

ЗУКОВ РУСЛАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-
КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Томск – 2014

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Дыхно Юрий Александрович
Рукша Татьяна Геннадьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением урологии
Научно-исследовательского института
клинической онкологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения
«Российский онкологический
научный центр имени Н.Н. Блохина»

Матвеев Всеволод Борисович

доктор медицинских наук, профессор,
главный научный сотрудник лаборатории
патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга»

Агафонов Владимир Иванович

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры хирургии ФПК и ППС
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Латыпов Виктор Равильевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «__»_____2014 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Автореферат разослан «__»_____2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Фролова Ирина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 90% всех опухолей почек [The epidemiology..., 2011]. Ежегодно в мире диагностируется более 270 тыс. новых случаев ПКР и регистрируется более 116 тыс. случаев смерти, обусловленных данным заболеванием [GLOBOCAN, 2008]. В России ПКР составляет 3,7% всех неоплазий и входит в десятку ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости. По динамике прироста заболеваемости за последние 10 лет ПКР занимает 2-е место, уступая лидирующие позиции только злокачественным новообразованиям (ЗНО) головного мозга и других отделов нервной системы. Наиболее выраженный рост показателей заболеваемости ПКР начинается с возрастного промежутка 45-49 лет и значительно снижается после периода 70-74 года [Состояние онкологической..., 2013; Злокачественные новообразования..., 2014].

В 2012 г. в Красноярском крае интенсивный показатель (ИП) заболеваемости ПКР составил 13,93, стандартизированный показатель (СП) – 9,65 на 100 тыс. населения. Для сравнения в РФ ИП заболеваемости ПКР составил 13,70, СП – 8,99 на 100 тыс. населения, в Сибирском федеральном округе (СФО) – 15,45 и 10,63 на 100 тыс. населения соответственно. О низких показателях ранней диагностики и недостаточном объеме лечебно-диагностических мероприятий, проводимых в регионе при ПКР, свидетельствуют следующие данные. Показатель активного выявления ПКР в 2012 г. в Красноярском крае составил 7,5% (РФ – 11,1%, СФО – 9,8%), ранней диагностики (на I-II стадии заболевания) – 46,2% (РФ – 55,8%, СФО – 53,0%), индекс накопления контингентов – 6,4 (РФ – 6,7, СФО – 6,2). ИП смертности от ПКР в регионе составил 6,86, СП – 4,54 на 100 тыс. населения (в РФ ИП – 5,80, СП – 3,43 на 100 тыс. населения, в СФО – 6,59 и 4,30 на 100 тыс. населения соответственно) [Состояние онкологической..., 2013; Злокачественные новообразования..., 2014].

На сегодняшний день помимо неблагоприятной онкоэпидемиологической ситуации по ПКР в ряде регионов РФ существует и ряд важнейших проблем в лечении данных опухолей. Во-первых, ПКР является биологически агрессивной опухолью с высокой метастатической активностью: более 30% пациентов уже имеют метастазы на момент первичной постановки диагноза и еще у 30% больных с локализованными опухолями почек происходит генерализация заболевания после хирургического лечения [Epidemiologic..., 2008]. Во-вторых, отсутствуют стандарты лечения больных диссеминированными формами заболевания. На фоне высокой хирургической активности при ПКР в 2012 г. в крае – 93,7% (РФ – 89,3%, СФО – 85,0%), комбинированный метод лечения использовался всего в 6,3% случаев (РФ – 10,1%, СФО – 15,0%) [Состояние онкологической..., 2013; Злокачественные новообразования..., 2014]. На сегодняшний день известно, что возможности хирургического метода на этапе диссеминации опухолевого процесса крайне ограничены, а эффективность единственного, доступного для

большинства больных ПКР метода системного лечения – иммунотерапии цитокинами, колеблется от 6 до 25% [Носов Д.А., 2013; Interferon-alfa..., 2002; Guidelines..., 2013]. В третьих, нет единого мнения о необходимости и особенностях проведения динамического наблюдения за пациентами после получения ими лечения по поводу ПКР [Guidelines..., 2013].

