дополнительный год жизни пациента не более чем на 10,0 % и является экономически оправданным

ГЛАВА 7. СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ПРИМОРСКОГО КРАЯ И ПУТИ ЕЕ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ

7.1 Показатели состояния здоровья населения

Онкологическую помощь населению Приморского края осуществляет ГБУЗ «Приморский краевой клинический онкологический диспансер» на основании Устава и Лицензии № ЛО-25-01-002158 от 07.04.2014 г. (таблица 50). В 2015 г. госпитализация онкологических больных и их лечение в Приморском крае оказывают ПКОД ГБУЗ «Приморский краевой клинический онкологический диспансер», КГБУЗ: «Владивостокская клиническая больница № 2», «Находкинская городская больница», «Арсеньевская городская больница». Число онкологических коек в лечебно-профилактических организациях составляет 350. Обеспеченность койками на 10 тыс. населения с учетом дневного стационара – 2,2 (РФ – 2,4), средняя занятость круглосуточной койки по краю – 352,2, в ПКОД – 409,0 (РФ – 336,9). Средняя длительность пребывания в стационаре в крае 13,7, в ПКОД – 11,9 (РФ – 10,0). В крае работают 79 врачей, из них – 61 онкологов, 18 – радиологов; в ПКОД – 43: из них 25 и 18 соответственно. Обеспеченность на 10 тыс. больных 0,4; на одного врача онколога приходится по краю 288,2 госпитализированных больных, в ПКОД – 463,2 (РФ – 485,1).

Состояние онкологической помощи больным раком почки в целом по краю изучено за период 2011–2015 гг., по отчетной форме № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» ГБУЗ «Приморский краевой клинический онкологический областной диспансер».

За исследуемый период (2011–2015 гг.) в диспансере взято на диспансерный учет 38 746 больных ЗНО, из них у 1 900 человек (4,9 %) диагностирован рак почки.

Таблица 50 – Состояние онкологической помощи населению Приморского края за 2011–2015 гг. (койки, госпитализации, кадры)

Наименование	2011 г., население 1 956 497 чел.		2015 г., население 1 933 308 чел.		РФ 2015 г.
	ПК	ПКОД	ПК	ПКОД	
Число отделений (кабинетов)	22	0	24	0	
Число коек, всего:	382	270	380	270	
для взрослых	352	270	350	270	
для детей	30	0	30	0	
Из них: для хирургических	252	170	190	110	
для радиологических	100	100	100	100	
для противоопухолевой лекарственной терапии	0	0	60	60	
Число коек в стационаре дневного пребывания (химио-лучевое лечение)	35	20	48	20	
Обеспеченность койками (КС + ДС) на 10 тыс. населения	2,1		2,2		2,4
Обеспеченность койками (только круглосуточными) на 10 тыс. населения	1,9		1,9		2,4
Средняя занятость круглосуточной койки	330	352,9	352,2	409	336,9
Зарегистрировано госпитализаций:	15695	9001	17580	11581	
из них пролечено:					
в круглосуточном стационаре	12375	6388	16000	10424	
в дневном стационаре	3320	2613	1580	1157	
Средняя длительность пребывания в стационаре	15,8	13,8	13,7	11,9	10,0
Кадры: число врачей, всего	70	38	79	43	
из них: онкологов	52	20	61	25	
радиологов	18	18	18	18	
Обеспеченность на 10 тыс. человек (онкологами и радиологами)	0,3		0,4		
На одного врача-онколога приходилось, больных (из числа всех госпитализированных)	301,8	450,1	288,2	463,2	485,1
На одного врача-онколога + врача радиолога приходилось, больных (из числа всех госпитализированных)	224,2	236,8	222,5	269,3	

Распространенность РП на территории края в 2015 г. составила 98,1 ‰ (РФ – 102,7), что выше уровня 2011 г. (63,2 ‰) на 55,2 %, в РФ на 30,0 % (79,0 ‰) соответственно (таблица 51).

Таблица 51 – Распространенность ЗНО почки на территории Приморского края, за период 2011–2015 гг. (на 100 тыс. населения)

Годы	Приморский край		РФ
	абсолютное число	на 100 тыс. населения	
2011	1 253	63,2	79,0
2012	1 411	72,3	84,7
2013	1 574	80,6	90,9
2014	1 784	91,8	96,9
2015	1 900	98,1	102,7

Показатели распространенности в целом по краю были ниже, чем по РФ за все годы исследования. Уровень *распространенности* определяют показатели заболеваемости, своевременность и качество диагностики и лечения, а также состояние прослеживания больных [66–70]. О качестве диагностики и надежности данных о вновь выявленных онкологических больных позволяет судить удельный вес пациентов с *морфологически подтвержденным* диагнозом злокачественного новообразования. В крае этот показатель при РП за 2014 г. являлся одним из самых высоких – 69,5 %, (РФ – 81,9 %, в 2015 г.) (таблица 52). В динамике за последнюю 5-летку показатели верификации опухолевого процесса в крае были ниже, чем по России. В среднем за этот период исследования диагноз морфологически подтвержден у 65,0 %, в РФ – 77,9 %.

Таблица 52 – Морфологическое подтверждение диагноза рака почки в Приморском крае за период 2011–2015 гг., %

Годы	Выявлено в отчетном году случаев рака почки (безпосмертно учтенных)	Диагноз подтвержден морфологически		
		абс.	%	РФ, %
2011	337	187	55,7	75,5
2012	290	188	64,8	76,5
2013	260	179	68,8	77,0
2014	285	198	69,5	78,6
2015	280	185	66,4	81,9
Среднее за 5 лет	290	187	65,0	77,9

Ведущим показателем, определяющим состояние организации раннего выявления, является распространенность опухолевого процесса на момент диагностики. Доля больных с *I–II стадией* заболевания характеризует своевременность выявления больных, уровень диагностики, объем и качество профилактических осмотров, скрининг. В Приморском крае средний показатель доли больных с *I–II стадией* РП составил 57,0 % (РФ – 59,4 %). Отмечен рост показателей от 54,3 % в 2011 г. до 62,9 % в 2015 г., что указывает на улучшение качества ранней диагностики (таблица 52).

Доля больных с *III стадией* заболевания РП составила в крае в среднем 14,7 %, что в 1,3 раза ниже, чем РФ – 19,3 %. При росте доли с *I–II стадией* отмечено снижение показателей с *III стадией* заболевания РП от 18,9 % в 2012 г. до 10,7 % в 2015 г., что подтверждает улучшение качества ранней диагностики (таблица 53).

Таблица 53 – Удельный вес больных с опухолевым процессом I–IV стадий от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО почки за период 2011–2015 гг., %

Годы	Стадия заболевания							
	I–II		III		IV		не установлена	
	ПК абс. (%)	РФ %	ПК абс. (%)	РФ %	ПК абс. (%)	РФ %	ПК абс. (%)	РФ %
2011	183 (54,3)	66,9	46 (13,6)	19,4	91 (27,0)	21,6	17 (5,0)	4,2
2012	156 (53,8)	55,8	55 (18,9)	20,1	73 (25,2)	21,5	6 (2,1)	2,6
2013	149 (57,3)	56,6	38 (14,6)	19,5	73 (28,1)	21,5	0,0	2,4
2014	162 (56,3)	57,9	46 (16,1)	19,1	63 (22,1)	20,4	14 (4,9)	2,6
2015	156 (62,9)	59,7	30 (10,7)	18,5	63 (22,5)	19,8	11 (3,9)	2,0
Среднее :	57,0 %	59,4	14,7 %	19,3	25,0 %	21,0	3,2 %	2,8

Сравнительно низкие показатели ранней диагностики РП косвенно свидетельствуют о недостаточном уровне диспансеризации населения, отсутствии онкологической настороженности у врачей общей лечебной сети и слабом контакте общей лечебной сети с онкологической службой края [58–68]. Удельный вес больных с *IV стадией* РП в среднем в крае (25,0 %) был в 1,2 раза выше, чем в среднем по РФ (21,0 %) (таблица 54). Самый высокий коэффициент запущенности – 28,1 % отмечен в 2013 г., самый низкий – 22,1 % – в 2014 г. Показатель запущенности регистрируемых случаев РП определяется онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети, грамотностью и своевременностью обращения населения, активной выявляемостью, квалификацией кадров, оснащенностью медицинских учреждений и уровнем диагностики.

Доля больных с *неустановленной стадией* заболевания характеризует полноту использования современных диагностических методов и зависит от грамотности врачей и стремления их установить степень распространенности процесса, особенно у пожилых больных и при наличии противопоказаний к лечению. При РП этот показатель по краю составил 3,2 %, (РФ – 2,8 %) (таблица 54). Минимальный процент больных, у которых стадия заболевания не была установлена, наблюдался в 2013 г., когда не было случаев с неустановленной стадией заболеваний, максимальный в 2011 г. – 5,0 %.

Показатель *активной выявляемости* злокачественных новообразований свидетельствует об эффективности профилактических осмотров. Активное выявление ЗНО почки в крае остается низким. В 2015 г. доля больных раком почки, выявленных активно при проведении профилактических осмотров, не превысила 6,5 % (РФ–17,9 %) (таблица 54).

Таблица 54 – Удельный вес больных с ЗНО почки, выявленных активно, от числа впервые выявленных за период 2011–2015 гг., %

Годы	Взято на учет в отчетном году больных с впервые в жизни установленным диагнозом	в том числе выявлены активно		Активная выявляемость в РФ, %
		абс.	%	
2011	321	16	5,0	9,6
2012	275	12	4,4	11,1
2013	242	17	7,0	12,5
2014	266	22	8,3	14,6
2015	260	17	6,5	17,9
Среднее за 5 лет	273	17	6,2	13,1

За последние 5 лет наблюдения в крае на профилактических осмотрах было выявлено 84 больных РП, количество их колебалось от 12 (2012 г.) до 22 (2014 г.), средний показатель активной выявляемости составил 6,2 % от всех больных с впервые в жизни установленным диагнозом, это меньше в 2,1 раза, чем в среднем по РФ (13,1 %). Причинами несвоевременной

диагностики РП также явились неполное обследование больного и несовершенство диспансеризации, скрытое течение, несвоевременное обращение, длительное обследование. Несмотря на низкий уровень активной выявляемости в целом наметилась тенденция роста показателей.

Одногодичная летальность является объективным критерием оценки деятельности онкологической службы, уровень показателя обусловлен фактической запущенностью опухолевого процесса, качеством лечения. Одногодичная летальность при раке почки (доля больных, умерших от рака в течение года с момента установления диагноза, от числа больных, учтенных в предыдущем отчетном году) за период 2011–2015 гг. характеризовалась высокими показателями без тенденции к снижению и варьировала: от 15,7 % (2011 г.) до 16,2 % (2015 г.), причем в 2012 г. отмечен максимальный за это период показатель – 23,4 % (таблица 55).

Таблица 55 – Летальность больных до года с момента установления диагноза ЗНО почки за период 2011–2015 гг., %

Годы	Взято на учет больных	Умерло до 1 года с момента установления диагноза		Одногодичная летальность в РФ, %
		абс.	%	
2011	321	47	15,7	19,5
2012	275	75	23,4	18,3
2013	242	53	19,3	18,0
2014	266	47	19,4	17,6
2015	260	43	16,2	16,1
Среднее за 5 лет	273	53	18,8	17,9

Одногодичная летальность при РП в среднем составила 18,8 % (РФ – 17,9 %). В динамике показатель отличался нестабильностью процесса, тогда как в РФ наблюдается тенденция снижения одногодичной летальности. Это свидетельствует о высокой запущенности опухолевого процесса у впервые выявленных больных РП. Соотношение показателя одногодичной

летальности к показателю запущенности (IV стадия) за период исследования колебалось от 0,54 (2015 г.) до 0,93 (2012 г.); в 2011 и 2015 гг. показатель был равен 0,54, что говорит о завышении степени распространенности опухолевого процесса и отказе в лечении в некоторых случаях, в связи с отсутствием для этого возможности в различных лечебных учреждениях, пожилым возрастом больных, общими противопоказаниями к лечению.

В 2015 г. закончили специальное лечение 173 больных раком почки – 61,8 % (РФ – 65,3 %), продолжено лечение будет у 22 больных (7,9 %) (в РФ – 7,0 %) (таблица 56).

Таблица 56 – Этапы специального лечения ЗНО почки за период 2011–2015 гг., %

Год	Закончено лечение			Продолжено лечение		
	Приморский край		РФ	Приморский край		РФ
	абс.число	%	%	абс.число	%	%
2011	149	44,3	56,3	31	9,2	6,3
2012	143	49,3	61,9	37	12,8	6,5
2013	140	53,8	62,0	34	13,7	6,4
2014	164	57,5	64,0	36	12,6	6,5
2015	173	61,8	65,3	22	7,9	7,0

На величину показателя влияли своевременность диагностики, уровень лечебной помощи, а также число больных отказавшихся или имевших противопоказания к специальному лечению. Основным радикальным методом лечения рака почки является хирургическое лечение.

В связи с высоким показателем запущенности ЗНО почки, только хирургическое лечение проведено у 66,4 % (186) пациентов, комбинированное (хирургическое и лекарственное противоопухолевое лечение) – у 33,6 % (94) пациентов из числа впервые выявленных в 2015 г. больных (280 пациентов). Высокий процент распространенных и запущенных случаев ЗНО почки явился препятствием к широкому

внедрению радикального, органосохраняющего хирургического лечения данной патологии.

Показатель *летальности наблюдаемого контингента* зависит от своевременности диагностики, эффективности лечения, летальности на первом году с момента установления диагноза, состояния прослеживания больных. За период 2011–2015 гг. умерло от ЗНО почки 615 пациентов, из них мужчины – 62,1 % (382), женщины – 37,9 % (233) (таблица 57).

Таблица 57 – Летальность контингента больных ЗНО почки за период 2011–2015 гг., %

Годы	Умерло в отчетном году больных (из числа учтенных)		
	абсолютное число	ПК, %	РФ, %
2011	132	9,5	6,3
2012	120	7,8	5,5
2013	124	7,3	5,2
2014	110	5,8	5,0
2015	129	6,4	4,6
Среднее за 5 лет	123	7,4	5,3

За этот период исследования в крае средний показатель летальности (7,4 %) был выше среднероссийского (5,3 %) уровня; в динамике отмечается положительная тенденция снижения показателя с 9,5 % в 2011 г. до 6,4 % в 2015 г. (РФ – с 6,3 до 4,6 %).

Показатель удельного веса больных, состоящих на диспансерном учете 5 лет и более, характеризует состояние онкологической помощи в целом, уровень ранней диагностики и эффективности лечения и, что немаловажно, качество прослеживания онкологических больных. В 2015 г. состояло под наблюдением 1 900 пациентов ЗНО почки – 98,3 (РФ–102,7) на 100 тыс. населения (таблица 58).

Таблица 58 – Удельный вес больных ЗНО почки, состоящих под диспансерным наблюдением с момента установления диагноза 5 лет и более за период 2011–2015 гг., %

Годы	Приморский край		РФ
	абсолютное число	%	%
2011	427	32,8	50,3
2012	491	34,8	51,0
2013	684	43,5	51,4
2014	835	46,8	52,2
2015	978	51,5	53,2
Среднее за 5 лет	683	41,9	51,6

За период исследования показатель удельного веса больных состоящих на учете 5 лет и более на территории края в целом составил с 41,9 %, что в 1,2 раза ниже, чем в РФ – 51,6 %. В динамике прирост этого показателя в крае составил в целом 57,0 % в РФ – 5,8 %.

Для оценки состояния онкологической помощи в динамике используется *индекс накопления контингентов*. Величина показателя определяется тяжестью заболевания, уровень которого зависит от летальности и прослеживаемости больных РП. В крае значение показателя в среднем за период исследования составило 5,9, что в 1,2 раза ниже, чем в РФ (6,9). Наблюдалось увеличение показателей с 3,9 до 7,3, что при стабильных показателях заболеваемости свидетельствует об улучшении состояния онкологической помощи этой категории больных, вследствие повышения уровня ранней диагностики и выживаемости.

Анализ состояния специализированной помощи больным злокачественными новообразованиями РП на территории Приморского края за 2011–2015 гг. указывает на наличие положительных тенденций в ее организации. Так, за время наблюдения отмечены рост распространенности

ЗНО почки в Приморском крае на 55,2 %, при этом опережая рост показателя по РФ – 30,0 %; в 1,2 раза рост доли пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом; в 1,2 раза доли больных с I–II стадиями РП и в 1,3 раза снижение доли больных с III (при этом данный показатель в Приморском крае в 1,3 ниже, чем в РФ) и в 1,2 раза с IV стадиями РП; в 1,3 раза рост активной выявляемости ЗНО почки; в 1,5 раза снижение летальности наблюдаемого контингента; в 1,6 раза увеличение удельного веса больных состоящих на учете 5 лет и более; в 1,9 раза увеличение индекса накопления контингентов (таблица 59).

Таблица 59 – Влияние программы ОРРП на показатели онкологической помощи населению Приморского края при раке почки

Показатель	Приморский край			РФ			РФ
	2011-2014 гг.	2015-2017 гг.	2015-2017/2011-2014 гг.	2011-2014 гг.	2015-2017 гг.	2015-2017/2011-2014 гг.	2015-2017 / ПК 2015-2017 гг.
Распространенность, $\frac{0}{0000}$	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

Но следует отметить, что уровень практически большинства показателей, характеризующих эту службу, ниже, чем в целом по РФ: в 1,2 раза ниже доля пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом, в 2,1 раза активная выявляемость ЗНО почки; и выше в 1,1 раза доля больных с IV стадией РП; в 1,4 раза летальность наблюдаемого контингента. Незначительно снижены в крае по сравнению с РФ показатели распространенности, доли больных с I–II стадиями рака почки и одногодичной летальности при РП.

Внедрение компьютерной программы ОРРП за 3 года (2015–2017 гг.) улучшило показатели онкологической помощи: активно выявлены 159 человек, показатель активной выявляемости составил 20,2 % (выше 3,2 раза), чем в РФ (1,7 раза) и достиг российского уровня – 20,8 %. Остались высокими показатели уровня запущенности и летальности контингента; снижение удельного веса больных с третьей стадией заболевания обусловлено увеличением больных с I – II стадиями заболевания, остальные показатели улучшились и стали сопоставимы с данными по РФ.

Таким образом, неудовлетворительный уровень специализированной помощи больным злокачественными новообразованиями РП на территории Приморского края возможно связано с недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети, низким уровнем организации профилактических осмотров, а также с низкой доступностью онкологической помощи населению, проживающему в сельской местности, слабой связью лечебных учреждений с онкологической службой, которые негативно влияют на состояние диагностики и лечения больных РП. В связи с этим, для снижения смертности от РП, органам здравоохранения края необходимо активизировать работу по ранней диагностике, выявлению факторов риска, формированию групп повышенного онкологического риска (используя компьютерную программу), внедрению скрининговых программ, а также улучшить диспансеризацию определенных групп населения с учетом

медико-демографической, социально-гигиенической, климатогеографической экологической ситуацией и профессиональной деятельностью.

7.2 Оптимизация оказания амбулаторной онкологической помощи населению при раке почки

Основная работа по раннему выявлению онкологических заболеваний ложится на первичное медико-санитарное звено здравоохранения, которое в настоящее время претерпевает ряд серьезных изменений: реализация программы диспансеризации определенных групп взрослого населения, совершенствование подготовки кадров врачей в системе непрерывного медицинского образования, внедрение современного высокотехнологичного оборудования, порядков оказания медицинской помощи, маршрутизации, стандартов лечения и качества оказания медицинской помощи. С 2014 г. и по настоящее время при участии Администрации и Департамента здравоохранения Приморского края, ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» и других медицинских организаций реализуется государственная Программа развития здравоохранения на период 2017–2020 гг.

При этом основные надежды на снижение смертности от ЗНО почки возлагаются на раннюю диагностику с помощью УЗИ почек на первом этапе диспансеризации определенных возрастных групп населения раз в 3 года. Одной из задач по сокращению смертности населения, представленных в Концепции демографической политики РФ на период до 2024 г. («Борьба с онкологическими заболеваниями» 2018 – 2024 гг.), является «сокращение уровня смертности от онкологических заболеваний за счет внедрения программ профилактики, скрининга и раннего выявления онкологических заболеваний». Для решения данной проблемы создана трехуровневая организация медицинской помощи населению Приморского края (рисунок 55).

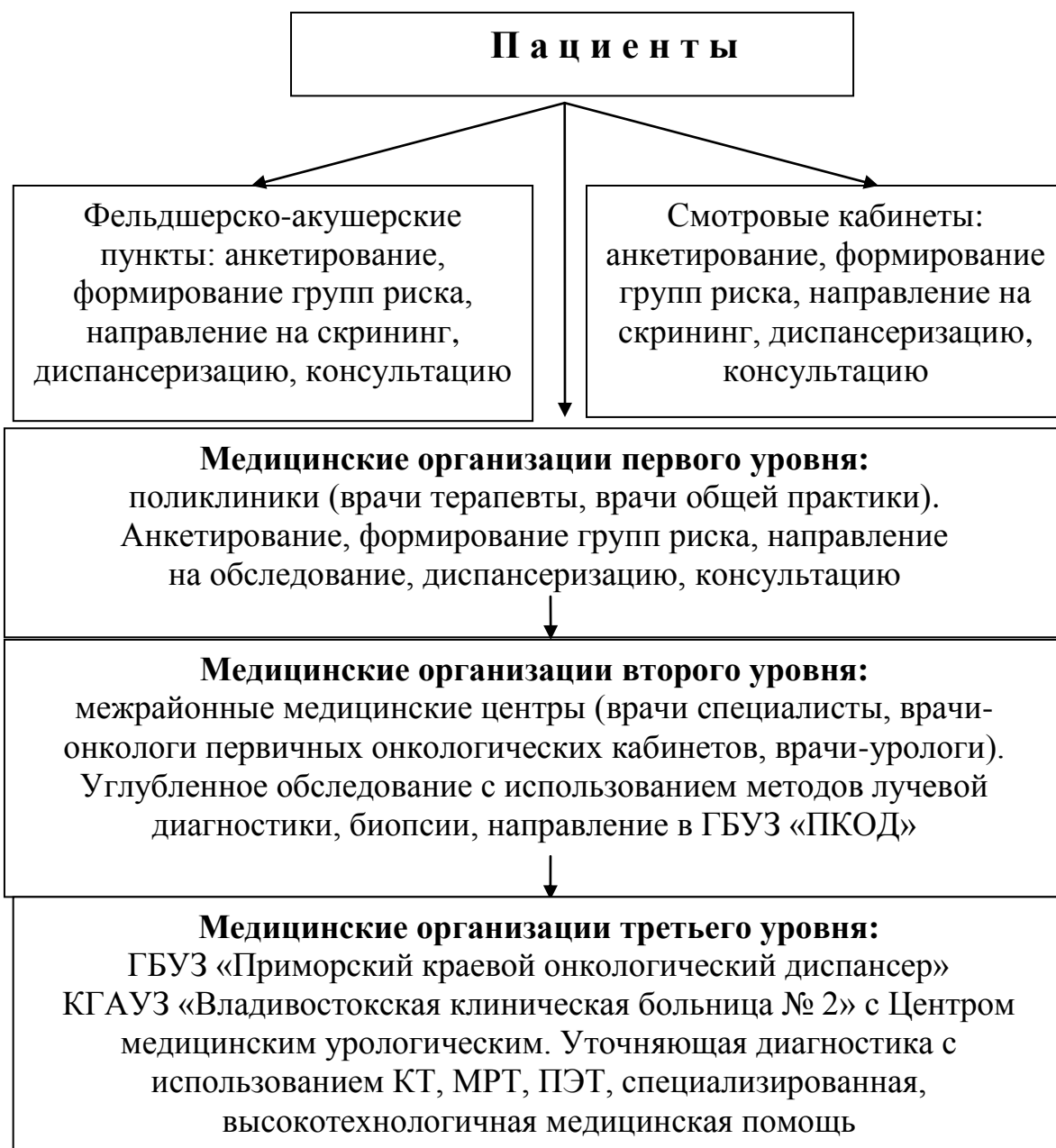


Рисунок 55– Трехуровневая схема организации оказания медицинской помощи населению Приморского края при онкологических заболеваниях

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

Второй уровень обеспечивают созданные в 2015 г. 11 специализированных межрайонных медицинских центров (ММЦ), имеющих в своем составе первичные онкологические кабинеты (отделения) – ПОК (ПОО) и кабинеты врачей-урологов (рисунок 56). В состав каждого муниципального специализированного ММЦ входят несколько территорий, общая сумма которых составляет 28.

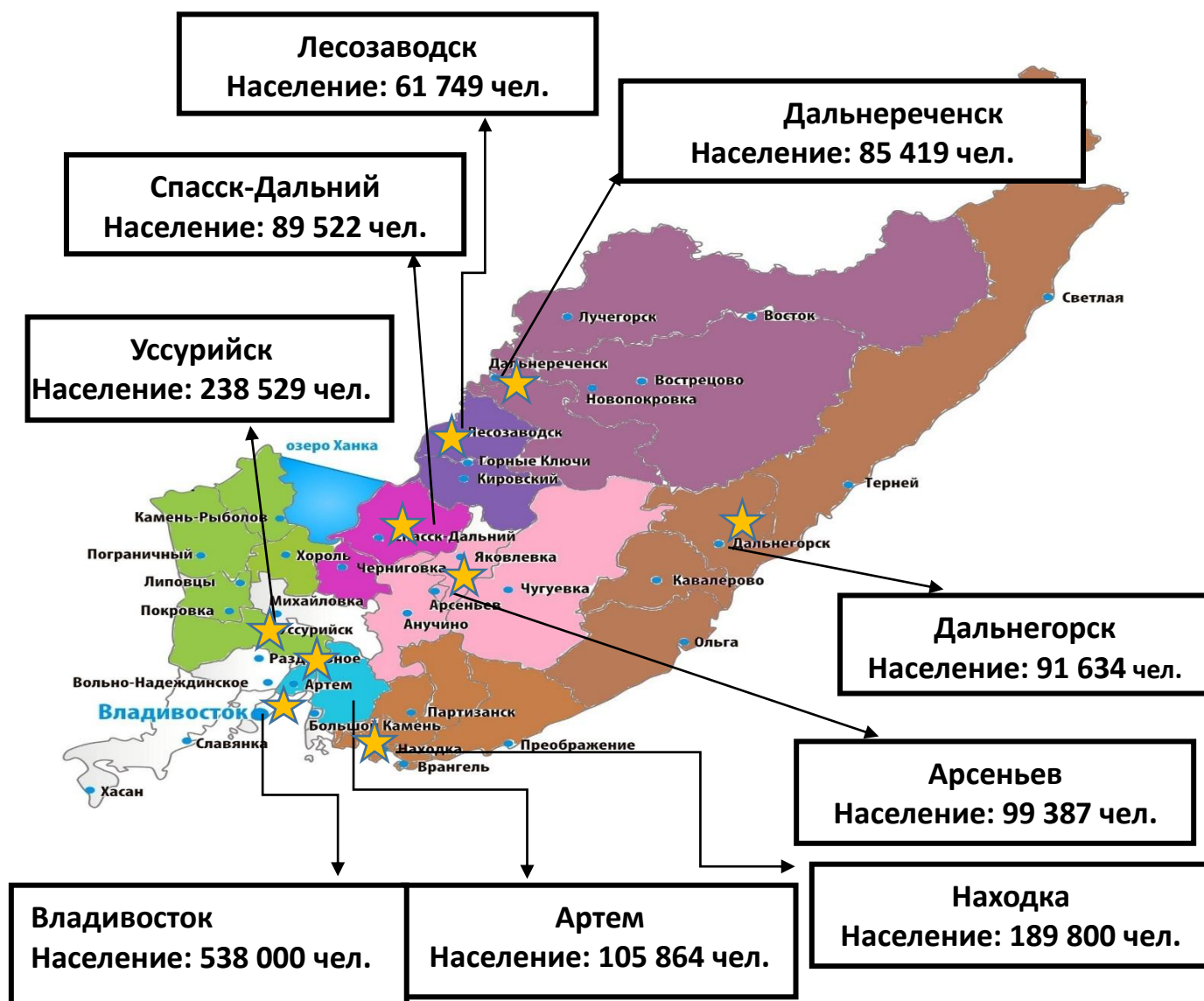


Рисунок 56 – Специализированные межрайонные медицинские центры Приморского края с прикрепленной численностью населения по оказанию онкологической и урологической помощи

Основной целью ММЦ является оказание первичной специализированной медицинской помощи: углубленное обследование

пациентов с подозрением или установленным диагнозом ЗНО почки, направление пациентов на оказание специализированной медицинской помощи, проведение противоопухолевой лекарственной терапии по рекомендации онкологического диспансера, организационно-методическая помощь врачам первичного медико-санитарного звена. На территории Владивостокского городского округа сформировано три специализированных ММЦ, а именно: КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 1», КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 6» и КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 9».

Для оснащения данных центров закуплено медицинское диагностическое оборудование для выполнения эндоскопического обследования, УЗИ, цистоскопии, биопсии, цитологического исследования на сумму 50,0 млн рублей.

Третий уровень оказания медицинской помощи населению края по профилям «онкология» и «урология» представлен государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Приморский краевой онкологический диспансер» (ГБУЗ «ПКОД») – специализированным диагностическим, лечебным, организационно-методическим центром и краевым автономным государственным учреждением здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 2» с Центром медицинским урологическим (ЦМУ) для оказания специализированной (хирургической) и высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с раком почки.

Штатные нормативы первичных онкологических кабинетов (ПОК) и первичных онкологических отделений (ПОО) рассчитывались в соответствии с приказом Минздрава России № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология».

Расчетное количество ПОО для Приморского края составило 11 со штатной численностью врачей онкологов – 27, ПОК – 22 со штатной

численностью врачей онкологов – 38. В 2015 г. в ПОК медицинских организаций Приморского края оказана консультативная помощь онкологическим больным в объеме 90 398 амбулаторных посещений (71,2 % от потребности).

На уровне стационаро-замещающей помощи, в ПОО пролечено 1 145 пациентов (76,2 % от потребности), что обусловлено дефицитом кадров врачей-онкологов (таблица 60).

Таблица 60 – Показатели деятельности ПОО в медицинских организациях Приморского края (2015 г.)

Наименование МО	Количество коек	Пролеченные пациенты	
		План	Факт (%)
КГБУЗ "Арсеньевская ГБ"	9	307	235 (76,5)
КГБУЗ Лесозаводская ЦГБ"	5	293	206 (70,3)
КГБУЗ "Кавалеровская ЦРБ"	3	89	74 (70,3)
КГБУЗ "Уссурийская ЦГБ"	10	814	630 (77,4)
Итого:	27	1 503	1 145(76,2)

7.3 Оптимизация оказания стационарной и стационаро-замещающей медицинской помощи населению

Важным направлением оптимизации ресурсов здравоохранения является реструктуризация имеющегося коечного фонда в соответствии с потребностью населения в медицинской помощи. Первым этапом по реализации этого направления служит анализ текущей ситуации. Специализированная стационарная медицинская помощь пациентам с онкологическими заболеваниями оказывается в медицинских организациях Приморского края третьего уровня, в которых развернуто 350 круглосуточных онкологических коек (таблица 61). В ГБУЗ «Приморский

краевой онкологический диспансер» мощность коечного фонда составила 270 коек, КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» – 57 коек, КГБУЗ «Находкинская ГБ» – 18 коек, КГБУЗ «Арсеньевская ГБ» – 5 коек.

Основным специализированным онкологическим учреждением Приморского края является ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» (далее – диспансер).

Таблица 61 – Показатели деятельности медицинских организаций Приморского края по оказанию стационарной помощи в 2015 г.

Наименование учреждения	Количество коек	Количество госпитализаций
ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»	270	8 690
КГБУЗ «Арсеньевская городская больница»	5	401
КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2»	57	1 686
КГБУЗ «Находкинская городская больница»	18	1 881
Итого:	350	12 658

Структура диспансера представлена поликлиническим отделением на 200 посещений в смену, стационаром круглосуточного пребывания на 270 коек (100 радиологических, 110 – хирургических коек и 60 коек для проведения противоопухолевой лекарственной терапии) и стационаром дневного пребывания на 20 коек (химио-лучевое лечение).

В диспансере отсутствует онкоурологическое отделение, что отрицательно сказывается на качестве и доступности специализированной медицинской помощи пациентам с онкоурологическими заболеваниями и раком почки в том числе.

В 2015 г. было пролечено 9 704 пациента: в круглосуточном стационаре – 8 690 (89,6 %), в дневном стационаре – 1 014 (10,4 %). Высокотехнологичную медицинскую помощь по профилю «онкология» жители Приморского края получали в ГБУЗ «ПКОД», Медицинском центре «ДВФУ», ФГБУЗ «ДВОМЦ ФМБА России».

Одним из методов повышения эффективности использования коечного фонда является *внедрение стационаро-замещающих технологий*, в том числе дневных стационаров (дневной стационар в стационаре, далее – ДСС, дневной стационар при поликлинике, далее – ДСП). В Приморском крае возможности применения стационаро-замещающих технологий ограничены 35 онкологическими койками ДСС и необходимо дополнительно, согласно методическим рекомендациям, открыть отделения дневного пребывания на 65 коек (таблица 62).

Таблица 62 – Показатели деятельности ДСС онкологического профиля Приморского края (2014 г.)

Наименование медицинских организаций	Кол-во коек	Пациенто-дни	
		план	факт
ГБУЗ "ПКОД"	20	15 388	17 338 (113,0 %)
КГБУЗ "Находкинская ГБ"	12	7 513	7 368 (98,1 %)
КГАУЗ "ВКБ № 2"	3	391	277 (71,0 %)
Итого по Приморскому краю:	35	23 292	24 983 (107,3 %)

В 2015 г. в крае зарегистрировано 17 546 госпитализаций пациентов со ЗНО, из которых – 16 926 случаев госпитализаций взрослых. В ГБУЗ «ПКОД» зарегистрировано 9 704 (57,3 %) случая госпитализаций, на койках других учреждений здравоохранения края – 7 222 (42,7 %) случаев, из них экстренная помощь оказана 2 289 (31,7 %). ЗНО органов мочеполовой и мочевыводящей системы заняли третье место – 1 571 (21,8 %): ЗНО мочевого

пузыря составили 38,1 % (599), предстательной железы – 33,6 % (527), почек – 28,3 % (445). В связи с отсутствием в ПКОД онкоурологического отделения 26,9 % пациентов пролечено в общем хирургическом отделении и 73,1 % в различных учреждениях края (КГАУЗ «ВКБ № 2», в КГБУЗ «ПККБ № 1» и др.), где помощь оказывается врачами хирургами, урологами. Укомплектованность врачами-урологами в крае низкая (87,6 %), штатных должностей уменьшилось до 85,8, а физических лиц до 59, что отрицательно сказывается на доступности и качестве лечения этой категории больных.

Таким образом, при наличии в Приморском крае 350 онкологических коек, отсутствует хирургическое онкоурологическое отделение. В связи с современными требованиями и методическими рекомендациями [108, 135] и учитывая, что в ДФО единственное онкоурологическое отделение на 30 коек в Сахалинской области, назрела необходимость в организации онкоурологического отделения на 45 коек на базе КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница № 2» и по краю отделений дневного пребывания на 65 коек. Открытие специализированного отделения связано с наличием подготовленных высококвалифицированных специалистов, площадей, материально-технического оснащения, что позволит сконцентрировать профильных пациентов в одном месте, улучшить качество лечения, оптимизировать онкоурологическую помощь в крае и снизить смертность данной категории больных.

7.4 Мероприятия по оптимизации ранней диагностики рака почки

С целью повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике ЗНО почки в Приморском крае разработана и внедрена компьютерная программа «ОРРП» (оценка риска рака почки), включающая анкетирование (опрос) населения на выявление факторов риска и алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением на рак почки для углубленного обследования и лечения (рисунок 57).

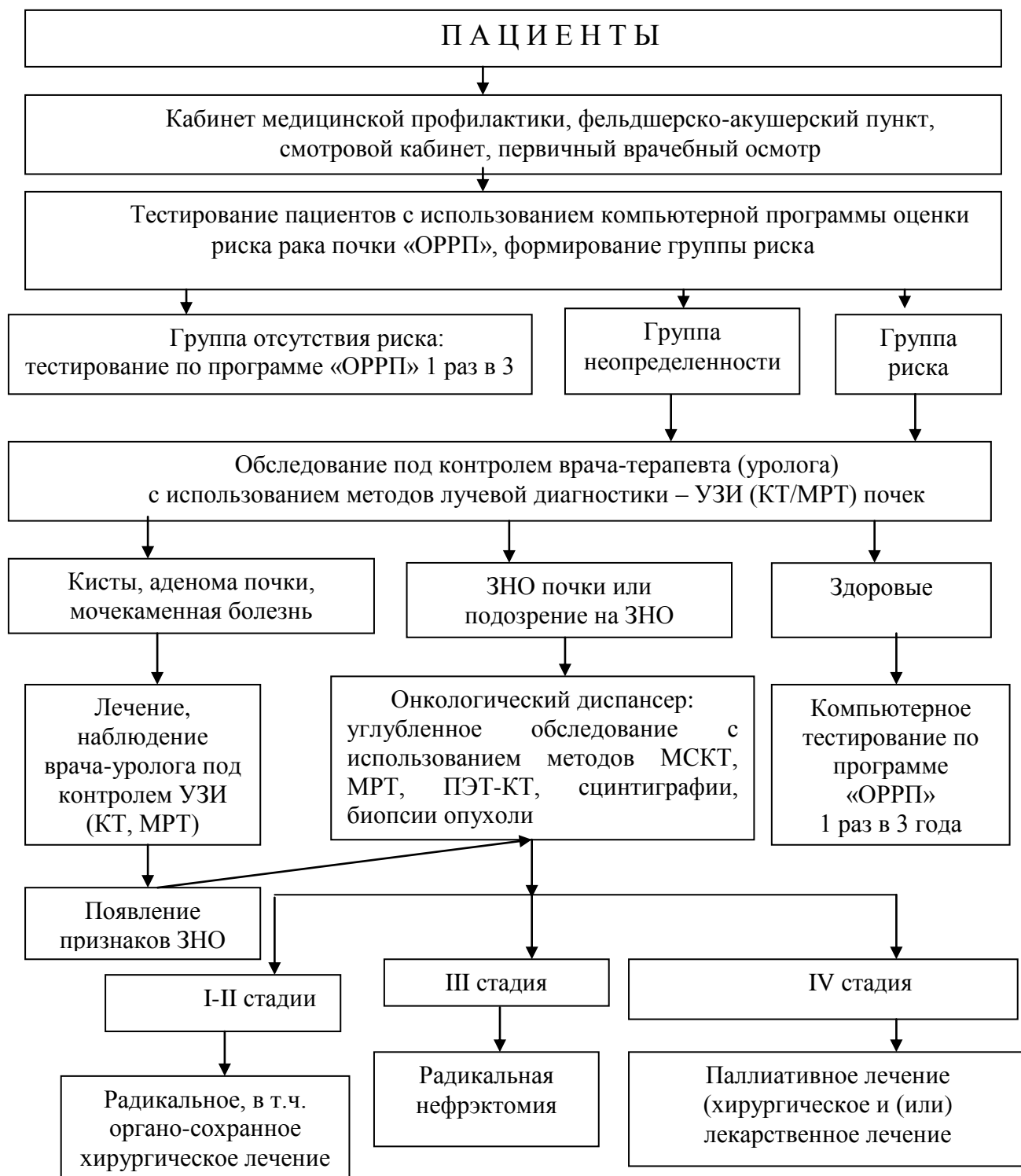


Рисунок 57 – Алгоритм маршрутизации пациентов («дорожная карта») с подозрением и впервые выявленным раком почки

В анкетировании по программе «ОРРП» задействованы 52 кабинета медицинской профилактики, 24 смотровых кабинета, 18 фельдшерско-

акушерских пунктов, а также врачи первичного медико-санитарного звена и врачи специалисты 17 медицинских организаций края, 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. С ними проведена беседа и рекомендовано пройти контрольное анкетирование через 3 года. Группа неопределенности составила 447 (15,0 %), группа высоко риска – 656 (22,0 %) пациентов.