Изучение функционирования иммунной системы при возникновении и развитии ЗНО представляет огромный интерес поскольку, несмотря на значительные успехи в изучении молекулярных и генетических аспектов онкогенеза, в настоящее время нет достаточно ясного представления о роли противоопухолевого иммунитета, о взаимоотношениях, которые складываются между иммунной системой хозяина и развивающимися опухолями [Кадагидзе З.Г. и др., 2011; Парахонский А.П., 2011; Jung K. et al., 2013; Хоченкова Ю.А. и др., 2013]. В связи с этим, изучение иммунологических параметров при ПКР и определение возможности их использования для улучшения результатов лечения и прогнозирования исхода заболевания представляется актуальным направлением совершенствования онкологической помощи у данной категории больных.

Другим важным аспектом улучшения результатов лечения ЗНО является идентификация новых молекулярных маркеров для прогнозирования течения заболевания, а также оптимизации лечебно-диагностических подходов. С этой точки зрения представляются интересными данные о новых регуляторах биологического поведения опухолевых клеток, к которым, в том числе, относят внутриклеточный белок с преимущественной митохондриальной локализацией TSPO, белок-транслокатор. Известно участие TSPO в митохондриально-опосредованном апоптозе, клеточной пролиферации, стероидогенезе, внутриклеточном транспорте низкомолекулярных метаболитов, иммунном ответе и стресс-адаптации [Paradopoulos V. et al., 2006; Veenman L. et al., 2008]. На экспериментальных моделях показана возможность использования радиоизотопных лигандов TSPO для детекции опухолей и оценки эффективности экспериментальной противоопухолевой терапии *in vivo* при опухолях головного мозга и молочной железы в условиях позитронно-эмиссионной томографии [Alana M. et al., 2011; Buck J.R. et al., 2011; Awde A.R. et al., 2013]. В настоящее время установлено нарушение функционирования TSPO при многих злокачественных новообразованиях: опухоли головного мозга, кожи, молочной и предстательной железы, легкого, толстого кишечника, щитовидной железы, печени, надпочечника [Han Z. et al., 2003; Zeno S. et al., 2009; Klubo-Gwiedzinska J. et al., 2012], однако отсутствуют данные об особенностях экспрессии данного белка при ПКР.

Таким образом, в Красноярском крае отмечается существенный прирост заболеваемости, низкие показатели ранней диагностики и высокая смертность от ПКР. За последние годы, несмотря на высокую хирургическую активность и использование довольно широкого арсенала современных иммунотерапевтических средств, значительных успехов в лечении ПКР добиться

не удалось. Учитывая приведенные данные, разработка комплекса мероприятий, включающих оптимизацию организационных форм ранней диагностики заболевания, а также поиск новых иммунологических и молекулярных факторов прогноза, позволяющих персонализировать системную терапию и индивидуализировать динамическое наблюдение у пациентов с ПКР, представляется актуальным направлением улучшения результатов лечения данной категории больных.

Цель исследования. Совершенствование организационных форм ранней диагностики и лечебной тактики у больных почечно-клеточным раком, а также идентификация иммунологических и молекулярных факторов прогноза исхода заболевания.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ заболеваемости ПКР населения Красноярского края и рассчитать среднесрочный прогноз показателей.
2. Оценить медико-демографические и экономические потери населения Красноярского края вследствие смертности от ПКР.
3. Разработать и внедрить программу повышения эффективности ранней диагностики ПКР на основании результатов анализа онкоэпидемиологических показателей и основных управляемых факторов риска.
4. Провести анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения у больных диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию в зависимости от клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro*.
5. Изучить иммунологические параметры (показатели клеточного и гуморального иммунитета, активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови, клеточную чувствительность к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro*) и оценить их прогностическую значимость в отношении исхода заболевания у больных ПКР.
6. Изучить экспрессию TSPO, функционально связанных с ним белков (CYP450scs, PRAX-1, ACBD3) и маркера пролиферации Ki-67 в опухолевой и неизменной почечной ткани и оценить прогностическую значимость изучаемых молекулярных показателей в отношении исхода заболевания у больных ПКР.
7. Разработать на основании иммунологических и молекулярных факторов прогноза математическую модель выживаемости без прогрессирования у больных местнораспространенным ПКР.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Онкоэпидемиологическая ситуация в Красноярском крае характеризуется ростом показателей заболеваемости ПКР, низким уровнем активного выявления и ранней диагностики,

значительными медико-демографическими и экономическими потерями, обусловленными смертностью от данного заболевания. На основании анализа онкоэпидемиологических показателей и основных управляемых факторов риска развития заболевания разработана и внедрена программа оптимизации ранней диагностики ПКР.