Все пациенты группы риска и группы неопределенности – 1 103 (37,0 %) направлены на осмотр врача терапевта участкового и ультразвуковое исследование (УЗИ) для исключения новообразования почек. У 21 (1,9 %) пациента выявлено подозрение на ЗНО почек, у 156 (14,0 %) пациентов – неопухолевая патология почек (кисты, нефросклероз, аномалии развития почек, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, гидронефротическая трансформация почки). Пациенты с подозрением на ЗНО почки консультированы врачом-онкологом, им проведено углубленное обследование с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии. При наличии показаний диагноз подтверждался с использованием внедренной нами медицинской услуги «Биопсия почки под контролем ультразвукового исследования», стоимость которой (1 377,92 руб.), включена в расходы обязательного медицинского страхования. У 21 (1,9 %) пациента подтверждено наличие ЗНО почки, из них у 17 пациентов в I–II, у 3 пациентов – в III стадии, у 1 пациента новообразование почки выявлено в IV стадии (метастазы в легкие).

Анкетирование населения с использованием компьютерной программы «ОРРП», как первого этапа популяционного скрининга, позволило сузить диагностический поиск, сформировать группы риска и осуществить эффективную маршрутизацию пациентов с подозрением на ЗНО почки для углубленного обследования в соответствии с «дорожной картой». С 2015 г., согласно приказа Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об

утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», осуществляется скрининговое обследование жителей Приморского края, в том числе с использованием УЗИ почек у мужчин и женщин, начиная с 39 лет с интервалом 3 года. Согласно утвержденного государственного задания, в диспансерном обследовании приняли участие 56 учреждений здравоохранения и 120 тыс. жителей Приморского края. В результате обследования среди них выявлено только 6 (0,005 %) случаев ЗНО почки с запущенной стадией заболевания. Структурный половозрастной анализ лиц, принявших участие в диспансеризации показал, что в обследование были включены преимущественно (61,0 %) женщины до 50 лет, среди которых ЗНО почки встречается реже, чем у мужчин: по данным ракового регистра Приморского края соответственно – 12,0 (женщины) и 18,0 (мужчины) на 100 тыс. населения. В то время как в возрастной категории 60–64 года ЗНО почки встречается у мужчин с частотой 48,7, у женщин – 24,1 на 100 тыс. населения, в возрастной категории 65–69 лет – 99,8 и 63,9 на 100 тыс. населения соответственно. Пол и возраст обследуемых является основой для формирования групп риска на первом этапе диспансеризации. Учитывая демографическую направленность государственной программы диспансеризации, частоту заболеваемости ЗНО почки мужчин и женщин, приоритетному обследованию подлежат лица мужского и женского пола в соотношении – 60,0 % и 40,0 % определенных возрастных групп (таблица 63). Женщины подлежат обследованию в возрастном интервале 50–74 года, мужчины – 50–79 лет.

Использование на предскрининговом этапе, в определенных половозрастных группах населения, компьютерной программы «ОРРП» позволит сузить диагностический поиск до 14 437 человек и увеличить выявляемость ЗНО почки в группе обследованных с 0,005 % до 0,7 %; в группе риска – 1,9 %. Основой эффективности мероприятий по ранней диагностике ЗНО является организация обследования лиц с учетом

эпидемиологической обстановки территории, показателей заболеваемости и смертности населения от новообразований [72].

Таблица 63 – Половозрастные группы риска, подлежащие обследованию с помощью программы «ОРРП»

Население Приморского края – 1 933 308 человек, из них: мужчины – 926 936 человек, женщины – 1 006 372 человек	
Приморский край без Владивостокского ГО	Владивостокский городской округ
Население районов и городов края – 1 301 921 человек, из них:	Население города Владивостока – 631 387 человек, из них:
мужчины – 626 224 женщины – 675 697	мужчины – 298 543 женщины – 332 844
Группа риска по возрасту – 384 479 человек, из них: мужчины 50–79 лет – 170 959 женщины 50–74 лет – 213 520	Группа риска по возрасту – 185 784 человек, из них: мужчины 50–79 лет – 80 606 женщины 50–74 лет – 105 178
Группа риска по результатам анкетирования (опроса) населения по программе «ОРРП»: 9 895 человек	Группа риска по результатам анкетирования (опроса) населения по программе «ОРРП»: 4 842 человек
Группа риска развития ЗНО почки, сформированная по половозрастному признаку с учетом результатов анкетирования (опроса) по программе «ОРРП»: 14 737 человек мужчин и женщин	

Учитывая неоднородную плотность населения Приморского края, приоритетные скрининговые мероприятия по выявлению ЗНО почки должны охватывать наиболее крупные населенные пункты, в первую очередь – городской округ Владивосток, где заболеваемость раком почки – 15,5 на 100 тыс. населения, 9 городских округов и 6 муниципальных районов (таблица 64).

Таблица 64 – Заболеваемость раком почки по территориям Приморского края за 2011–2015 гг., СП на 100 тыс. населения (косвенный метод)

№	Населенные пункты Приморского края	Население, человек	Заболеваемость на 100 тыс. населения
Городские муниципальные образования (округа)			
1	Арсеньев	53 543	16,2 (12,2–21,1)
2	Артем	113 451	13,6 (10,7–16,9)
3	Б.Камень	39 739	15,5(14,6- 16,7)
4	Владивосток	631 387	15,5 (14,1–17,0)
5	Дальнегорск	43 961	17,6 (13,1–23,2)
6	Дальнереченск	29 415	14,2 (9,6–20,1)
7	Лесозаводск	44 221	13,8 (9,5–19,2)
8	Находка	156 649	19,0 (16,2–22,2)
9	Партизанск	45 564	12,2 (8,5–16,9)
10	Спасск Дальний	42 020	14,4 (10,0-20,0)
11	Уссурийск	194 250	13,0 (10,5–15,7)
12	Фокино	31 551	10,8 (5,9–18,2)
Сельские муниципальные образования (районы)			
13	Анучинский	13 362	18,2 (9,9–35,0)
14	Кавалеровский	24 657	16,9 (11,2–24,7)
15	Кировский	19 611	17,0 (10,4–26,1)
16	Красноармейский	17 254	10,0 (4,6–18,9)
17	Лазовский	13 167	13,3 (6,4–24,5)
18	Михайловский	31 428	10,5 (6,2–16,5)
19	Надеждинский	38 209	18,0 (12,8–24,8)
20	Октябрьский	28 238	12,9 (7,8–20,1)
21	Ольгинский	9 954	10,1 (3,3–23,6)
22	Партизанский	29 427	10,9 (6,1–17,9)
23	Пограничный	22 733	9,5 (4,1–18,7)
24	Пожарский	29 284	13,6 (8,5–20,6)
25	Спасский	28 446	8,6 (4,4–15,0)
26	Тернейский	11 633	7,7 (2,1–19,7)
27	Ханкайский	22 992	8,9 (4,3–16,4)
28	Хасанский	32 541	14,4 (9,0–21,8)
29	Хорольский	28 261	22,3 (15,9–30,5)
30	Черниговский	34 081	15,0 (9,9–21,9)
31	Чугуевский	23 120	14,2 (8,3–22,7)
32	Шкотовский	24 281	8,6 (4,3–15,5)
33	Яковлевский	14 834	10,2 (4,1–20,9)
34	Дальнереченский	10 292	11,2(5,6 – 23,6)

Оптимизация методологии ранней диагностики рака почки позволила шире внедрить органосохраняющее оперативное лечение, стоимость которого значительно ниже, по сравнению со стоимостью лечения больного метастатическим раком почки.

Сведения о пациентах с мПКР, подлежащих противоопухолевому лекарственному лечению, внесены в разработанный нами оригинальный электронный регистр, состоящий из 7 модульных блоков (таблица 65).

Таблица 65 – Блок-схема ведения электронного регистра пациентов раком почки, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

МОДУЛЬ 1 – идентификация пациента								
Ф.И.О. пациента	Пол	Дата рождения	Возраст (лет)	Дата заболевания	Стадия		Метастазы	
					TNM	I–IV	локализация	количество
МОДУЛЬ 2 – дополнительные данные по идентификации пациента								
Операция, дата	Морфологическая структура опухоли	Дифференцировка опухоли, G	Дата прогрессии	Прогноз заболевания	Метастазы			
					локализация	количество		
МОДУЛЬ 3 – терапия интерферонами								
Интерфероны (ИНФ), дата	Доза ИНФ (ЕД)	Осложнения	Результат: стабилизация, регрессия, прогрессия	Дата отмены ИНФ	Длительность без прогрессии, недель			
МОДУЛЬ 4 – таргетная терапия 1 линии								
Таргетная терапия (ТТ), 1 линия, дата начала	Наименование, доза, мг	Осложнения	Результат: стабилизация, регрессия, прогрессия	Дата отмены ТТ	Длительность без прогрессии, недель			
МОДУЛЬ 5–6 – таргетная терапия 2 и более линии								
Таргетная терапия (ТТ), 2 линия, дата начала	Наименование, доза, мг	Осложнения	Результат: стабилизация, регрессия, прогрессия	Дата отмены ТТ	Длительность без прогрессии, недель			
МОДУЛЬ 7 – конечная дата наблюдения								
Конечная дата наблюдения		Длительность беспрогрессии, недель		Общая выживаемость, недель		Исход, дата		

Примечание: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620551 «База данных злокачественных новообразований почки населения Приморского края с учетом таргетной терапии»

Учитывая высокую стоимость лекарственной терапии с применением таргетных препаратов, пациентам с метастатическим раком почки планирование противоопухолевого лекарственного лечения осуществлялось врачебной комиссией (консилиумом). В регистр внесены сведения и прослежена судьба 446 пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Проведены анализ клинических данных и обсуждение плана лечения всех включенных в регистр пациентов, из которых 88 (19,7 %) больных получили лечение необходимыми лекарственными препаратами на основании решения врачебной комиссии (консилиума).

Средняя стоимость шести месяцев лечения одного пациента метастатическим почечно-клеточным раком препаратами таргетного действия составила 1 005 799,8 руб.

С целью поиска научных решений по снижению уровня смертности от рака почки, проведен анализ причин роста онкологической заболеваемости и смертности населения Приморского края, факторов риска с использованием программы «ОРРП», амбулаторных медицинских карт пациентов, результатов ведомственных экспертиз медицинских организаций, противораковых комиссий, коллегий, аппаратных совещаний, мониторинга показателей государственной программы. На рост показателей общей онкологической заболеваемости и заболеваемости раком почки, оказали преимущественное влияние две основных группы факторов. Первая группа факторов обусловлена курением, чрезмерным употреблением алкоголя, избыточным весом тела, несбалансированным питанием, влиянием канцерогенов природной среды и производства.

Вторая группа факторов обусловлена проблемами медико-социального характера: низкая материально-техническая база медицинских организаций первичного звена, недостаточная профессиональная подготовка медицинских

работников по вопросам профилактики, своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний, в том числе рака почки, низкая укомплектованность медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь и первичную специализированную медицинскую помощь, врачами-онкологами, урологами.

На основании полученных результатов и анализа разработана «Программа мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи населению Приморского края» на период 2017–2020 гг., которая включена в государственную Программу «Онкология» развития здравоохранения Приморского края – «Развитие здравоохранения Приморского края» (от 01.10.2018–31.12.2024 гг.), «Программа» содержит основные модули, направленные на снижение влияния факторов на показатели смертности населения, в том числе от ЗНО почки, положенные в основу противораковой борьбы (таблица 66).

Таблица 66 – Структурные компоненты программы мероприятий, направленных на профилактику, раннее выявление, лечение злокачественных новообразований и снижение смертности от рака почки в Приморском крае

МОДУЛЬ I	Совершенствование мероприятий по организации онкологической службы края по профилактике, ранней диагностике и лечению онкологических заболеваний
МОДУЛЬ II	Подготовка медицинских кадров по вопросам профилактики, ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний
МОДУЛЬ III	Развитие и совершенствование материально-технической базы медицинских организаций, осуществляющих оказание медицинской помощи первого, второго и третьего уровней
МОДУЛЬ IV	Внедрение высокотехнологических методов обследования, лечения и реабилитации онкологических больных в учреждениях третьего уровня и федеральных центрах специализированной медицинской помощи

Основная цель «Программы»: комплексное изучение социально-гигиенической, экологической и онкоэпидемиологической ситуации в Приморском крае, динамический мониторинг состояния здоровья населения, совершенствование системы раннего выявления (скрининг) и своевременной диагностики новообразований, в том числе рака почки, внедрение новых методов лечения ЗНО почки.

Для реализации поставленной цели сформулированы соответствующие разделы и задачи, которые предусматривают выявление территорий повышенного риска развития онкологических заболеваний, в том числе почек, с наиболее высокими показателями смертности от данной патологии, картографирование территорий Приморского края в зависимости от уровня онкологической заболеваемости. Реализация программы позволит выполнить поставленные задачи и достичь запланированных индикаторных показателей (приложение Е).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о неблагоприятной эпидемиологической ситуации в Приморском крае при ЗНО почки, для которой характерны прирост заболеваемости и высокая смертность, низкий уровень активного выявления, высокие показатели одногодичной летальности и запущенности. Для улучшения онкологической помощи пациентам с раком почки необходимо проведение следующих мероприятий:

1. Совершенствовать 3-уровневую систему оказания медицинской помощи в ЛПУ края.
2. Использовать шире разработанные информационные материалы: «Оценка риска развития рака почки – «ОРРП» и пособие для пациентов «Профилактика и ранняя диагностика рака почки» в медицинских организациях первого и второго уровней.
3. Открыть первичные онкологические кабинеты в 9 муниципальных образованиях и 7 городских округах.

4. Осуществить реструктуризацию коечного фонда с организацией онкоурологического отделения на 45 коек для хирургического лечения больных раком почки.

5. Увеличить количества коек дневного пребывания в первичных онкологических отделениях (65 коек с двухсменной работой) для проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

6. Внедрять персонализированный подход в лечении рака почки, использовать разработанный алгоритм для выбора объема операции при хирургическом лечении рака почки.

7. Продолжить наполнение электронного регистра пациентов раком почки для мониторинга пациентов и контроля за эффективностью лечения, что способствует планированию, рациональному использованию средств и увеличению доступности таргетной терапии.

8. Включить разработанную «Программу мероприятий, направленных на профилактику, раннюю диагностику и совершенствование онкологической помощи при раке почки» в Приморском крае на период 2017–2020 гг. и в региональный проект Приморского края «Борьба с онкологическими заболеваниями» 2018 – 2024 гг.

Решение этих важнейших задач предполагает эффективную координацию усилий 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 снижение смертности, профилактику, раннее выявление, скрининг и радикальное хирургическое лечение онкоурологической патологии, в частности ЗНО почки, способно значительно увеличить численность пациентов с ранними стадиями заболевания и уменьшить расходы на дорогостоящее лекарственное лечение запущенных стадий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак почки представляет собой серьезную медико-социальную проблему, характеризуется высоким темпом прироста заболеваемости, сохраняющейся высокой смертностью и территориальной вариабельностью [72; 281; 282]. Несмотря на то, что показатели роста заболеваемости и темпы прироста связаны с улучшением диагностики, частота запущенных форм злокачественных новообразований почки продолжает увеличиваться, влияя на рост смертности от РП и указывает на существование истинного прироста заболеваемости.

Впервые за длительный промежуток времени (2001–2015 гг.) дана климатогеографическая и медико-демографическая характеристика региона СДВ, где проживает более 25,5 млн. населения и взято на учет за указанный период 52 059 случаев РП. Средняя ожидаемая продолжительность жизни населения в СДВ ниже (69,0 лет), чем РФ (71,4 лет), по Приморскому краю – 69,2, СФО – 69,3, ДВО – 68,7 лет.

Представлена пространственная и временная характеристика заболеваемости раком почки в целом по региону и 20 административным территориям, показавшая высокий прирост заболеваемости у мужчин в 1,4 раза, у женщин в 1,5 раза. 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 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 %, у женщин – с $5,8 \pm 0,2$ до $8,6 \pm 0,2$ ‰ при приросте 47,4 за счет риска заболеть. У мужчин РП встречается в 1,8 раз чаще, чем у женщин. Средний возраст больных мужчин составил $60,2 \pm 0,2$ года, женщин – $62,5 \pm 0,3$ года, что моложе, чем по РФ, на 0,7 и 1,1 года соответственно. 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. Полученные оценки вполне соответствуют средним

показателям по РФ, которые в 2015 г. составили $13,3 \pm 0,1$ ‰ у мужчин и $7,3 \pm 0,1$ ‰ – у женщин [72]. В мире заболеваемость РП ниже, на оба пола составила $4,4$ ‰ (мужчины – $6,0$, женщины – $3,1$), характеризуется вариабельностью, выше в экономически развитых странах – на оба пола составляет $9,4$ ‰, а в развивающихся – $1,5$ ‰ [281].

Изучение заболеваемости РП среди населения всех административных территорий СДВ 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). Компонентный анализ выявил, что на всех территориях основной компонентой прироста ИП у женщин является риск заболеть РП (KR: от $10,6$ до $129,5$ %). Второй значимой компонентой явилось изменения возрастного состава и численности населения (KV: от $3,0$ до $37,6$). В группу повышенного риска 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 ($5,7 \pm 0,8$ ‰) ($p < 0,05$). 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. При условии сохранения выявленных тенденций к 2020 г. прогнозируется рост заболеваемости РП населения Сибири и Дальнего Востока в $1,3$ раза среди мужчин и в $1,1$ – среди женщин и составить $17,5$ и $10,4$ ‰ соответственно.

На модели Приморского края проведен углубленный анализ заболеваемости, смертности и изучение факторов риска рака почки. В возрастной структуре населения отмечается постарение: в ПК доля лиц старше трудоспособного возраста увеличилась на $54,7$ % с $17,9$ (2001 г.) до $27,7$ % (2015 г.) за счет снижения доли лиц моложе трудоспособного и трудоспособного возраста; по РФ также отмечено увеличение лиц старше трудоспособного возраста на $29,8$ % [70].

Сравнительный анализ заболеваемости РП у городского и сельского населения Приморского края, показал, что заболеваемость РП городского населения в среднем в 1,2 раза выше, чем сельского, при этом темп прироста заболеваемости сельского населения в 1,6 раза выше, чем городского. Одной из причин такого высокого темпа прироста заболеваемости у сельского населения может являться увеличение доступности качественной диагностики для жителей села в Приморском крае. Согласно нашему 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 ($16,8 \pm 0,6$ ‰).

Географическая зависимость заболеваемости в Приморском крае показала противоположную мировым показателям тенденцию. В мире установлена повышенная заболеваемость и смертность в северных широтах и снижение заболеваемости и смертности к экватору [281]. В Приморском крае наоборот, к территориям пониженного риска относятся северные районы края ($9,8 \pm 1,2$ ‰), повышенного – южные ($13,3 \pm 0,8$ ‰) ($p \leq 0,05$). Заболеваемость в южных районах почти в 1,4 раза выше, чем в северных районах. Одной из возможных причин этого может быть низкая плотность населения в северных муниципальных регионах и сравнительно низкая концентрация промышленных предприятий; к югу располагаются районы, характеризующиеся индустриальной направленностью.

Повозрастные показатели заболеваемости РП мужского и женского населения в Приморском крае, как и в регионе СДВ, имеют пик заболеваемости в возрастной группе 65–69 лет, как и во всем мире, по данным статистики МАИР [281; 282]. Согласно компонентному анализу было показано, что главной причиной роста показателей заболеваемости РП как в регионе СДВ, так и 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. Относительный риск заболеть раком почки на оба пола, мужчин и женщин между первой и

третьей 5-летками 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. В Приморском крае по сравнению с регионом СДВ прогнозируется снижение стандартизованных показателей заболеваемости РП, темпа прироста у женщин и Приморский край может занять срединное положение по сравнению с другими территориями СДВ.

Выявлены территориальные, половые и временные особенности распространения рака почки в зависимости от экологических и биоклиматических зон Приморского края. Установлена значимая связь уровня заболеваемости рака почки с зонами экологического напряжения и биоклиматическими зонами. Отмечена высокая заболеваемость раком почки в зоне критической экологической ситуации среди мужчин (18,6 ‰), высокая заболеваемость РП в этой зоне отмечена в городах Владивосток (19,9 ‰) и Находка (19,6 ‰; $p < 0,05$), где расположены промышленные (нефтеразлив, порты, открытые угольные терминалы) производства, предприятия судостроения, судоремонта, высокая концентрация автотранспорта. Среди мужского населения значимые различия показателей заболеваемости РП получены при сравнении критической (I), напряженной (II) и удовлетворительной (III) экологическими зонами ($p < 0,05$). У женщин значимые различия заболеваемости имеются только между критической (I) и напряженной (II) зонами экологической ситуации ($p < 0,05$).

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 зонах относительно благоприятной и благоприятной экологической ситуации (13,7 ‰) и континентальной биоклиматической зоне (11,6 ‰). 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).

Информационно-энтропийный анализ позволил определить основные природно-техногенные факторы загрязнения внешней среды (70,8 %) и социальные факторы (29,2 %), влияющие на распространение рака почки в Приморском крае и свидетельствующие, что рак почки является одной из наиболее экологически обусловленных патологий в крае. В природно-техногенном блоке наибольшее воздействие на заболеваемость раком почки оказывает качество питьевой воды (22,8 %), общее загрязнение среды (13,6 %), химический состав подземных вод и косвенно связанное с ним санитарное состояние почв (12,2 %), в социальном блоке – демографическая структура населения (10,9 %) и характер питания (10,0 %). Выявленные особенности заболеваемости указывают на связь развития рака почки с муссонным климатом и экологической ситуации края, последняя зависит преимущественно с расположением основных промышленных предприятий в южных прибрежных зонах Приморского края.

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, умершие на оба пола в мире составляют 1,8 %, мужчины – 2,1, женщины – 1,5 % и занимают 14-е место [70; 279]. Стандартизованный показатель смертности от РП мужского населения в среднем за исследуемый период составил $6,5 \pm 0,1$ ‰, женского – $2,6 \pm 0,1$ ‰. 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. Смертность в ПК в 1,2 раза выше, чем в РФ и в 2,6 раза – чем в мире [70; 279]. Тенденция роста показателей смертности в крае во всех исследуемых

группах как погодично, так и по пятилетним периодам также развивалась по нарастающей, однако рост смертности статистически незначим во всех исследуемых группах ($p>0,05$), что свидетельствует о стабилизации процесса на данный момент наблюдения. При сохранении существующих тенденций смертность от РП у мужчин в Приморском крае может возрасти на 7,5 % ($r^2=0,4$), у женщин – снизится на -6,8 % ($r^2=0,02$) и составит $7,2\pm 0,7$ и $2,7\pm 1,4$ $^0/_{0000}$ соответственно. Показатели прироста смертности от РП у мужчин и убыли у женщин статистически незначимые ($p>0,05$), следовательно – стабилизация процесса. Данные литературы свидетельствуют о снижении смертности от рака почки в мире, РФ и по прогнозу тенденцию снижения в Приморском крае [70; 72; 73; 279].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что смертность больных РП в Приморском крае на фоне роста заболеваемости имеет тенденцию к снижению. Смещение приоритетов здравоохранения на формирование групп повышенного риска и раннюю диагностику, как один из факторов улучшения результатов лечения и выживаемости, оказали положительное влияние на снижение смертности от РП населения края.

На следующем этапе нашего исследования было проанализировано влияние на заболеваемость РП факторов риска. В результате исследования установлены основополагающие факторы риска развития рака почки среди населения Приморского края, к которым отнесены *модифицированные*: профессиональная вредность: подземный труд, работа с физической нагрузкой, контакт с нефтепродуктами, свинцом более 5 лет, контакт с асбестом, сопутствующие заболевания: метаболический синдром, наличие хронического пиелонефрита, травм и кист почки, вредные привычки: употребление алкоголя, курение более 10 лет, особенности питания: редкое употребление рыбных продуктов овощей и фруктов, миграция, низкий социально-экономический статус населения; *немодифицированные*: мужской пол, отягощенная онкологическая наследственность, возраст старше 50 лет.

При сравнении полученных данных с известными мировыми факторами риска развития РП наши исследования показали ряд региональных особенностей, в частности выявлены региональные факторы: профессиональные вредности: контакт с нефтепродуктами, свинцом, асбестом, подземный труд; особенности питания; метаболический синдром; проживание в зонах прибрежной и критической экологической ситуации, а также в южных районах края.

Проведенные исследования позволили разработать прогностическую модель, которая учитывала региональные особенности и легла в основу компьютерной программы «ОРРП» (оценка риска рака почки). Подобные модели проходят клиническую апробацию в мире, в частности, в 2018 г. ученые из Кембриджского университета создали компьютерную программу, которую назвали BOADICEA. Эта программа на основе 300 факторов риска, позволяет идентифицировать женщин с высоким риском развития рака молочной железы и яичников. Разработка и внедрение подобных программ является признанным путем для повышения активной выявляемости заболевания на ранней стадии [338].

В нашем исследовании, перед внедрением компьютерной программы «ОРРП» была проведена ее *клиническая апробация*. Из 179 мужчин и женщин, прошедших профилактический осмотр, подтвердила высокую чувствительность – 91,9 %, специфичность – 78,9 %, и диагностическую точность – 85,4 %. Компьютерная программа «ОРРП» для оценки индивидуального риска развития рака почки и формирования группы повышенного риска может быть применена на первом этапе популяционного скрининга. Проспективная валидация компьютерной программы «ОРРП» на территории Приморского края с участием 2 982 тестируемых показала, 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 %.

Для разработки новых организационных форм персонализированного лечения рака почки, проведено многоэтапное исследование, включающее стадирование, шкалирование риска осложнений, прогноза сложности вмешательства 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 (ИК) Чарлсона, оценивался как низкий – до 4 баллов с 10-ти 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 и выживаемости.

В Приморском крае за исследуемый период 2001-2015 гг. оперировано 2 414 (64,1 %) больных РП из числа впервые выявленных, из которых у 2001 (82,9 %) выполнена нефрэктомия, у 413 (17,1 %) пациентов – органосохраняющие операции. Большое количество пациентов с локализованными стадиями РП подверглись необоснованным нефрэктомиям и около 30,0 % не получили хирургическое лечение. Проведенный сравнительный анализ результатов хирургического лечения 251 больного локализованным (T1-2N0M0) раком почки в 2 сопоставимых клинических подгруппах, которым выполнены органосохраняющие операции (ОСО – резекции почки) и нефрэктомии показал тенденцию к увеличению общей пятилетней выживаемости в подгруппе ОСО по сравнению с подгруппой «нефрэктомий» (89,1 и 72,0 % соответственно), $p > 0,05$. Общая годовичная выживаемость для всей группы составила 97,8 %, трехгодичная – 89,9 % и пятилетняя – 84,3 %. При высоком ИК Чарлсона больному выполнялась нефрэктомия, при низком – резекция почки, для абсолютных показаний к ОСО при высоком нефрометрическом индексе резекция рассматривалась при низком ИК.

Критерии риска осложнений, прогноза летальности с использованием шкалирования (нефрометрический индекс R.E.N.A.L., индекс коморбидности Чарлсона) показали, что они были значимо выше в подгруппе нефрэктомий ($10,6 \pm 1,3$ и $7,1 \pm 1,6$ баллов), чем в подгруппе резекций почки ($5,1 \pm 1,2$ и $2,8 \pm 0,9$ соответственно). Послеоперационные осложнения по классификации Clavien – Dindo зарегистрированы в 7,6 % (19 пациентов) случаях, встречались чаще (10,4 %) в подгруппе резекций почки, но составляли I–IIIa степени тяжести. В подгруппе нефрэктомий осложнения регистрировались реже (4,7 %) случаев, но в 1,4 % были более тяжелые (IV–V степени тяжести). Медиана наблюдения за пациентами составила 50,0 месяцев. В срок до 1,5 года после резекции выявлено 2 рецидива (1,6 %) рака почки с последующей нефрэктомией и безрецидивным течением. Сравнительный анализ качества жизни 35 больных в периоперационном периоде показал, что проведение ОСО сохраняет общий статус здоровья с лучшими показателями физической и эмоциональной функции. На основании научного анализа полученных результатов, определения критериев технических и организационных подходов к персонализированному лечению, разработан алгоритм определения тактики и объема операции, который послужил объективным инструментом для оценки риска осложнений, прогноза сложности резекции почки и целесообразности органосохраняющего лечения. Разработанный алгоритм в комплексе с другими факторами, способствовал увеличению хирургического лечения рака почки до 68,0 %, доли резекций почки по краю в динамике с 15,3 до 36,8 % с сопоставимыми показателями выживаемости и высоким качеством жизни.

С целью разработки организационных подходов персонализированного лекарственного лечения, контроля качества и эффективности таргетной терапии, планирования линий терапии, экономической целесообразности и повышения доступности сформирован территориальный оригинальный электронный регистр пациентов с метастатическим раком почки,

содержащий сведения о 446 пациентах, из которых 88 включены в открытое наблюдательное пострегистрационное клиническое исследование в процессе таргетной терапии. 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 $55,5 \pm 9,6$ 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. Препаратами выбора для таргетной терапии были ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) – сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, моноклональное антитело к VEGF бевацизумаб и ингибиторы сигнального пути mTOR эверолимус. 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 %).

Организация электронного регистра больных с метастатическим раком почки улучшила учет, контроль за прогрессией заболевания и токсичностью,

мониторинг пациентов и оценка результатов персонализированного подхода позволили достичь 20 месяцев БПВ при одной и нескольких линиях терапии и увеличить общую выживаемости с 30 месяцев после одной линии таргетной терапии до 42 месяцев при нескольких линиях лечения ($p=0,001$). Использование эффективных схем является экономически эффективным, повышает выживаемость и увеличивает суммарные расходы на дополнительный год жизни пациента не более чем на 10,0 %. Разработанные новые организационные подходы персонализированного лечения позволили увеличить доступность таргетной терапии с 5,1 до 19,7 %.

О качестве состояния медицинской помощи позволяет судить удельный вес рака почки с морфологически подтвержденным диагнозом в среднем 65,0 %, что значительно ниже, чем в России (77,9 %). Доля случаев рака почки, выявленных в I–II стадиях, составила 57,1 % (в РФ – 56,8 %). 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 1,2 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 2,1 раза – активная выявляемость и выше в 1,2 раза – запущенность (IV стадия); в 1,4 раза – летальность наблюдаемого контингента.

Для повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике рака почки в Приморском крае внедрены компьютерная программа оценки риска рака почки «ОРРП» и алгоритм маршрутизации пациентов с подозрением на рак почки для углубленного обследования и лечения, которые позволили увеличить долю активного выявления рака почки с 0,005 до 0,7 % случаев, в группе риска – до 1,9 %. Внедрение программы «ОРРП» улучшило показатели онкологической помощи, в 2015–2017 гг. активная выявляемость стала выше (3,2 раза), чем в РФ (1,7 раза) и показатели достигли ее уровня (20,2 и 20,8 %), остальные показатели улучшились и стали сопоставимы с данными по РФ.

Для оптимизации онкологической службы усовершенствована применительно к территории *трехуровневая* организация медицинской помощи населению края и разработан **алгоритм** маршрутизации пациентов с подозрением и впервые выявленным злокачественным новообразованием почки. С целью оптимизации ресурсов здравоохранения края проведена **реструктуризация имеющегося коечного фонда** в соответствии с потребностью населения в медицинской помощи, согласно методическим рекомендациям и внедрение стационарзамещающих технологий [108]. Коечная мощность недостаточная, согласно методическим рекомендациям имеется потребность в открытии онкоурологического отделения на 45 коек и 65 коек дневного стационара.

Таким образом, 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 нагрузкой 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 реструктуризацию 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 постарением. 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 метастатическим раком почки, позволило увеличить показатели общей выживаемости с 30 до 42,0 месяцев ($p<0,05$) и доступность таргетной терапии до 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 позволяет 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 «ОРРП» (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 улучшает планирование, контроль над качеством лечения, увеличивает доступность таргетной терапии и ведет 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аденома и рак почки: сложности диагностики на дооперационном этапе [Текст] / Н. А. Хурсевич и др. // Современные технологии в онкологии: материалы 6 Всероссийского съезда онкологов: под ред. В. И. Чиссова. – Ростов н/Д, 2005. – Т. 1. – С. 149–150.
2. Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки [Текст] / Б. Я. Алексеев и др. // Онкоурология. – 2014. – №3. – С.83–90.
3. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации: методические рекомендации для организаторов здравоохранения, врачей первичного звена, врачей-специалистов / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, А. С. Мамонтов, Т.В. Данилова; Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена. – М., 2009. – 38 с.
4. Алексеев, Б. Я. Атлас операций при злокачественных опухолях органов мочеполовой системы [Текст] / Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн, И. Г. Русаков; под ред. А. Х. Трахтенберга, В. И. Чиссова, А. Д. Каприна. – М.: Практическая медицина, 2015. – 120 с.
5. Алексеев, Б. Я. Возможности индивидуального подхода в выборе 2-й линии таргетной терапии при метастатическом почечно-клеточном раке / Б. Я. Алексеев, И. М. Шевчук, А. Д. Каприн // Онкоурология. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 68–78. – DOI:10.17650/1726-9776-2018-14-2-68-78
6. Алексеев, Б. Я. Новые возможности таргетной терапии метастатического рака почки [Текст] / Б. Я. Алексеев, А. С. Калпинский // Онкоурология. – 2009. – № 3. – С. 8–12.
7. Алексеев, Б. Я. Применение сунитиниба в реальной клинической практике у больных метастатическим раком почки / Б. Я. Алексеев, К. М. Нюшко, А. С. Калпинский // Онкоурология. – 2016. – № 1. – С. 14–21.

8. Алексеев, Б. Я. Таргетная терапия у больных метастатическим раком почки / Б. Я. Алексеев, К.М. Ньюшко, А.С. Калпинский // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 48–55.
9. Алисов, Б.П. Географические типы климатов / Б.П. Алисов // Метеорология и гидрология. – 1936. – № 6.
10. Аляев, Ю. Г. Опухоль почки в сочетании с поражением противоположной неонкологическим заболеванием [Текст] / Ю.Г. Аляев, З.Г. Григорян, А.А. Левко // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С. 8–15.
11. Аляев, Ю. Г. Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки. / Ю. Г. Аляев, Е. С. Сирота, Л. М. Рапопорт и др. // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 36–46.
12. Анализ непосредственных результатов органосохраняющего лечения у больных раком почки: сравнение лапароскопической резекции почки с резекцией почки открытым способом [Текст] / Б. Я. Алексеев и др. // Материалы VII конгресса РООУ. – М., 2012. – С. 132–133.
13. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002–2009 годах по данным официальной статистики [Текст] / О. И. Аполихин и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 1. – С. 4–10.
14. Антонов А. А. Эндовидеохирургические операции на почках и верхних отделах мочеточников: руководство для врачей [Текст] / А. В. Антонов, С. Х. Аль-Шукри // под ред. проф. С. Х. Аль-Шухри. – М.: Издательский дом «УроМедиа», 2013. – 210 с.
15. Артамонова, А. Г. Рак почек [Электронный ресурс] / А. Г. Артамонова. – 2009. – Режим доступа: [www.url:http://ill.ru/news.art.shtml](http://ill.ru/news.art.shtml) – Источник: <http://www.mayoclinic.com>.
16. Атдуев, В. А. Хирургия опухолей паренхимы почки [Текст] / В. А. Атдуев, В. А. Овчинников. – М.: Медицинская книга, 2004. – 191 с.

17. Атлас TNM. Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей [Текст] / К. Виттекинд и др.; под ред. Ш.Х. Ганцева. – 5-издание. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 408 с.

18. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей [Текст]: приложение к 7-му изданию "Руководства по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей" и "Справочника" AJCC / пер. с англ.; под ред. А. Д. Каприна и А. Х. Трахтенберга. – Москва: Практическая медицина, 2014. – 649 с.

19. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации [Текст] / Белова, А. Н., Щепетова О. Н. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.

20. Беляева, Л. А. Уровень и качество жизни. Проблемы измерения и интерпретации [Текст] / Л. А. Беляева // Социологические исследования. – 2009. – № 1. – С. 33–42.

21. Белялов, Ф.И. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням / Ф.И. Белялов и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 345 с.

22. Бернштейн, Л. М. Гормональный канцерогенез [Текст] / Л. М. Бернштейн. – СПб., 2000. – 272 с.

23. Болотин, Е. И. Современные особенности состояния здоровья населения Российского Дальнего Востока [Текст] / Е. И. Болотин, В. А. Лубова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2011. – № 6. – С. 14–17.

24. Варламов, С. А. Ядерный антиген Ki-67 как фактор прогноза при почечно-клеточном раке [Текст] / С. А. Варламов, В. С. Дорошенко, А. Ф. Лазарев // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С. 22–25.

25. Веремчук Л. В. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае / Л.В. Веремчук, П.Ф. Кику,

М.В. Жерновой, С.В. Юдин // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 19–25.

26. Веремчук, Л. В. Системная оценка среды обитания человека и распространения эколого-зависимых заболеваний: на примере бронхолегочной патологии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Л. В. Веремчук; Дальневост. гос. ун-т. – Владивосток, 2006. – 37 с.

27. Виртуальное планирование органосохраняющих операций при опухоли почки [Текст] / П. В. Глыбочко и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 256–260.

28. Влияние объема хирургического вмешательства на функциональные результаты и кардиоспецифическую выживаемость у больных клинически локализованным раком почки [Текст] / М. И. Волкова и др. // Онкоурология. – 2014. – № 3. – С. 22–30.

29. Влияние факторов внешней среды на онкологическую заболеваемость населения Северо-Казахстанской и Восточно-Казахстанской областей / Бабошкина С. В., Горбачев И. В., Ларикова Н. В., Лиходумова И. Н., Ляхова Н. П., Одинцова И. Н., Пузанов А. В., Фомин И. А., Чердынцева Н. В.; под ред. Е. Л. Чойнзонова, Н. П. Белецкой, Л. Ф. Писаревой. – Петропавловск: СКГУ им. М. Козыбаева, 2013. – 224 с.

30. Возианов, А. Ф. Опухоли почек: современная международная гистологическая классификация и молекулярная диагностика (часть I) [Электронный ресурс] / А. Ф. Возианов, А. М. Романенко, В. Н. Непомнящий // Мистецтво лікування. – 2004. – №7 (13). – Режим доступа: www.url:http://http://m-l.com.ua/?aid=304.