2. Комбинированное лечение, включающее адъювантную иммунотерапию с учетом клеточной чувствительности к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* (КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro*), улучшает непосредственные результаты лечения, увеличивает время до прогрессирования и медиану общей выживаемости у больных диссеминированным ПКР.

3. Наиболее информативными иммунологическими и молекулярными факторами прогноза в отношении прогрессирования заболевания у больных ПКР являются дооперационный уровень активности фермента LDH и послеоперационный уровень активности NADPGDH в лимфоцитах периферической крови, отсутствие КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* и уровень экспрессии TSPO в опухолевой ткани.

4. Разработанная на основании иммунологических и молекулярных факторов прогноза дискриминантная модель позволяет определить риск прогрессирования заболевания у пациентов с местнораспространенным ПКР и имеет чувствительность – 96,2%, специфичность – 91,6%, диагностическую точностью – 95,7%.

Научная новизна. Впервые изучены половозрастные, территориальные и временные особенности заболеваемости ПКР в Красноярском крае. В 2003 – 2012 гг. установлен прирост заболеваемости ПКР в регионе, причем наиболее выраженный рост показателей отмечался в районах края. ПКР у мужчин встречался в 1,5-2,0 раза чаще, чем у женщин. Прирост заболеваемости среди мужчин в большей степени выявлен в возрастных группах 45-49 лет и 60-64 года, среди женщин – в группе 60-64 года. Впервые рассчитан прогноз заболеваемости ПКР в крае до 2017 г. С учетом выявленных тенденций, прогнозируется рост показателей заболеваемости ПКР в целом по региону в 1,4 раза, в районах края – в 1,7 раза по сравнению с 2003 г.

Определены медико-демографические и экономические потери края вследствие смертности от ПКР с помощью метода *DALY*. Потери *DALY* в результате преждевременной смертности населения от ПКР в 2008 – 2012 гг. оцениваются в 8 136 лет. Наибольшие абсолютные потери *DALY* у мужчин приходятся на возрастную группу – 55-59 лет, у женщин – на группу 60-64 года. Рассчитаны потери валового регионального продукта в Красноярском крае за 5 лет вследствие смертности от ПКР лиц трудоспособного возраста.

Впервые разработана на основании результатов онкоэпидемиологического исследования и анализа основных управляемых факторов риска программа оптимизации ранней диагностики ПКР.

Проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения больных диссеминированными формами ПКР при различных режимах адъювантной иммунотерапии в зависимости от показателей КЧ к IFN- α 2 *in vitro*. Показано увеличение частоты контроля над опухолью (объективные ответы + стабилизация), времени до прогрессирования и медианы общей выживаемости у больных диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию с учетом КЧ к IFN- α 2 *in vitro*.

Впервые исследованы особенности экспрессии TSPO и функционально связанных с ним белков (CYP450_{sc}, PRAX-1, ACBD3) в опухолевой ткани у больных ПКР. Установлено повышение уровня экспрессии и индекса Hscore TSPO, снижение показателей экспрессии фермента CYP450_{sc} в опухолевой ткани в сравнении с неизменной тканью почки. Индекс Hscore TSPO-ассоциированного белка PRAX-1 был снижен в ткани опухоли.

Установлена взаимосвязь параметров клеточного и гуморального иммунитета, активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови, КЧ к IFN- α 2 *in vitro*, показателей экспрессии TSPO и функционально связанных с ним белков у больных ПКР с основными клинико-морфологическими факторами заболевания.

Впервые с помощью комплексного анализа выявлены наиболее информативные иммунологические и молекулярные факторы прогноза при ПКР, ассоциированные с прогрессированием заболевания: снижение в лимфоцитах крови до операции уровня активности LDH, повышение после операции в лимфоцитах крови уровня активности NADPGDH, отсутствие после операции КЧ к IFN- α 2 *in vitro* и повышение в опухолевой ткани уровня экспрессии TSPO.

Впервые разработана дискриминантная модель выживаемости без прогрессирования у больных местнораспространенным ПКР на основании иммунологических и молекулярных факторов прогноза: уровня экспрессии TSPO в опухолевой ткани, относительного содержания CD19⁺-лимфоцитов в крови до операции и CD16⁺-лимфоцитов после операции, уровней активности G3PDH, LDH и NADIDH в лимфоцитах крови после операции.