31. Возможность использования местной анестезии при чрескожной криоабляции почечно-клеточного рака под ультразвуковым контролем. / Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М. и др. // Онкоурология. – 2018. – Т.14, № 2. – С.27–32. – <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-27-32>

32. Волкова, М. И. Стратегия хирургического лечения больных локализованным и местно-распространенным раком почки [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / М. И. Волкова. – М., 2015. – 429 с.

33. Волченко, Н. Н. Цитологическая диагностика опухолей и опухолеподобных образований почек [Текст] / Н. Н. Волченко, В. Ю. Мельникова, И. Г. Русаков // Русский онкологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 20–23.

34. Воробьев, А. В. Морфологическая классификация опухолей почки. Доброкачественные новообразования (особенности диагностики и лечения) [Текст] / А. В. Воробьев // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 141–146.

35. Галанин, С. В. Рак почки [Электронный ресурс] / С.В. Галанин. – 2009. – Режим доступа: www.andros.ru.

36. Ганзен, Т.Н. Почечно-клеточный рак: морфогенез, клинικο-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. / Т. Н. Ганзен – М., 1993. – 23 с.

37. Генетические особенности несветлоклеточного рака почки / Д. С. Михайленко, Б. Я. Алексеев, Г. Д. Ефремов, А. Д. Каприн // Онкоурология. – 2016. – № 3. – С. 14–21.

38. Гичев, Ю. П. Биологические основы риска развития экологически обусловленной патологии населения России [Текст] / Ю. П. Гичев – М., 2004. – 143 с.

39. Гланц, С. Медико-биологическая статистика [Текст]: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

40. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. [State sector of pharmaceuticals. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (In Russ.)]. – Дата обращения: 15.08.2018

41. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

42. Гришин, М. А. Органосохраняющее оперативное лечение почечно-клеточного рака [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Гришин. – М., 2005. – 32 с.

43. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.

44. Гудков, А. В. Сосудисто–чашечно–лоханочные–конфликты [Текст] / А. В. Гудков, А. Г. Пугачев. – М.: ОАО Изд-во "Медицина", 2007. – 128 с.

45. Гусев, А. А. Рак почки. Факторы риска развития опухоли [Электронный ресурс]. / А. А. Гусев // Современная урология. – UroProfi.ru. – 2010. – Режим доступа: <http://www.uroprofi.ru/patients/rak-pochki> .

46. Давыдов, М. И. Онкология [Текст] / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 912 с.

47. Давыдов, М. И. Скрининг злокачественных опухолей [Текст] / М. И. Давыдов, Д.Г. Заридзе // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2014. – Т. 25, № 3–4 (94). – С. 5–16.

48. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. [Текст] / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель – М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. – 226 с.

49. Демографический ежегодник России. Статистический сборник [Текст] / М.: Росстат. – 2010. – 525 с.

50. Детцель, К. А. Злокачественные новообразования почки в Красноярском крае [Текст] / К. А. Детцель, Л. Ф. Писарева, И. Н. Одинцова // 60 лет онкологической службе Красноярского края: сб. статей науч.-практической конференции. – Красноярск, 2005. – С. 31–33.

51. Дисплазия [Электронный ресурс]. – Медицинский портал "EUROLAB" – 2010. – Режим доступа: <http://www.eurolab.ua/encyclopedia/>
52. Дьяков, И. Н. Клинико-экономический анализ 1-й и 2-й линий таргетной терапии распространенного почечноклеточного рака [Электронный ресурс] / И.Н. Дьяков, С.К. Зырянов // Онкоурология. – 2016. – №4. – С. 43. – <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-43-51>
53. Европейская ассоциация урологов. Клинические рекомендации ЕАУ, 2017 [Текст] / Европейская ассоциация урологов: пер с англ. – М., 2017. С. 478.
54. Есяян, А. М. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам [Текст] / А. М. Есяян, С. Х. Аль-Шукри, М. С. Мосоян // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 94–99.
55. Жуйкова, Л.Д. Активное выявление злокачественных новообразований в Томской области в 2004—2009 годах [Текст] / Л.Д. Жуйкова // Поволжский онкологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 49–50.
56. Журавлев, Ю.И. Современные проблемы измерения полиморбидности / Ю.И. Журавлев, В.Н. Тхорикова // Научные ведомости. Медицина. Фармация. – 2013. – № 11 (154). – Вып. 22. – С. 214-219.
57. Журкина, О.В. Ранняя диагностика и профилактика рака почки на основе клинико-эпидемиологического исследования [Текст]: дис. ...д-ра мед. наук / О.В. Журкина – М., 2010. – 313 с.
58. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012) [Текст] / Писарева Л. Ф. и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 5–10.
59. Заридзе, Д. Г. Канцерогенез [Текст] / Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина. – 2004. – 576 с.

60. Заридзе, Д.Г. Профилактика рака [Текст]: руководство для врачей / Д. Г. Заридзе. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 224 с.
61. Злокачественные новообразования в России в 2005 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М., 2006. – 252 с.
62. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2009. – 244 с.
63. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) [Текст]/ под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2010. – 255 с.
64. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2011. – 260 с.
65. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2012. – 260 с.
66. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (Заболеваемость и смертность) [Текст]/ под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
67. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (Заболеваемость и смертность) [Текст]/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2014. – 250 с.
68. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность) [Текст]/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2015. – 250 с.
69. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. А.Д. Каприна, В.В.

Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ, 2016. – 250 с.

70. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2017. – 250 с.

71. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. – 250 с.

72. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг. [Текст] / Г.В. Петрова [и др.]; под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 511 с.

73. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока [Текст] / Л.Ф. Писарева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 68–75.

74. Зуева, Л. П. Эпидемиология [Текст]: учебник / Л.П. Зуева, Р.Х. Яфаев. – СПб.: Фолиант, 2005. – 752 с.;

75. Зуков, Р. А. Оптимизация ранней диагностики и лечения больных почечно-клеточным раком. Определение факторов прогноза [Текст]: дис. ... д-ра. мед. наук. / Р. А. Зуков. – Томск, 2014. – 46 с.

76. Ильницкий, А.П. Профессионально обусловленная онкологическая заболеваемость в Российской Федерации: анализ проблемы на примере 5-летия (2003–2007 гг.) [Текст] / А.П. Ильницкий, С.А. Степанов, В.А. Пилишенко // Первичная профилактика рака. – 2008. – № 1–2 (7–8). – С. 17–21.

77. Имянитов, Е.Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты [Текст] / Е.Н. Имянитов, Н.П. Хансон. – М., 2007. – 211 с.

78. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей почки [Текст] / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2005. – Т.6. – № 3. – С. 137–140.

79. Информационный бюллетень Документационного центра ВОЗ. – Онкологические заболевания [Текст]. – Ноябрь, 2011. – 10 с.

80. Итоги Всероссийской переписи населения [Текст]: в 14 томах / Федеральная служба государственной статистики. – Том 1, 2, 4 (Кн.1), 10, 12, 13 – М.: ИЦЦ «Статистика России», 2004.

81. Качество жизни онкологических больных / под ред. акад. РАМН Е. Л. Чойнзонова, д-ра биол. наук Л. Н. Балацкой. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2011. – 152 с.

82. Кику, П.Ф. Экологическая зависимость распространения онкологических заболеваний в Приморском крае [Текст] / П.Ф. Кику, Л.В. Веремчук, М.В. Жерновой // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 49, № 1. – С.19–25.

83. Клёр, Х.У. Новый опухолевый маркер: метаболический онкомаркер Tu M2-РК / Х.У. Клёр, П. Хардт, Х.Е. Айгенбротт [Электронный ресурс] / Гессенский университет, Германия. – 2010. – Режим доступа: / www.cardiosite.ru/ <https://www.eurolab.md/library/novyjj-opukholevyjj-marker-metabolicheskijj-onkomarker-tu-m2-pk/>?)

84. Клименко, А.А. Длительное применение бевацизумаба с интерфероном-альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки [Электронный ресурс] / А.А. Клименко, С.А. Иванов, Н.Ю. Добровольская // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 2. – С. 37–42. –<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2014-2-37-42>

85. Клинические рекомендации. Урология [Текст] / под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – С. 227–242.

86. Ковылина М.В. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки [Текст]:

методические рекомендации № 55 / М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д. Ю. Пушкарь. – М.: ИД «АБВ-пресс», 2017. – 46 с.

87. Корнеев, С.М. Финансово-экономические потери в результате преждевременной смертности населения Хабаровского края от злокачественных новообразований [Текст] / С.М. Корнеев, Н.Э. Косых // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 51–53.

88. Костюк, И.П. Опухоли почек [Текст] / И.П. Костюк [Электронный ресурс]. – Copyright – 2006. – Режим доступа: <http://www.kostyuk.ru/>.

89. Кудрин, А.В. Микроэлементы в онкологии. Ч. 2. Микроэлементы и противоопухолевый иммунитет [Текст] / А.В. Кудрин, А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т 2, № 2. – С. 31–39.

90. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и gefитиниб в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого [Текст] / А.Ю. Куликов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – № 3. – С. 8–12.

91. Латкин, А.П. Дальний Восток: качество госуслуг и демографическая ситуация [Текст] / А.П. Латкин, // Российское предпринимательство. — 2012. – № 24 (222). – С. 229–236. – Режим доступа: <http://bgscience.ru/lib/7866/>

92. Латыпов, В.Р. Качество жизни больных локализованным раком предстательной железы в зависимости от вида терапии [Текст] / Н.А. Хурсевич, Е.М. Слонимская, В.Р. Латыпов // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 39 – 41.

93. Лига, М.Б. Методология и методика оценки качества жизни [Текст] / М. Б. Лига, И. А. Щеткина. – Чита, 2010. – 160 с.

94. Матвеев, В.Б. Индивидуальный подход в выборе таргетной терапии – основа успеха при лечении пациентов с метастатическим почечно-

клеточным раком / В.Б. Матвеев, В.И. Широкоград // Онкология, гематология и радиология. – 2011. – № 4. – С. 56–64.

95. Матвеев, Б.П. Опухоли почечной паренхимы [Текст] / Б.П. Матвеев // Клиническая онкоурология / ред. Б.П. Матвеев. – М.: АБВ–пресс, 2011. – С. 11 – 225.

96. Матвеев, В.Б. Безопасность и целесообразность использования трансперитонеального лапароскопического доступа для выполнения радикальной нефрэктомии при клинически локализованном раке почки [Текст] / В.Б. Матвеев и др. // Онкоурология. – 2013. – С. 14–21.

97. Матвеев, В.Б. Ниволумаб – новый стандарт в лечении метастатического рака почки / В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2017. – № 3. – С. 18–26.

98. Матвеев, В.Б. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки [Текст] / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Онкоурология. – 2013. – № 1. – С. 28–33.

99. Матвеев, В.Б. Рак почки [Текст] / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера». – М., 2005. – С. 255–262.

100. Матвеев, В.Б. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению рака почки [Текст] / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Онкоурология. – 2008. – № 1. – С. 21–24.

101. Матвеев, В.Б. Хирургическое лечение осложненного венозной инвазией и метастатического рака почки [Текст]: автореф. дис. ...д-ра мед. наук / В.Б. Матвеев. – М., 2002. – 47 с.

102. Матвеев, В.Б. Эпидемиология рака почки. Факторы риска [Электронный ресурс] / В.Б. Матвеев, Ю.Г. Аляев // Вместе против рака. – 2009. – Режим доступа: <http://netoncology.ru>.

103. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных [Текст]: Вып. 2, Ч.1 / В.М. Мерабишвили / под ред. Ю.А. Щербука. – СПб., 2011. – 332 с.

104. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге [Текст] / В.М. Мерабишвили. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. – 424 с.

105. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) [Текст]: руководство для врачей. Часть II / В.М. Мерабишвили. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 248 с.

106. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) [Текст]: руководство для врачей / В.М. Мерабишвили. – Изд. 2-е, доп. Часть I. – СПб, 2015. – 223 с.

107. Мерков, А.Б. Об анализе выживаемости [Электронный ресурс] / А.Б. Мерков. – 2006. – Режим доступа: <http://www.recognition.mscme.ru/pub/RecognitionLab.html/survival.html>.

108. Мерков, А.М. Статистическое изучение злокачественных новообразований [Текст] / А.М. Мерков, А.В. Чаклин. – М.: Медгиз, 1962. – 219 с.

109. Методические рекомендации для Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». «Практическое применение оценочных шкал в медицинской реабилитации». Фаза 1. Союз реабилитологов России [Электронный ресурс] / под ред. Г. В. Ивановой. – 2015–2016. – Режим доступа: <https://vrachirf.ru/storage/db/6d/b8/10/6e/89/38/92/49b0-0eaacd-8fd4e7.pdf>

110. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (от 18 декабря 2015 года № 06/11/20). – 56 с. – Режим доступа: <http://www.tfoms.nnov.ru/documents/tarif/2016/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D>

[0%D0%B4%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B5%20%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8%20%D0%BF%D0%BE%20%D1%81%D0%BF%D0%BE%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%BC%20%D0%BE%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D1%82%D1%8B.pdf](#)

111. Методика планирования онкологических учреждений с учетом прогноза заболеваемости [Текст] / проф. Ю.Я. Грицман, к.м.н. И.Н. Батинов, Н.Н. Харламова, Е.Н. Славнова, Б.Н. Ковалев, д.м.н. В.В. Старинский / Методические рекомендации. М., 1991. – 8 с.

112. Методологические основы анализа «затраты – эффективность» [Текст] / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, И.В. Сороковиков // Фармэкономика: Теория и практика. – 2014. – Т. 2, № 1. – С. 23–27.

113. Михайленко, Д.С. Молекулярно-генетические маркеры рака почки [Текст] / Д.С. Михайленко, М.В. Немцова // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 48–51.

114. Молчанов, О.Е. Правильное питание при онкологических заболеваниях [Текст] / О.Е. Молчанов, Д.Г. Прохоров. – СПб.: Изд-во Диля, 2007. – 288 с.

115. Мохначук, И.И. Российский независимый профсоюз работников угольной промышленности – защитник интересов шахтёров России / И.И. Мохначук // Горная промышленность. – 2011. № 5(99), С. 10–19. Источник: <https://mining-media.ru/ru/archiv/2014/39-stati/anons/4679-tyazhest-i-napryazhjonnost-truda-rabotnikov-pri-dobyche-poleznykh-iskopaemykh-mery-profilaktiki>

116. Назаренко, Н.В. Воздействие разработки месторождений по добыче общераспространенных полезных ископаемых на окружающую природную среду / Н.В. Назаренко, А.Н. Петин, Т.Н. Фурманова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7401>

117. Некоторые пути улучшения отдаленных результатов лечения рака почки / Ф.Ш. Ахметзянов и др. // Онкоурология. – 2007. – № 4. – С. 12–16.

118. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. Ю.Л. Шевченко – М.: Издательский Дом «Олма Медиагрупп», 2007. – 320 с.

119. Новиков, И.Ф. Эндоскопические методы лечения урологических больных [Текст] / И.Ф. Новиков, В.П. Александров, В.В. Артемов. – СПб: СПб типограф. №6, 2002. – 232 с.

120. Носов, А.К. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге [Текст] / А.К. Носов, П.А. Лушина // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 95–103.

121. Носов, А.К. Клинические проявления, диагностика и стадирование рака паренхимы почки [Текст] / А.К. Носов // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 148–155.

122. Носов, Д.А. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов [Текст] / Д.А. Носов, Е.А. Ворошилова, М.С. Саяпина // Онкоурология – 2014. – № 3. – С. 12–21.

123. О проблеме отказа в лекарственных препаратах онкологическим пациентам в России. Отчет за 2014 год [Электронный ресурс]. – МОД «Движение против рака», Москва, 2015. – Режим доступа: http://www.rakpobedim.ru/fileadmin/user_upload/pdf/wb2015_1-56.pdf

124. Общее воздействие радиации. Радиоактивное загрязнение [Электронный ресурс] / Славутич–портал – 2005. – Режим доступа: <http://www.slavutich.kiev.ua/articles>.

125. Одинцова, И.Н. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире [Текст] / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенок // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 95–101.

126. Онкогеронтология [Текст]: руководство для врачей / под ред. В.Н. Анисимова, А.М. Беляева – СПб: Издательство АННМО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

127. Онкологическая заболеваемость населения Томской области / Е.Л. Чойнзонов, Л.Ф. Писарева, А.П. Бояркина и др. – Томск: – Изд-во Том. ун-та, 2004. – 42 с.

128. Онкология [Электронный ресурс] / под общей ред. С.Б. Петерсона – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425329.html>.

129. Онкология [Электронный ресурс]: учебник / под общей ред. С.Б. Петерсона. – 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с.

130. Онкология. Национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова., М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 576 с.

131. Онкомаркеры: клинико-биохимическая характеристика (учебное пособие по клинической биохимии) [Электронный ресурс]. – Омск. – 2002 – Режим доступа: http://www.omsk-osma.ru/img_pulpit/bio/onkomarkers.doc.

132. Онкоурология [Текст]: национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 688 с.

133. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком [Текст] / Б. Я.Алексеев и др. // Онкоурология. – 2013. – № 3. – С. 17–23.

134. Оптимизация последовательной таргетной терапии / Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский, К.М. Нюшко и др. // Онкоурология. – 2017. – № 3. – С. 22–29.

135. Опухоли почки в сочетании с мочекаменной болезнью [Текст] / Ю.Г. Аляев и др. – М.: Клиника урологии ММА им. Сеченова, 2005. – 240 с.

136. Опухоли почки: морфологическая диагностика и генетика [Текст]: руководство для врачей / Ю.Ю. Андреева и др.; под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. – Москва: ГБОУ ДПО РМАПО, 2012. – 66 с.

137. Организация онкологической службы в России [Текст]: методические рекомендации, пособия для врачей. Часть 2 / под ред. В.И. Чиссова, В. В. Старинского, Б. Н. Ковалева. – М., 2007. – 613 с.

138. Организация трёхуровневой системы медицинской помощи в урологии [Текст] / О.И. Аполихин – М.: Издательство «Уромедиа», 2017. – 122 с.

139. Органосохраняющие операции при опухоли почки [Текст] / Ю.Г. Аляев и др. // М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 272 с.

140. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования [Текст] / Б. Я. Алексеев и др. // Онкоурология. – 2012. – №3 – С. 24–30.

141. Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока [Текст] / Л.Ф. Писарева и др. – Томск: Изд-во Томского ун-та, 2001. – 441 с.

142. Оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края от смертности, обусловленной раком почки / Р.А. Зуков, Ю.А. Дыхно, А.В. Шульмин, В.В. Козлов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 6. – С. 20–25.

143. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве / В.И. Широкоград и др. // Онкоурология. – 2013. – № 3. – С.24–29.

144. Переверзев, А.С. Хирургия опухоли почки и верхних мочевых путей [Текст] / А.С. Переверзев. – Харьков. 1997. – С. 245–305.

145. Попов, В.А. Гемостаз и герметизация швов (операции на внутренних органах) / В.А. Попов – М., ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 320с.

146. Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов / С.А. Ракул, К.В. Поздняков, Р.А. Елоев, Н.А. Плискачевский // Онкоурология. – 2018. – Т.14, № 2. – С. 44–53. – <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-44-53>.

147. Практическая онкоурология: избранные лекции [Текст] / Е.Н. Имянитов [и др.]; под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. – СПб: Центр ТОММ, 2008. – 368 с.

148. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечноклеточного рака / Д.А. Носов, Н.А. Воробьев, О.А. Гладков и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 333–337.

149. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечноклеточного рака [Электронный ресурс] / Д.А. Носов и др. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 333–337. – Режим доступа: <https://DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-333-337>

150. Превентивный гемостатический шов при открытой резекции почки как один из способов сохранения почечной функции. / Т.Р. Индароков, А.В. Серегин, О.Б. Лоран и др. // Онкоурология. – 2017. – Т.13, № 3. – С. 39–45. –<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-39-45>.

151. Прогностическое значение экспрессии CAIX в сочетании с другими маркерами в светлоклеточном почечно-клеточном раке Н.А. Горбань, А.М. Попов, О.Б. Карякин // Онкоурология. – 2017. – № 3. – С. 40–44.

152. Прогностическое значение экспрессии транскрипционных факторов, фактора роста VEGF, его рецептора, протеинкиназы m-TOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки / З.А. Юрмазов, Е.А. Усынины, Л.В. Спирина и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 5. – С. 44–50.

153. Промежуточные результаты таргетной терапии больных метастатическим раком почки в Москве (за период с июня 2005 г. по июль 2015 г. [Текст] / В.И. Широкоград и др. // Онкоурология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 14–17.

154. Процессы пролиферации и нефросклероза в перитуморозной зоне рака почки [Текст] / Т.М. Черданцева и др. // Инновации в онкологической

практике: 65 лет онкологической службе Алтайского края: материалы Российской науч.-практ. конференции с международным участием / под ред. А.Ф. Лазарева; Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Алтайский филиал. Алтайский краевой онкологический центр. – Барнаул: Азбука, 2011. – С. 164–165.

155. Пучков, К.В. Опухоль почки / К.В. Пучков [Электронный ресурс] / Заболевания почек (кисты, доброкачественные и злокачественные опухоли, опущение почек и т.д.). – 2009. – Режим доступа: <http://www.puchkovk.ru/kidney.html>.

156. Пятилетняя общая выживаемость больных метастатическим раком почки, получавших эверолимус при прогрессировании на фоне лечения бевацизумабом: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T. / С.З. Сафина, С.А. Варламов, А.В. Снеговой и др.// Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 40–44. – Режим доступа: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-4-40-44>

157. Райхман, Я.Г. Новое в профилактике рака – системный подход [Электронный ресурс] / Я.Г. Райхман – Режим доступа: http://www.all-about-cancer-prevention.com/mig_1.html.

158. Райхман, Я. Г. Теоретические основы профилактики рака [Текст] / Я. Г. Райхман. – М., 2009. – 350 с.

159. Рак почки [Электронный ресурс] / ЗАО Рош-Моск. – 2009. – Режим доступа: <http://www.roche.ru>.

160. Рак почки и опухоль Вильмса [Электронный ресурс] // Онкология – лечение опухолей – Popmed.ru – 2008. – Режим доступа: <http://oncology.popmed.ru/cancerkidney/>

161. Рак почки. Факторы риска рака почек [Электронный ресурс] // Хирургическая андрология и урология – 2008. – Режим доступа: <http://andrology.su>.

162. Рак почки: факторы риска, симптомы и диагностика [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: <http://www.womenclub.ru/womenillness>.

163. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря [Текст] / Е.А. Усынин и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 28, № 4 – С. 65–70.

164. Резекция нижней полой вены у больных раком почки с массивным опухолевым тромбозом. / М.И. Давыдов, В.Б. Матвеев, М.И. Волкова и др. // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С.15–25. – <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-15-25>

165. Результаты органосохраняющего лечения при почечно-клеточном раке / О.Г. Суконко и др. // Онкоурология. – 2007. – № 1. – С. 18–24.

166. Рич Джером П. Онкоурология: пер. с англ. / Джером П. Рич, Энтони В. Д’Амико; под ред. проф. О.Б. Лорана. – М., из-во Бином, 2011. – С. 190–289.

167. Родина, И.А. Исследование значимости опухолеассоциированных маркеров UBC, Tu M2-РК и TPS в онкоурологии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. Наук / И.А. Родина – М., 2006. – 25 с.

168. Роль органосохраняющего хирургического лечения рака почки на современном этапе [Текст] / В.Б. Матвеев и др. // Онкоурология. – 2007. – № 2. – С. 5–11.

169. Романенко, А.М. Иммуногистохимическая диагностика опухолей почек [Текст] / А.М. Романенко, А.Ломбарт-Бош // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2004. – С. 93–100.

170. Русаков, И.Г. Рак почки [Текст] / И.Г. Русаков, Б.Я. Алексеев // Избранные лекции по клинической онкологии / ред. В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М. – 2000. – С. 616–628.

171. Серегин, А.В. Органосохраняющие операции при раке почки [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.В Серегин. – М., 2002. – 32 с.

172. Серпик, В.Г. Теоретические основы биостатистики при проведении фармакоэкономических исследований [Текст] / В.Г. Серпик // Фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 9–14.

173. Систематический обзор периоперационных и связанных с качеством жизни результатов после хирургического лечения локализованного рака почки [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://uroweb.ru/article/db-article-sistematicheskii-obzor-perioperatsionnykh-i-svyazannykh-s-kachestvom-zhizni-rezultatov-posle-khirurgicheskogo>.

174. Смертность от злокачественных новообразований в республике Алтай [Текст] / И.Н. Одинцова, Л.Ф. Писарева, А.В. Хряпенков, Е.Л. Чойнзонов // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 920–924.

175. Смирнов, И.В. Патогенез и КТ-диагностика рака почки (обзор литературы) [Текст] / И.В. Смирнов, А.Л. Юдин, Н.И. Афанасьева // Медицинская визуализация. – 2004. – № 1. – С. 88–101.

176. Смулевич, В.Б. Профессия и рак [Текст] / В.Б. Смулевич. – М.: Медицина. – 2000. – 384 с.

177. Состояние медицинской помощи онкологическим больным на территории Амурской области [Текст] / В.П. Гордиенко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 56–59.

178. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 192 с.

179. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 196 с.

180. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году [Текст] / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.

181. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 232 с.

182. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) [Текст] / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ, 2015. – 236 с.

183. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, Л.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова и др. // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – № 3. – С. 10–14.

184. **Сравнение значимости шкал нефрометрической оценки RENAL, PADUA, C-index для прогноза сложности лапароскопической резекции почки** [Текст] / Ю.Г. Аляев и др. // Онкоурология. – 2018. – № 1. – С.26–46.

185. Сравнительный анализ результатов лапароскопической и открытой нефрэктомии при опухолях почечной паренхимы [Текст] / Н.Н. Ромашенко и др. // Онкоурология. – 2007. – № 3. – С. 10–15.

186. Статистические методы анализа в клинической практике [Текст] / П.О. Румянцев. – Обнинск: ГУ РМНЦ РАМН. – 2014. – 46 с.

187. Струков, А.И. Патологическая анатомия [Текст] / А.И. Струков, В.В. Серов. – М., 1985. – 656 с.

188. Стуконис, М.К. Эпидемиология и профилактика рака [Текст] / М.К. Стуконис. – Вильнюс: Мокслас, 1984. – 164 с.

189. Суперселективная эмболизация сосудов, питающих опухоль, перед резекцией почки [Текст] / Ю.Г. Аляев и др. // *Вестник урологии*. – 2016. – № 2. – С. 13–28.

190. Тареева, И.Е. Нефросклероз [Электронный ресурс] / И.Е. Тареева и др. // Эффективная медицина – 2010. – Режим доступа: <http://www.medeffect.ru/urology/urology>.

191. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза [Текст] / Б. Я. Алексеев и др. // Онкоурология. – 2017. – № 2. – С. 49–55.

192. Тенденции развития эндовидеохирургии локализованного рака почки [Текст] / О.И. Аполихин и др. // Материалы XIV конгресса РОУ. – Саратов, 2014. – С. 247–248.

193. Тимофеев, И.В. Почечно-клеточный рак. Новости симпозиума GU ASCO, 2018 [Электронный ресурс] / И.В. Тимофеев. – Режим доступа: <https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2018/03/05-1/>. – Дата обращения 10.03.2018.

194. Тутельян, В.А. Сбалансированное питание – основа процветания нации [Текст] / В.А. Тутельян // Здоровое питание: воспитание, образование, реклама: доклад на VI Всероссийской конференции. – М.:БАД-Бизнес. – 2001. – 128 с.

195. Тюзиков И.А. Инсулинорезистентность как системный фактор патогенеза заболеваний почек. – Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 47–56.

196. Тюляндин, С.А. Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения / под редакцией: С.А. Тюляндина, Н.В. Жукова. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». – 2018. – 28 с.

197. Урбах, В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков [Текст] / В.А. Урбах // – М.: Изд-во АН СССР, 1963. – 322 с.

198. Усынин, Е.А. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия [Текст] / Е.А. Усынин // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С 23–25.

199. Федеральная служба государственной статистики РФ [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.gks.ru> и <http://www.fedstat.ru/indicator/data>

200. Федеральная служба государственной статистики. Бурятстат. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#.

201. Франк, Г.А. Предрак, дисплазия и рак [Текст] / Г.А. Франк // Избранные лекции по клинической онкологии / ред. В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. – М. – 2000. – С. 52–63.

202. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии [Текст]: практическое пособие / ред. Г.В. Петрова, О.П. Грецова, А.Д. Каприн, В.В. Старинский – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ, 2014. – 40 с.

203. Хенеган, К. Доказательная медицина [Текст] Evidence-based medicine toolkit: карман. справ.: пер. с англ. / К. Хенеган, Д. Баденоч; под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. – 144 с.

204. Ховари, Л.Ф. Диагностика рака почки: современные тенденции [Текст] / Л.Ф. Ховари, Н.А. Шаназаров // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 256–261.

205. Цитогенетические последствия радиационных и химических воздействий на человека / Н.Н. Ильинских, Е.Л. Чойнзонов, И.Н. Лебедев и др. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014. – 420 с.

206. Чаклин, А.В. Основные методические принципы эпидемиологического исследования неинфекционных болезней [Текст] / А.В. Чаклин, И.В. Осечинский // Эпидемиология неинфекционных заболеваний / под ред. А.В. Чаплина и А.М. Вихерта. – М.: Медицина, 1990. – С. 211–255.

207. Чекин С.Ю. Оценка радиационных рисков в области малых доз [Электронный ресурс] / С.Ю. Чекин. – Медицинский радиологический

научный центр РАМН, г. Обнинск. – 2006. – Режим доступа: <http://www.popmodel.narod.ru/>

208. Чиссов, В.И. Профилактика в онкологии / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Т. Данилова // Врач. – 2006. – № 13. – С. 8–12.

209. Чойнзонов, Е.Л. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, Л.Ф. Писарева, Л.Д. Жуйкова // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 127–132.

210. Чойнзонов, Е.Л. Состояние раковых регистров в регионе Сибири и Дальнего Востока [Текст] / Е.Л. Чойнзонов, Л.Ф. Писарева, Л.Д. Жуйкова // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 6. – С. 42–45.

211. Шварцбурд, П.М. Хроническое воспаление повышает риск развития эпителиальных новообразований, индуцируя предраковое микроокружение: анализ механизмов дисрегуляции [Текст] / П.М. Шварцбурд // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 137–144.

212. Шорманов, И.С. Анализ отдаленных результатов протективной терапии послеоперационного периода резекции почки по поводу почечно-клеточного рака / И.С. Шорманов, М.С. Лось // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 4. – С. 28–32.

213. Шпоть, Е.В. Скрининг рака почки / Е.В. Шпоть, А.А. Левко // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. – 2009. – С. 241–242.

214. Эколого-гигиенические аспекты распространения онкологических заболеваний в Приморском крае [Текст] / П.Ф. Кику и др. // Гигиена и санитария. – 2007. – № 6. – С. 30–33.

215. Эпидемиология и статистика как инструмент доказательной медицины [Текст] / Е.А. Корнышева и др. – изд. 2-е испр. и доп. – Тверь, 2009. – 80 с.

216. Эпидемиология рака молочной железы в Республике Бурятия / Л.Ф. Писарева, Д.А. Перинов, И.Н. Одинцова и др. – Томск: – Изд-во Том. ун-та, 2017. – 190 с.

217. Эпидемиология рака почки в Приморском крае [Текст] / Л.Ф. Писарева и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Т. 55, № 1. – С. 65–70.

218. Юдин, С.В. Гигиенические аспекты распространенности онкологических заболеваний [Текст] / С.В. Юдин, П.Ф. Кику. – Владивосток: Изд-во Дальнаука, – 2002. – 220 с.

219. Юдин, С.В. Научное обоснование системы профилактики природных и антропогенных факторов риска онкологической патологии в специфических условиях Приморского региона: автореф. дис... на соиск. уч. степени д.м.н./ С.В. Юдин. – СПб., 2003. – 44 с.

220. Ягудина, Р.И. Методологические основы фармакоэкономического моделирования [Текст] / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, // Фармэкономика: Теория и практика. – 2016. – Т. 4, №1. – С. 7–12.

221. A FavorAx study of axitinib in favorable risk patients with metastatic renal cell carcinoma [Text]/ I. Tsimafeyeu [et al.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol.36, N6. – P. 666.

222. A non–cancer-related survival benefit is associated with partial nephrectomy [Text]/ M. Sun [et al.] // European Urology – 2012. – Vol. 61, N4. – P. 725–731.

223. A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma [Text]/ Van Poppel H. //Eur Urol. – 2007. – Vol. 51, N6. – P.1606–1615.

224. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical

nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma [Text] / H. Van Poppel [et al.] // *European Urology*.-. 2011. – Vol.59, N4. – P. 543–552.

225. Active surveillance for small renal masses: when less is more [Text]/ B. T. Ristau [et al.] // *Eur Urol Focus*. – 2016. – Vol.2, N6. – P. 660–668.

226. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer [Text]/ M.A.S. Jewett [et al.] // *Eur Urol*. – 2011. – Vol.60, N4. – P. 39–44.

227. Activity of SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, demonstrates antitumor activity in patients with metastatic renal cell carcinoma [Text] / R.J. Motzer [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2006. – Vol. 24, N1 – P. 16–24.

228. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016 [Electronic]. - Atlanta: American Cancer Society, 2016. – available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf>

229. Anderson, G.P. Acquired somatic mutation in the molecular pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [Text]/ G. P. Anderson, S. Bozinonski // *Trends in Pharmacol. Sci*. – 2003. – Vol. 24, N2. – P. 71–76.

230. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy [Text]/ F. Becker [et al.] // *European Urology*. – 2009. – Vol. 56, N4. – P. 625–635.

231. Assessment of Clavien-Dindo classification in patients >75 years undergoing nephrectomy/nephroureterectomy [Text] / A. Khan [et al.] // *Urol Ann*. – 2013. – Vol. 5, N1. – P.18–22.

232. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial [Text] / M.B. Atkins [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol.19, N3. – P. 405–415.

233. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised

phase 3 trial [Text]/ R. J. Motzer [et al.] // J. Lancet Oncol. – 2013. – Vol.14, N6. – P. 552–62.

234. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway [Text]/ L. J. Vatten [et al.] // Br J Cancer. – 2007. – Vol.97, N1. – P.112–114.

235. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [Text] / S. Weikert [et al.] //Am J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 167, N4. – P.438–446.

236. Calvo, E. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD 1study [Text]/ E. Calvo, B. Escudier, R.J. Motzer // Eur. J. Cancer. – 2012. – Vol. 48, N3. – P. 333–339.

237. Campbell's Urology [Text] / by ed. P. C. Walsh, A. B. Retik, E. D. Vaughan – 8th ed; Four-Volume Set. – Philadelphia, Pa.; London: W.B. Saunders, 2002.

238. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012 [Text] / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol.136, N5. – P. 59–86.

239. Cancer incidence in five continents. Vol. IX. IARC. Sci. publ. N 160. – Lyon, 2007.

240. Cancer Mortality Database 2013[Electronic] // World Health Organization International Agency for Research on Cancer. – available from: <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>. Accessed December 13, 2013.

241. Cancer Statistics [Text] / A. Jemal [et al.] // CA: Cancer J. Clin. – 2007. – Vol. 57, N1. – P. 43–66.

242. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. [Text] / K.D. Miller, R.L. Siegel, C.C. Lin, et al. // CA Cancer J. Clin. – 2016. – V.66, № 4. – P.271–89. – doi: 10.3322/caac.21349. Epub 2016.

243. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease [Text] / D.E. Weiner [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 48, N3). – P. 392–401.

244. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review [Text] / Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, et al. // *Anticancer Drugs.* – 2013. – V. 24. – P. 535-554.

245. Choueiri, T. K. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies [Text] / T.K. Choueiri, Y. Je, E. Cho // *International Journal of Cancer.* – 2014. – Vol.134, N2. – P. 384–396.

246. Chow, W. H. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature reviews* [Text] / W-H. Chow, L.M. Dong, S.S. Devesa // *Urology.* – 2010. – Vol. 7, N 5 – P. 245–257.

247. Clinicopathologic Features of Translocation Renal Cell Carcinoma [Text] // Ellati RT, Abukhiran I, Alqasem K, et al. // *Clin Genitourin Cancer.* – 2017. – V. 15. – P.112–116.

248. Collaborative Review of Risk Benefit Trade-offs Between Partial and Radical Nephrectomy in the Management of Anatomically Complex Renal Masses [Text] / S. P. Kim [et al.] // *European Urology.* – 2017. – Vol. 72, N 1. – P. 64–75.

249. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial [Text] / B. I. Rini [et al.] // *Lancet.* – 2011. – V. 378, N 9807. – P.1931–1939.

250. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial [Electronic] / B.I. Rini [et al.] // *Urol Oncol.* – 2012. – Vol.30, N5. – P.748. – available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)6:1613-1619](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)6:1613-1619).

251. Comparison of cold and warm ischemia during partial nephrectomy in 660 solitary kidneys reveals predominant role of nonmodifiable factors in determining ultimate renal function [Text] / B.R. Lane [et al.] // *J Urol.* – 2011. – Vol. 185, N2. – P. 421–427.

252. Comparison of CT analyses of primary renal cell carcinoma and of metastatic neoplasms of the kidney [Text] / I. Prkacin, [et al.] // Radiol. Oncol. – 2001. – Vol.35, N 2. – P. 105–110.

253. Comparison of partial vs radical nephrectomy with regard to other-cause mortality in T1 renal cell carcinoma among patients aged ≥ 75 years with multiple comorbidities [Text] / M. Sun [et al.] // BJU International. – 2013. – Vol. 111, N1 – P. 67–73.

254. Comparison of presentation and outcome for patients 18 to 40 and 60 to 70 years old with solid renal masses [Text] / M. D. Gillet [et al.] // J. Urol. – 2005. – Vol. 173, N6. – P. 1893–1896.

255. Comparison of total, selective, and nonarterial clamping techniques during laparoscopic and robot-assisted partial nephrectomy [Text] / G. L. Martin [et al.] // J Endourol. – 2012. – Vol. 26, N2. – P. 152–156.

256. Correlation of the RENAL nephrometry score with warm ischemia time after robotic partial nephrectomy [Text]/ F. Altunrende [et al.] // World J Urol. – 2013. – Vol.31, N5. – P.1165–1169.

257. Cost Effectiveness of Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma [Text] / M. Sarfaty [et al.] //European Urology. 2018. – Vol.73, N 4. – P. 628–634.

258. Crump, K.S. Drinking water and cancer: Review of recent finding and assesment of risks: Report prepared by Science Research systems, Ruston, Louisiana, for the Council on Evironmental Quality [Text] / Crump, K.S., Guess H.A. – Washington: D.C., 2008. – 108 p.

259. Cytoreductive nephrectomy in metastatic papillary renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) [Text]/ J. Graham [et al.] //J Clin Oncol. – 2018. – Vol.36, N6. – P. 581.

260. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans [Text] / J.K. Kim [et al.] // AJR. – 2002. – Vol. 178, N 6. – P. 1499–1506.

261. Does chromophobe renal cell carcinoma have better survival than clear cell renal cell carcinoma? A clinical-based cohort study and meta-analysis [Text] / H.M. Jiang, J.H. Wei, Z.L. Zhang, et al. // *Int Urol Nephrol.* – 2016. – V. 48. – P.191–199.

262. Eble, J.N. Papillary adenoma of the kidney [Text] / J.N. Eble, H. Moch // *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* / Ed. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. – Lyon: IARC Press. – 2004. – 41 p.

263. Effect of crizotinib on disease control in patient with advanced papillary renal cell carcinoma type 1 with MET mutations or amplification: Final results of EORTC 90101 CREATE [Text] / P. Schoffski [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2018. – Vol.36, N6. – P.580.

264. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma [Text] / T.K. Choueiri, A. Plantade, P. Elson et al. // *J. Clin. Oncol.* 2008. – 26. – P. 127–31.

265. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in literature review [Text] / K. Gupta [et al.] // *Cancer Treat. Rev.* – 2008. – Vol.34, N3. – P. 193 – 205.

266. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer [Text] / L. Lipworth, R. E. Tarone, L. Lund, J. McLaughlin // *The Journal of Clinical epidemiology.* – 2009. – № 1. P. 33–43. – DOI <https://doi.org/10.2147/CLEP.S4759>.

267. EUA Guidelines, 2013 [Electronic]. – available from: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>.

268. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram [Text] / A. Kutikov [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N2. – P.311–317.

269. Evaluating overall survival and competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma using a comprehensive nomogram [Text] / A. Kutikov [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N2. – P. 311–317.

270. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial [Text] / A.J. Armstrong, S. Halabi, T. Eisen et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol.17, N3. – P.378–388. Jan 12. – pii: S1470-2045(15).

271. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy [Text] / R. H. Thompson [et al.] // *European Urology.* – 2010. – Vol. 58, N3. – P. 340–345.

272. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study [Text] / D. Y. Heng, [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol.14, N2. – P.141–148.

273. Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features [Text] / J.-L. Lee, I. Park, K. Park et al. // *J. Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – V. 138. – № 4. – P. 687–93. – doi: 10.1007/s00432-012-1148-8

274. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma [Text] / M. E. Gore, C. Szczylik, C. Porta et al. // *Br. J. Cancer* – 2015. – V.113, № 1. – P. 12.

275. Functional analysis of elective nephron-sparing surgery vs radical nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm [Text] / F. C. Roos [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 79, N3. – P. 607–613.

276. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma [Text] / C. Ricketts [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2008. – Vol.100, N17. – P. 1260–1262.

277. Global cancer statistics [Text] / D. M. Parkin [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2005. – Vol. 55, N2. – P. 74–108.

278. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–1992 [Text] / A. Mathew [et al.] // *Eur J. Cancer Prev.* – 2002. – Vol. 11, №2. – P. 171–178.

279. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / M.H. Forouzanfar, A. Afshin, L.T. Alexander // *Lancet.* – 2016. – 388(10053):1659–1724. – DOI:[10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)

280. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Electronic] / J. Ferlay [et al.]. – IARC CancerBase No. 11 [Internet]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2013. – available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

281. GLOBOCAN 2018 v1.1 Cancer Incidence and Mortality Worldwide [Electronic] / J Ferlay [et al.]// IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. – available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 19/05/2018.

282. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide [Electronic]/ IARC Cancer Base № 5. – Lyon: IARC Press. – available from <http://globocan.iarc.fr/default.aspx>.

283. Grna, A. Antitumor effect of novel silatranes on renal cell carcinoma in mice [Text] / A. Grna // *Anticancer Res.* – 1992. –Vol. 12, N2 – P.565–569.

284. Growth kinetics of small renal masses on active surveillance: variability and results from the DISSRM Registry [Text]/ A.C. Uzosike [et al.] // *J Urol.* – 2018. – Vol. 199, N3. – P.641–648. – available from: doi:10.1016/j. juro. 2017.09.087.

285. Guidelines on renal cell carcinoma [Electronic] / B. Ljungberg [et al.] // *European Association of Urology.* – 2012. – P. 25–27. – Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Pocket-Guidelines-Renal-Cell-Carcinoma-2011.pdf>.

286. Häggström, C. Metabolic factors and risk of prostate, kidney, and bladder cancer [Text] / C. Häggström. – Umeå Universitet: University dissertation from Umeå, 2013. – 57 p.
287. Henderson, B.E. Hormonal carcinogenesis [Text] / B. E. Henderson, H.S. Feigelson // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21, N3. – P.427–33.
288. Hill, G. S. Hypertensive nephrosclerosis [Text] / G.S. Hill // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2008. – Vol.17., N3. – P.266–270.
289. Howe, G.M. Global geocancerology [Text] / G.M. Howe – Edinburg: Churchill Livingstone, 2006. – 350 p.
290. IMmotion150: A phase II trial in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun) [Text] / M. Atkins [et al.] // *J. Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, N15. – P. 4505.
291. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [Text] / R. Motzer [et al.] // *J. Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 36, N3. – P.578–578.
292. Immunotherapy for advanced renal cell cancer [Electronic] / C. Coppin [et al.] // *Cochrane Database. Syst. Rev.* – 2005; 1:CD00. – P.1425. – Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/10908496>.
293. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish singlecenter epidemiological study [Text] / M. Rabjerg, M.N. Mikkelsen, S. Walter, N. Marcussen N. // *APMIS*. – 2014. – V. 122, № 8. – P. 708–714.
294. Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference [Text] / M. B. Atkins [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10(18 Pt 2). – P. 6277S–6281S.
295. International Agency for Research on Cancer. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. – Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

296. Kabaria, R. Renal cell carcinoma: links and risks [Text] / R. Kabaria, Z. Klaassen, M.K. Terris // *Int. J. Nephrol Renovasc Dis.* – 2016. – № 9. – P. 45–52.

297. Kaelin, W.G. Jr. The von Hippel–Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer [Text]/ W.G. Jr. Kaelin // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6290S–6295S.

298. Kidney cancer statistics. Kidney cancer is the 12th most common cancer in the world (joint position with pancreatic cancer), with 338,000 new cases diagnosed in 2012//World Cancer Research Fund International. – Available from: <https://wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/kidney-cancer-statistics>.

299. Kim, S.P. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.P. Kim // *J Urol.* – 2012. – Vol. 188, N1. – P. 51–57.

300. Kutikov, A. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth [Text] / A. Kutikov, R.G. Uzzo // *J Urol.* – 2009. – Vol.182, N3. – P. 844–53.

301. Laparoscopic cryoablation versus partial nephrectomy for the treatment of small renal masses: systematic review and cumulative analysis of observational studies [Text] / T. Klatte [et al.] // *European Urology.* – 2011. – Vol. 60, N3. – P. 435–443.

302. Laparoscopic partial nephrectomy in obese patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / O. M. Aboumarzouk [et al.] // *BJU International.* – 2012. – Vol. 110, N 9 – P. 1244–1250.

303. Laparoscopic versus Open Partial Nephrectomy: Analysis of the Current Literature [Text] / F. Porpiglia [et al.] // *European Urology.* – 2008. – Vol. 53, N 4. – P. 732–742.

304. Linehan, W.M. Focus on kidney cancer [Text]/ W.M. Linehan, B. Zbar // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol. 6, N 3. – P. 223–228.

305. Linehan, W.M. The Genetic Basis of Human Cancer [Text] / W.M. Linehan, B. Zbar, R.D. Klausner: 2-nd Edit. – New-York. – 2002. – Chapter 27.
306. Lipworth L. Epidemiologic characteristics and risk factors for renal cell cancer [Text] / L. Lipworth // Clin. Epidemiol. – 2009. – N 1. – P. 33–43.
307. Lipworth, L. The epidemiology of renal cell carcinoma [Text] / L. Lipworth, R.E. Tarone, J.K. McLaughlin // The Journal of urology. – 2006. – Vol.176, N 6. – P.2353–2358.
308. Long-term functional evaluation of the treated kidney in a prospective series of patients who underwent laparoscopic partial nephrectomy for small renal tumors [Text] / F. Porpiglia [et al.] // European Urology. – 2012. – Vol. 62, N1. – P. 130–135.
309. Management of metastatic renal cell carcinoma patients with poor-risk features: current status and future perspectives [Text] / M. Santoni, M. De Tursi, A. Felici et al. // Expert Rev Anticancer Ther. – 2013. – V.13, № 6. – P. 697–709.
310. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis [Text]/ P.M. Pierorazio [et al.] // J Urol. – 2016. – Vol.196, N 4. – P. 989–999.
311. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [Text] / A. Finelli [et al.] // J. Clin Oncol. – 2017. – Vol.35, N 6. – P. 668–680.
312. Motzer, R.J. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Final results and analysis of prognostic factors [Text] / R.J. Motzer // Cancer. – 2010. – Vol. 116, N18 – P. 4256–4265.
313. Motzer, R.J. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [Text] / R.J. Motzer // JAMA. – 2006. – Vol. 295, N21. – P. 2516–2524.
314. Motzer, R.J. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience [Text] /

R.J. Motzer, J. Bacik, M. Mazumdar // Clin Cancer Res. – 2004. – Vol.10, (18 Pt 2). – P.6302S-6303S.

315. Mulders, P. Continued progress in treatment of advanced renal cell carcinoma: an update on the role of Sunitinid [Text] / P. Mulders // Eur Urol. Suppl. – 2008. – Vol.7, N9. – P. 579–584.

316. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma [Text] / J.-L. Lee, J.-H. Ahn, H. Y. Lim et al. // Annals of Oncology. – 2012. – V. 23, № 8. – P. 2108–14. – doi: 10.1093/annonc/mdr586

317. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [Text] / R.J. Motzer [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, N19. – P. 1803–1813.

318. Noordzij, M.A. The genetic make-up of renal cell tumors [Text] / M. A. Noordzij, G. H. Mickisch // Urol. Res. – 2004. – N 32, N4. – P. 251–254.

319. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men [Text] // WH Chow, G. Gridley, JF Jr Fraumeni, B. Jarvholm // N Engl J. Med – 2000. – V. 343. – P. 1305–1311.

320. Off-clamp robot-assisted partial nephrectomy preserves renal function: a multi-institutional propensity score analysis [Text] / B.F. Kaczmarek [et al.] // European Urology. – 2013. – Vol. 64, N 6. – P. 988–993.

321. Oncotargets in different renal cancer subtypes [Text] / H. Moch, R. Montironi, A. Lopez-Beltran et al. // Curr Drug Targets. – 2015. – V. 16, № 2. – P.125–135.

322. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review [Text] / G. Kothari, F. Foroudi, S. Gill et al. // Acta Oncol. – 2015. – V. 54. – № 2. – P.148–157. – doi: 10.3109/0284186X.2014.939298

323. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared with Interferon Alfa in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma [Text] / Motzer, R. J., et al. // J. of Clinical Oncology. – 2009. – Vol. 27, N22. – P. 3584 – 3590.

324. Partial nephrectomy by selective renal parenchymal clamping using a new clamp [Text] / M. Khedis [et al.] // *Prog Urol.* – 2007. – Vol. 17, N1. – P. 41–44.

325. Partial nephrectomy for renal masses ≥ 7 cm: technical, oncological and functional outcomes [Text] / C. J. Long [et al.] // *BJU International.* – 2012. – Vol. 109, N10. – P. 1450–1456.

326. Partial nephrectomy is associated with improved overall survival compared to radical nephrectomy in patients with unanticipated benign renal tumors [Text] / C. J. Weight [et al.] // *European Urology.* – 2010. – Vol. 58, N2. – P. 293–298.

327. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renalcell carcinoma [Text] / R.J. Motzer [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, N8. – P.722–31.

328. Pharmacoeconomic and clinical implications of sequential therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in Central and Eastern Europe [Text] / E. Vrdoljak [et al.] // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2016. – Vol.17 N1. – P.93–104. – DOI: 10.1517/14656566.2016.1107043.

329. Predictors of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter, international series of robot-assisted partial nephrectomy [Text] / V. Ficarra [et al.] // *European Urology.* – 2012. – Vol. 61, N2. – P. 395–402.

330. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery [Text] / V. Ficarra [et al.] // *Eur Urol.* – 2009. – Vol.56, N5. – P.786–793.

331. Radiotherapy for renal-cell carcinoma [Text] / G. De Meerleer, V. Khoo, B. Escudier, et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – V. 15. – P.170–177.

332. Randomized controlled trial examining the effects of fish oil and multivitamin supplementation on the Incorporation of n-3 and n-6 fatty acids into red blood cells [Text]/A. Pipingas [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, N5. – P.1956–1970.

333. Randomized open-label phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): Results of the COMPARZ trial [Electronic] / R.J. Motzer [et al.] // ESMO Congress 2012. – Abstract LBA8. – October 1, 2012. – Available from: esmo.org/content/download/8772...ESMO-2012-Congress.

334. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma [Text] / B. Escudier [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, N13. – P.1280–1289.

335. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma [Text] / M. Gago-Dominguez [et al.] // British Journal of Cancer. – 1999. – Vol. 81, N3. – P.542–548.

336. Renal function after partial nephrectomy: effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney [Text] / R.H. Thompson [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79, N2. – P. 356–360.

337. Revised RECIST guideline version 1.1: What oncologists want to know and what radiologists need to know [Text] / M. Nishino, J. P. Jagannathan, N.H. Ramaiya, A.D. Van den Abbeele // AJR. American journal of roentgenology. – 2010. – V. 195, N2. – P. 281–9. doi:10.2214/AJR.09.4110 – Pubmed <https://radiographia.info/article/kriterii-ocenki-otveta-solidnyh-opuholey-recist>.

338. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study [Text] / L.C. Macleod, J.M. Hotaling, J.L. Wright, et al. // J. Urol 2013. – V.190, № 5. – P. 1657–1661.

339. Royston, P. Visualizing of survival in time-to-event studies: a compliment to Kaplan-Meier Plots [Text] / P. Royston, M.K. Parmar, D.G. Altman // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100, N2. – P. 92–97.

340. Rubagotti, A. Epidemiology of kidney cancer [Text] / A. Rubagotti, G. Martorana, F.M. Boccardo // Eur. Urol Suppl. – 2006. – Vol. 5, N8. – P. 558–566.

341. Safety and efficacy of axitinib (axi) in combination with pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with advanced renal cell cancer (aRCC) [Text] / M. Atkins [et al.] // J Clin Oncol. – 2018. – Vol. 36, N6. – P. 579.

342. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study [Text] / L. Albiges [et al.]// J. Clin. Oncol. 2018. – Vol. 36, N6. – P.577.

343. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinical outcome and survival after treatment with sunitinib / [Text] / V. Kunene, M. Miscoria, S. Pirrie et al. // Clin Genitourin Cancer. – 2014. – V.12. – № 4. – P. 251–5.

344. Sejima, T. Oncological and functional outcomes after radical nephrectomy for renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of prognostic factors [Text] / T. Sejima [et al.] // Int J. Urol. – 2012. – Vol. 20, N 4. – P. 382–389.

345. Short-term functional and oncologic outcomes of nephron-sparing surgery for renal tumours ≥ 7 cm [Text] / F. Becker [et al.] // European Urology. – 2011. – Vol. 59, N 6. – P. 931–937.

346. Siegel, R.L. Cancer Statistics, 2016 [Electronic] / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA: Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66, N 1. – P.7-30. – doi: 10.3322/caac.21332. – Available online at cacancerjournal.com, accessed on 19/05/2018.

347. Site of metastasis in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) and outcome of treatment with sunitinib [Text] / Beuselinck B., Rixe O., Oudard S. et al. // J. Clin Oncol. – 2010; 28 (suppl; abstr e15065).

348. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis [Text] / M.C. Smaldone [et al.]// Cancer. – 2012. – Vol.118, N 4. – P. 997–1006.

349. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma [Text] / B. Escudier, [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 2 – P. 124–134.

350. Stojanovic M. Renal cell carcinoma and arterial hypertension [Text] / M. Stojanovic, B. Goldner, D. Ivkovic // Clin Exp Nephrol. – 2009. – V. 13, № 4. – P. 295–299. – doi: 10.1007/s10157-008-0122-x

351. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma [Text] / R.J. Motzer, T. Hutson, P. Tomczak, et al. // New England Journal of Medicine. – 2007. – V. 356, № 2. – P. 115–24.

352. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma [Text] / Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M, et al. // Eur Urol. – 2013. – V.64, №5. – P.799–810.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23643550>

353. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer [Text] / S. MacLennan [et al.] // European Urology. – 2012. – Vol. 62, N 6. – P. 1097–1117.

354. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost effectiveness. [Text] / M. Cecchini [et al.] // The Lancet, 2010, 376:1775–1784.

355. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults [Text] / A. D. Rule [et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – Vol.152, N 9. – P. 561–567.

356. The association between renal tumour scoring systems and ischemia time during open partial nephrectomy [Text] / L.T. Lavallée [et al.] // Can Urol Assoc J. – 2013. – Vol. 7, N 3–4. – P. E207–E214.

357. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience [Text] / P.A. Clavien [et al.] // Ann Surg. – 2009. – Vol. 250, N 2. – P. 187–196.

358. The epidemiology of renal cell carcinoma [Text] / B. Ljungberg, S.C. Campbell, H.Y. Choi et al. // Eur Urol. – 2011. – V. 60, № 4. – P.615–621.

359. The GLOBOCAN project: cancer incidence and mortality worldwide in 2012 [Electronic] / International Agency for Research on Cancer. – Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

360. Three-dimensional reconstruction of renovascular-tumor anatomy to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy [Text] / O. Ukimura [et al.] // *European Urology*. – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 211–217.

361. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis / S. Gandini, E. Botteri, S. Iodice et al. // *International Journal of Cancer*. – 2007. – V.122, № 1. – P.155–164.

362. Treatment of localised renal cell carcinoma [Text] / H. Van Poppel [et al.] // *European Urology*. – 2011. – Vol. 60, N 4. – P. 662–672.

363. Trends in the surgical management of stage 1 renal cell carcinoma: findings from a population-based study [Text] / White V, Marco DJT, Bolton D, et al. // *BJU Int*. – 2017. – V. 120, Sup. 3. – P. 6–14. – doi: 10.1111/bju.13889.

364. Understanding familial and non familial renal cell cancer [Text] / D. Bodmer [et al.] // *Hum. Mol. Genet*. – 2002. – Vol. 11, N 20 – P. 2489–2498.

365. Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma [Text] / A. Ravaud [et al.] // *Eur Urol*. – 2008. – Vol. 54, N 2. – P. 315–325.

366. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study [Text] / J. J. Patard [et al.] // *J. BelldegrunJournal of clinical oncology*. – 2004.

367. Virtual surgical planning: a novel aid to robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy [Text] / Lasser M.S. [et al.]// *J. Endourol*. – 2012. – Vol.26, N 10. – P.1372–1379.

368. Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters [Text] / A. R. Patel [et al.] // *Urol Oncol*. – 2011. – Vol. 29, N 6. – P. 826–828.

369. World Cancer Research Fund International. Cancer preventability estimates for food, nutrition, body fatness, and physical activity. 2014[Internet]. – <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/preventability-estimates/> cancer-preventability-estimates-food-nutrition. Accessed September. 16, 2014.

370. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries [Text] / Oberg Mattias et al. // The Lancet. – 2011. – V. 377(9760). – P.139–146. – doi: 10.1016/S0140-6736(10)61388-8.

371. Worldwide cancer incidence statistics // Cancer research UK. - Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence>.

372. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: a novel approach [Text] / I.S. Gill [et al.] // J. Urol. – 2012. – Vol. 187, № 3. – P. 807–814.