Теоретическая и практическая значимость. Расширены фундаментальные представления об изменении внутриклеточных сигнальных путей и метаболизме трансформированных опухолевых клеток при ПКР на основании установленных особенностей экспрессии TSPO и функционально связанных с ним белков. Выявленная взаимосвязь

показателей экспрессии TSPO с основными клинико-морфологическим факторами ПКР предполагает возможность его использования в качестве молекулярной мишени для оптимизации диагностики и лечения данного заболевания.

Разработана программа оптимизации ранней диагностики ПКР на основании формирования группы повышенного риска развития заболевания, включающей женщин 60-64 лет с ожирением и артериальной гипертензией и курящих мужчин с артериальной гипертензией в возрасте 55-59 лет. Внедрение данной программы позволило увеличить показатели ранней диагностики ПКР (на I-II стадиях заболевания). Обоснована необходимость внедрения данной программы в районах Красноярского края.

Определение КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* в послеоперационном периоде у больных диссеминированным ПКР с благоприятным и промежуточным прогнозом позволяет персонализировать адъювантную иммунотерапию, улучшить непосредственные результаты лечения и увеличить время до прогрессирования и медиану общей выживаемости.

Исследование уровня экспрессии TSPO в опухолевой ткани, уровня активности LDH в лимфоцитах крови до операции, уровня активности NADPGDH в лимфоцитах крови после операции и КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* в послеоперационном периоде позволяют оценить вероятность прогрессирования заболевания у больных ПКР.

Созданная на основании иммунологических и молекулярных факторов прогноза дискриминантная модель выживаемости без прогрессирования у больных местнораспространенным ПКР имеет чувствительность – 96,2%, специфичность – 91,6%, диагностическую точность – 95,7%. Разработанная модель позволяет определить вероятность прогрессирования заболевания у больных с местнораспространенным ПКР в послеоперационном периоде и подобрать соответствующую схему динамического наблюдения.

Апробация работы. Основные положения и результаты научных исследований доложены и обсуждены на XI Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2007); III региональной конференции молодых ученых имени академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (г. Томск, 2008); Российской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование онкологической помощи в современных условиях» (г. Барнаул, 2008); XII Российском онкологическом конгрессе (г. Москва, 2008); IV конгрессе Российского общества онкоурологов (г. Москва, 2009); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири» (г. Красноярск, 2010); V региональной конференции молодых ученых имени академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (г. Томск, 2010); XIII межрегиональной научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (г. Абакан, 2010); IX межрегиональной научно-практической конференции урологов Сибири с международным участием «Современные аспекты урологии, онкоурологии» (г. Красноярск, 2010); международном симпозиуме «Состояние и перспективы формирования здорового образа жизни» (г. Красноярск, 2010); межрегиональной научно-практической конференции «60 лет онкологической службе республики Тыва» (г. Кызыл, 2010); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы онкологии» (г. Красноярск, 2010); VI конгрессе Российского общества онкоурологов (г. Москва, 2011); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии» (г. Красноярск, 2011); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня» (г. Красноярск, 2012); международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине» (г. Новосибирск, 2013); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-практические аспекты современной онкологии» (г. Красноярск, 2013).

Работа отмечена Государственной премией Красноярского края за высокие результаты в научных разработках, направленных на социально-экономическое развитие региона (2012 г.) и явилась победителем конкурса оригинальных исследований молодых ученых Российского общества онкоурологов (2012 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 15 статей в журналах перечня ВАК.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования использованы при подготовке методических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения Красноярского края «Состояние онкологической помощи больным раком почки в Красноярском крае, пути совершенствования», «Организация ранней диагностики злокачественных новообразований», «Концепция развития онкологической службы Красноярского края на 2011-2020 годы», «Адьювантная иммунотерапия метастатического рака почки», предназначенных для врачей, а также интернов и ординаторов, обучающихся по специальности «онкология». Материалы исследования включены в рабочие программы по специальности «Онкология» для интернов, ординаторов, слушателей системы дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», а также внедрены в практику в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер», центральной научно-

исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро», ФГБУЗ ФМБА России «Медико-санитарная часть №42» (г. Зеленогорск), ФГБУЗ ФМБА России «Клиническая больница №51» (г. Железногорск), ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер» (Республика Хакасия), ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» (Республика Тыва), ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск).