373. Zero ischemia laparoscopic partial nephrectomy after superselective transarterial tumor embolization for tumors with moderate nephrometry score: long-term results of a single-center experience [Text]/ G. Simone [et al.] // J. Endourol. – 2011. – Vol. 25, N 9. – P. 1443–1446.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

НIFU	–	High Intensity Focused Ultrasound (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук)
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
VHL	–	von Hippel-Lindau (Гиппеля-Линдау синдром)
БПВ	–	беспрогрессивная выживаемость
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ «ПКОД»	–	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморский краевой онкологический диспансер»
ДИ	–	доверительный интервал
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДФО	–	Дальневосточный федеральный округ
ЗНО	–	злокачественные новообразования
ИК		индекс коморбидности
ИНФ	–	интерфероны
ИП	–	интенсивный показатель
ИТК		ингибиторы тирозинкиназы
КТ	–	компьютерная томография
ЛДГ	–	лактат-дегидрогеназа
ЛПУ	–	лечебно-профилактические учреждения
МАИР	–	Международное агентство по изучению рака
МЗ РФ	–	министерство здравоохранения Российской Федерации
мПКР	–	метастатический почечно-клеточный рак
МТС	–	метастазы
ОВ	–	общая выживаемость
ОР (RR)	–	относительный риск (Relative Risk)
ОРРП	–	оценка риска рака почки
ОСО		органосохраняющая операция
ПДК	–	предельно допустимая концентрация
ПК	–	Приморский край
РП		рак почки
РЧА	–	радиочастотная абляция
СДВ		Сибирь и Дальний Восток
СКФ	–	скорость клубочковой фильтрации
СП	–	стандартизованный показатель
СФО	–	Сибирский федеральный округ
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФАП	–	фельдшерско-акушерский пункт

ХБП	–	хроническая болезнь почек
ЦРБ	–	центральная районная больница
ЧЛС	–	чашечно-лоханочная система почки
МКБ-10	–	международная классификация болезней
R.E.N.A.L.	–	нефрометрическая шкала (R)adius, (E)xophytic/endophytic, (N)earness, (A)nterior/posterior, (L)ocation (экзофитный/эндофитный, близость к синусу, передний/задний, локализация)
PADUA	–	нефрометрическая шкала (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical (предоперационные аспекты и измерения, использованные анатомически)
EORTC-QLQ C30	–	шкала оценки качества жизни
KDOQI	–	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
AJCC	–	American Joint Committee on Cancer

18. Возраст отца на момент Вашего рождения _____ лет
19. Укажите свою группу крови: I II III IV
20. Укажите Ваш Резус-фактор: а) положительный; б) отрицательный

II. ПРОФЕССИЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ

21. Кем и где Вы работали?			
Годы	Место работы и профессия	Сколько лет	Указать характер вредности

22. Продолжительность профессиональной вредности:

- а) до 5 лет;
- б) до 10 лет;
- в) более 10 лет

23. Ваша работа связана с такими профессиональными вредностями как (подчеркнуть):

контакт с нефтепродуктами (бензином, керосином, смазочными маслами);

контакт со свинцом, асбестом, красителями;

коксованием угля;

воздействием высоких, низких температур;

высокой влажностью;

радиацией;

пылью;

вибрацией;

частыми стрессовыми ситуациями;

подземными условиями труда

24. Относитесь ли вы к следующим профессиям:

Моряк _____

Шахтер _____

Работник бензоколонки _____

Аккумуляторщик _____

Механик _____

III. ХАРАКТЕР ПИТАНИЯ

<p>25. В качестве источника питьевой воды Вы употребляете воду:</p> <p>а) из водопровода хлорированную некипяченную;</p> <p>б) кипячёную;</p> <p>в) из колодца неочищенную воду;</p> <p>е) другие источники?</p>				
<p>26. Сколько жидкости Вы употребляете за сутки:</p> <p>а) менее 1 литра;</p> <p>б) более 1 литра;</p> <p>в) более 2-х литров;</p> <p>г) более 3-х литров</p>				
<p>27. Вы часто употребляете высококалорийную пищу? а) да б) нет</p>				
<p>28. Наиболее частый способ приготовления пищи:</p> <p>а) варка б) жарка в) тушение г) копчение д) соление е) разное</p>				
<p>29. Наиболее часто употребляемые жиры:</p> <p>1) масло растительное;</p> <p>2) масло сливочное;</p> <p>3) маргарин;</p> <p>4) жир свиной, говяжий, бараний;</p> <p>5) сало; 6) разные;</p>				
<p>30. Выберите наиболее предпочитаемые продукты питания и частоту употребления:</p>				
Продукты	Каждый день	Несколько раз в неделю	Несколько раз в месяц	Никогда
Мясные продукты, жирное мясо				
Рыбные продукты, морепродукты				
Овощи, фрукты				
Хлеб, макаронные изделия				
Молочные продукты				
Жир, сало, маргарин				
Зелень, лук, чеснок				
Специи (перец, горчица)				
Консервированные продукты				
Чай				
Кофе (сколько чашек в день)				

*IV. ВРЕДНЫЕ ПРИВЫЧКИ**КУРЕНИЕ*

31. Вы курите сейчас? а) да б) нет
32. Какое количество сигарет (папирос) штук вы выкуриваете за сутки?
33. Что Вы курите? а) сигареты с фильтром; б) сигареты без фильтра; в) папиросы
34. В каком возрасте Вы начали курить?
35. Сколько лет вы курите? а) Более 5 лет? б) более 10 лет?
36. Если бросили курить, то сколько лет вы не курите _____

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ

37. Вы употребляете алкоголь? а) да б) нет
38. Возраст начала употребления алкоголя _____ лет
39. Как часто вы употребляете алкоголь? а) ежедневно; б) 1 раз в неделю; в) 1 раз в месяц; г) 3 и более раз в неделю; д) употреблял(а), но бросил(а) (как давно _____ лет)
40. Вид алкогольного напитка (водка, виски, вино, пиво)
41. Количество за один приём: а) до 100 г; б) 100-250 г; в) 260-500 г; г) более 500 г.
42. Если бросили выпивать, сколько лет вы не употребляете спиртные напитки? _____ лет
<p style="text-align: center;"><i>V. БОЛЕЗНЕННОСТЬ, ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ</i></p> <p>43. Вы страдаете хроническими заболеваниями почек? Какими? (подчеркните)</p> <p>а) хронический пиелонефрит, нефропатия, нефрит; гломерулонефрит; б) мочекаменная болезнь (МКБ); в) гидронефроз; г) кисты почек (более 5-ти), поликистоз почек; д) хроническая почечная недостаточность (ХПН); е) аномалия развития почек; ж) пересадка почки, программный гемодиализ; з) травма почек;</p>

<p>44. Перенесённые заболевания печени:</p> <ul style="list-style-type: none">а) вирусный гепатит;б) цирроз;в) хронический холецистит, желчнокаменная болезнь;г) описторхоз;д) другие
<p>45. Перенесённые заболевания эндокринной системы:</p> <ul style="list-style-type: none">а) сахарный диабет;б) ожирение; метаболический синдром;в) гипопфиза, щитовидной железы (повышенная, пониженная функция, удаление щитовидной железы);г) поджелудочной железы;д) надпочечников;е) другое (вписать)
<p>46. Перенесённые заболевания сердечно-сосудистой системы:</p> <ul style="list-style-type: none">а) гипертония (АГ);б) ишемическая болезнь сердца (ИБС);в) сердечная недостаточность (ХСН);г) варикозная болезнь вен, тромбофлебиты, венозная недостаточность (ХВН);
<p>47. Перенесенные инфекционные заболевания и сопутствующие заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none">а) частые ОРВИ (более 3-4 раз в год);б) хронические тонзиллиты, ангины;в) вирусы - герпес; цитомегаловирус, вирус папилломы человека;г) туберкулез;д) малярия;е) грибковые инфекции;ж) аллергические, заболевания;к) аномалии развития;л) аутоиммунные системные заболевания;м) перенесенные операции, травмы (указать какие);н) частые головные боли, мигрень, хронический болевой синдром;о) другие (указать какие)
<p>48. Были ли у Вас доброкачественные опухоли? Какие? _____</p>
<p>49. Были ли у Вас злокачественные опухоли? Какие _____</p>

<p>50. Вы болеете раком почки? а) да б) нет</p> <p>а) лечение не проводилось;</p> <p>б) проводилось (хирургическое; медикаментозное (укажите препараты);</p> <p>в) другое</p>
<p>г) выполняли ли Вы ультразвуковое исследование почек?</p> <p>а) да б) нет</p>
<p>д) если выполняли, когда? или сколько лет назад?</p>
<p>Какие изменения были выявлены?</p> <p>_____</p>

VI. ПРИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

<p>51. Вы регулярно принимаете лекарственные вещества: 1) да, 2) нет</p> <p>Обезболивающие (аналгетики), снотворные;</p> <p>Гипотензивные препараты (для снижения давления)</p> <p>Диуретические (мочегонные) препараты;</p> <p>Антибиотики</p> <p>Гормоны</p> <p>Витамины</p> <p>Противомаларийные препараты</p> <p>Противотуберкулезные препараты</p> <p>Какие? _____</p>
<p>52. Сколько времени вы получаете лечение по поводу артериальной гипертензии?</p> <p>1 год</p> <p>1-5 лет</p> <p>более 5 лет</p> <p>более 10 лет</p>

<p>53. Как долго и как часто вы принимаете обезболивающие препараты (аналгетики, фенацетин или амфетамин-содержащие препараты)?</p> <p>1-5 лет более 5 лет</p>
<p>54. Получали ли Вы повторное (более 3 раз в год) рентгеновское исследование (в том числе с контрастными веществами), подвергались воздействию лучистой энергии:</p> <p>1) да; Когда и сколько раз?</p> <hr/> <p>2) нет;</p>

VII. Экология и условия проживания

<p>55. Вблизи дома имеется промышленное предприятие, автомобильная трасса:</p> <p>да, нет (какое?)</p>
<p>56. Расстояние до промышленного предприятия (автомобильной трассы):</p> <p>а) до 0,5 км; б) 0,5-1 км; в) 1-2 км; г) более 2 км</p>
<p>57. В строительстве вашего дома или квартиры использовались ли стройматериалы с содержанием асбеста (шиферная крыша, изоляционные материалы): да (какие?), нет, неизвестно</p>
<p>58. Вы подвергались чрезмерному воздействию солнечной радиации:</p> <p>1) да; 2) нет</p>

VIII. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

59. Наличие злокачественных опухолей у родственников:	
Степень родства	Онкологические заболевания (указать какие)
а) мать	
б) отец	
в) братья, сестры	
г) дяди, тёти	
д) бабушка, дед	
е) дети	
60. Какими вообще заболеваниями страдают ваши кровные родственники?	
61. Ваши кровные родственники болели раком почки? а) да, б) нет 1) двусторонний; 2) левосторонний; 3) правосторонний.	
62. В каком возрасте заболели ваши родственники раком почки? а) до 40 лет б) до 50 лет в) до 60 лет г) старше 60 лет	
63. У родственников лечение опухоли почки: а) проводилось; б) не проводилось; в) хирургическое; г) консервативное; д) рентгеновское; ж) неизвестно.	

Дата заполнения анкеты « _____ » _____ 2011 год

Подпись _____

Приложение Б. Нефрометрическая шкала R.E.N.A.L.

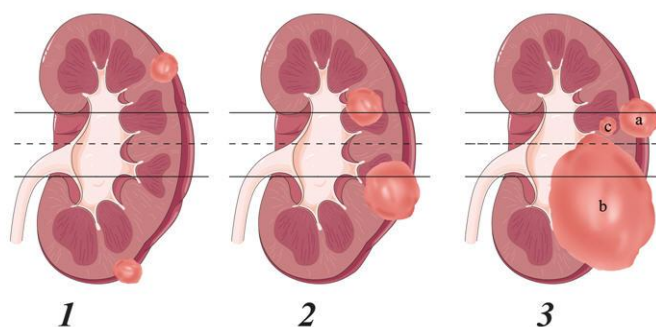
	1 балл	2 балла	3 балла
R - радиус (максимальный диаметр в см)	≤ 4	> 4 но < 7	≥ 7
E - экзофитный/эндофитный рост	$\geq 50\%$	$< 50\%$	преимущественно эндофитно
N - близость к собирательной системе почки и почечному синусу	$\geq 7\text{мм}$	$> 4\text{мм}$ но $< 7\text{мм}$	$\leq 4\text{мм}$
A - anterior/posterior	Не влияет на баллы, добавляет дополнение (a), (p), (x).		
L - позиция относительно полюсных линий	Смотри схему ▼		

1. 1 балл - опухоль

расположена в одном из полюсов почки

2. 2 балла - опухоль

пересекает полюсную линию



3. 3 балла - когда опухоль:

а. $> 50\%$ опухоли располагается за полюсной линией

б. опухоль пересекает срединную линию почки

в. опухоль между полярными линиями

*Добавляем «h», если опухоль прилежит к воротам почки и соприкасается с главными сосудами почки

Баллы	Риск осложнений
10–12	Высокий
7–9	Средний
4–6	Низкий

**Приложение В. Расчет сравнения кривых общей выживаемости
(логранговый критерий) больных после резекции почки (группа 1) и
нефрэктомии (группа 2), в месяцах**

--- Сравнение кривых выживаемости - логранговый критерий ---

Время t	--- Группа 1 ---		--- Группа 2 ---		Объединенная группа		Группа 1 Наблюдаем. - Ожидаем.
	Наблюдались к моменту t	Умерли при t	Наблюдались к моменту t	Умерли при t	Наблюдались к моменту t	Умерли при t	
3.0	55	1	34	0	89	1	0.382
7.0	54	0	34	1	88	1	-0.614
12.0	54	0	33	1	87	1	-0.621
17.0	54	0	32	1	86	1	-0.628
19.0	54	1	31	0	85	1	0.365
24.0	53	1	31	0	84	1	0.369
26.0	52	0	31	1	83	1	-0.627
28.0	52	0	30	1	82	1	-0.634
29.0	52	1	29	0	81	1	0.358
36.0	51	0	29	1	80	1	-0.637
37.0	51	1	28	0	79	1	0.354
39.0	50	1	28	0	78	1	0.359
45.0	49	0	28	1	77	1	-0.636
46.0	49	0	27	1	76	1	-0.645
60.0	49	0	26	2	75	2	-1.307
61.0	49	3	24	0	73	3	0.986
62.0	46	1	24	1	70	2	-0.314
63.0	45	0	23	1	68	1	-0.662
65.0	45	2	22	1	67	3	-0.015
67.0	43	1	21	0	64	1	0.328
68.0	42	2	21	0	63	2	0.667
69.0	40	1	21	0	61	1	0.344
70.0	39	2	21	0	60	2	0.700
71.0	37	1	21	0	58	1	0.362
72.0	36	1	21	0	57	1	0.368
76.0	35	0	21	1	56	1	-0.625
79.0	35	0	20	2	55	2	-1.273

$U_1 = -3.294$, стандартная ошибка = 2.852

$z = -1.155$, $P = 0.248$

С поправкой Йейтса $z = 0.979$, $P = 0.327$

Приложение Г. Классификация осложнений по Clavien-Dindo, 2009

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции.
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания.
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
IIIa	Вмешательство без общего обезболивания.
IIIb	Вмешательство под общим обезболиванием.
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны ЦНС)*, требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IVa	Недостаточность одного органа.
IVb	Полиорганная недостаточность.
V	Смерть больного.

*Геморрагический инсульт, ишемический инсульт, субарахноидальное кровоотечение, за исключением транзиторной ишемической атаки.

Приложение Д. Оценка физического состояния пациента

Статус	Карновский (%)	ECOG/WH O (балл)	Статус
Нет жалоб и признаков болезни	100	0	Нормальная активность
Способен к нормальной жизнедеятельности, признаки болезни минимальны	90	1	Ограничение физической нагрузки, выполнение минимальной работы
Нормальная активность поддерживается с усилием, некоторые признаки болезни	80	2	Способен к самообслуживанию, не способен к физической работе, период бодрствования более 50% времени, амбулаторное пребывание
Возможно самообслуживание, не может работать	70		
Нуждается периодически в посторонней помощи, способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Требуется значительной общей и медицинской помощи	50	3	Способен к ограниченному самообслуживанию, более 50% времени находится в постели
Требуется специальной мед. помощи и ухода	40		
Полностью не способен к труду, госпитализация показана при угрожающих жизни состояниях	30	4	Полная недееспособность и неспособность к самообслуживанию, постоянное пребывание в постели
Крайне тяжелое состояние, требуется госпитализация	20		
Требуется интенсивное поддерживающее лечение	10		
Умиравший пациент	0	5	Умиравший пациент

Приложение Е. Перечень индикаторов (показателей) «Программы»

Наименование индикатора (показателя)	2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	индикатор	факт	индикатор	факт	индикатор	факт	индикатор	факт
Доля злокачественных новообразований, выявленных на I-II стадиях (%),	54,3	54,3	55,1	55,1	55,9	55,9	56,7	
в том числе – рака почки	61,0	61,9	62,0		63,0		64,0	
Одногодичная летальность больных со злокачественными новообразованиями (%),	23,0	23,0	22,4	22,4	21,7	21,7	21,0	
в том числе с раком почки	18,0	17,8	17,7		17,6		17,5	
Доля больных злокачественными новообразованиями, состоящих под диспансерным наблюдением с момента установления диагноза 5 лет и более (%),	53,2	53,2	53,6	53,6	54,1	54,1	54,5	
в том числе с раком почки	52,0	53,3	53,6		54,1		54,5	
Смертность от новообразований на 100 тыс. населения	194,4	225,0	192,8	220,0	191,4	210,0	190,0	
в том числе от рака почки	7,4	6,0	5,9		5,8		5,7	
Число умерших от новообразований (абс.),	4436	4340	4244		4146		4046	
в том числе от рака почки	145	110	110		109		108	
Число сохраненных жизней, в том числе от рака почки	100	96	96		98		100	

Приложение Ж. Индекс коморбидности Чарлсона

Индекс коморбидности Чарлсона

При вычислении индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987;40(5): 373-383.

Приложение 3. Прогностические модели и критерии выживаемости MSKCC и IMDC

Прогностические критерии выживаемости, разработанные в Мемориальном онкологическом центре Слоуна–Кеттеринга, при поздних стадиях почечно-клеточного рака в зависимости от пяти факторов риска по Мотцеру.

Факторы риска*	Значение
Общее состояние по шкале Карновского	<80
Время от момента установления диагноза до начала терапии интерфероном-альфа	<12 мес
Гемоглобин	Меньше нижней границы референтного диапазона значений
Лактатдегидрогеназа	В 1,5 раза больше верхней границы нормального диапазона
Откорректированное значение уровня кальция в сыворотке крови	>10,0 мг/дл (2,4 ммоль/л)

Примечание.*Низкий уровень риска—отсутствие факторов риска; умеренный риск—1 или 2 фактора риска; высокий риск—3 фактора риска и более.

Прогностическая модель IMDC и показатели выживаемости у пациентов с диссеминированным раком почки, получавших таргетную терапию (D. Heng, 2010).

<p>Факторы риска:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. соматический статус по шкале Карновского < 80%; 2. концентрация скорректированного Ca²⁺ в сыворотке крови > 10 мг/дл; 3. уровень гемоглобина < 13 г/дл; 4. время от диагностирования до начала лекарственной терапии < 1 года; 5. уровень нейтрофилов > ВГН*; 6. число тромбоцитов > ВГН. 		
Прогноз	Медиана продолжительности жизни (мес.)	2-летняя выживаемость
Благоприятный (нет факторов риска)	43,3 мес.	75%
Умеренный (1 или 2 фактора риска)	22,5 мес.	53%
Плохой (3 и более факторов риска)	7,8 мес.	7%

* ВГН – верхняя граница нормы.

модель IDCM (International Database Consortium Model)