Личный вклад автора. Автором лично выполнены обзор литературных данных, планирование диссертационного исследования, набор исходных данных, статистический анализ и интерпретация результатов исследования, подготовка научных публикаций, написание диссертации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 340 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка цитируемой литературы, 4 приложений. Работа иллюстрирована 76 рисунками и 58 таблицами. Библиография включает 444 источника, из которых 62 отечественных и 382 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для *эпидемиологического раздела работы* информационной основой послужил онкологический регистр КККОД. Проведен анализ 3 369 случаев ПКР зарегистрированных в Красноярском крае в 2003-2012 гг. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Описательная статистика представлена в виде абсолютных значений и относительных коэффициентов. Использовались интенсивные общие и повозрастные показатели заболеваемости ПКР, рассчитанные на 100 тыс. населения соответствующего возраста и пола; абсолютные и интенсивные показатели смертности и медико-демографических потерь от ПКР, рассчитанных по методу *DALY*. Данные изучались по г. Красноярску, районам края и региону в целом. Для сравнения уровней заболеваемости и смертности населения г. Красноярска и края производился расчет ИП и СП. Использовался прямой метод стандартизации на основе европейского стандарта численности населения ВОЗ [Методика..., 2012]. Для оценки динамики заболеваемости и смертности определялся темп прироста [Петрова Г.В. с соавт., 2005].

Для выравнивания динамических рядов, построенных при изучении заболеваемости ПКР, применялся метод расчета скользящих средних для трех соседних уровней ряда и расчет групповых средних за 2 периода (2003-2007 гг. и 2008-2012 гг.). При расчете скользящих

средних, для крайних уровней динамического ряда использовалась формула Урбаха [Урбах В.Ю., 1963].

Для анализа динамики показателей и прогнозирования заболеваемости ПКР производили оценку линейных и полиномиальных уравнений тренда, с расчетом коэффициентов аппроксимации R^2 .

В качестве источника информации о численности и половозрастной структуре населения региона, абсолютных цифрах умерших от всех причин и ПКР, объемах и динамике производства валового регионального продукта (ВРП) использовались данные Территориального органа государственной статистики по Красноярскому краю.

Медико-демографические и экономические потери населения Красноярского края вследствие смертности от ПКР за 2008-2012 гг. были рассчитаны по методике *DALY*. Показатель *DALY* рассчитывается как разница между реальным состоянием здоровья населения на данный момент и ситуацией, когда каждый человек доживает до возраста средней продолжительности жизни в состоянии полного здоровья [Prüss-Üstün A., 2003].

Для оценки основных управляемых факторов риска развития ПКР (курение, ожирение, артериальная гипертензия), сформирована случайная выборка в количестве 500 пациентов с ПКР в возрасте 30-64 года, наблюдавшихся в КККОД в 2002-2009 гг. В качестве группы контроля включены в исследование 858 жителей Красноярского края с аналогичными половозрастными показателями. Оценка показателей, связанных с курением, проводилась на основании анкетирования. Оценка массы тела проводилась с помощью индекса А. Quetelet. Артериальная гипертензия констатировалась у лиц, имеющих в анамнезе гипертоническую болезнь, либо стойкое повышение цифр АД более 140/90 мм рт. ст. Оценка вероятности развития ПКР при наличии факторов риска проводилась путем расчета отношения шансов в таблицах сопряженности 2x2.

Состояние онкологической помощи больным ПКР в Красноярском крае оценивалось по формам №35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» [Состояние..., 2000]. Данные о показателях онкологической помощи больным ПКР в РФ и СФО взяты из изданий ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России за 2011-2012 гг.

В клинический раздел исследования включены 447 больных ПКР, получавших лечение в КККОД в 2002-2009 гг. Средний возраст наблюдаемых пациентов составил $56,96 \pm 0,51$ лет, среди них мужчин – 258 (57,7%), женщин – 189 (42,3%). Правосторонняя локализация опухолевого процесса отмечалась у 225 (50,3%) больных, левосторонняя – у 222 (49,7%). Распределение по стадиям опухолевого процесса: I стадия диагностирована у 175 (39,2%), II стадия – у 61 (13,6%), III стадия – у 104 (23,3%), IV стадия – у 107 (23,9%) больных ПКР.

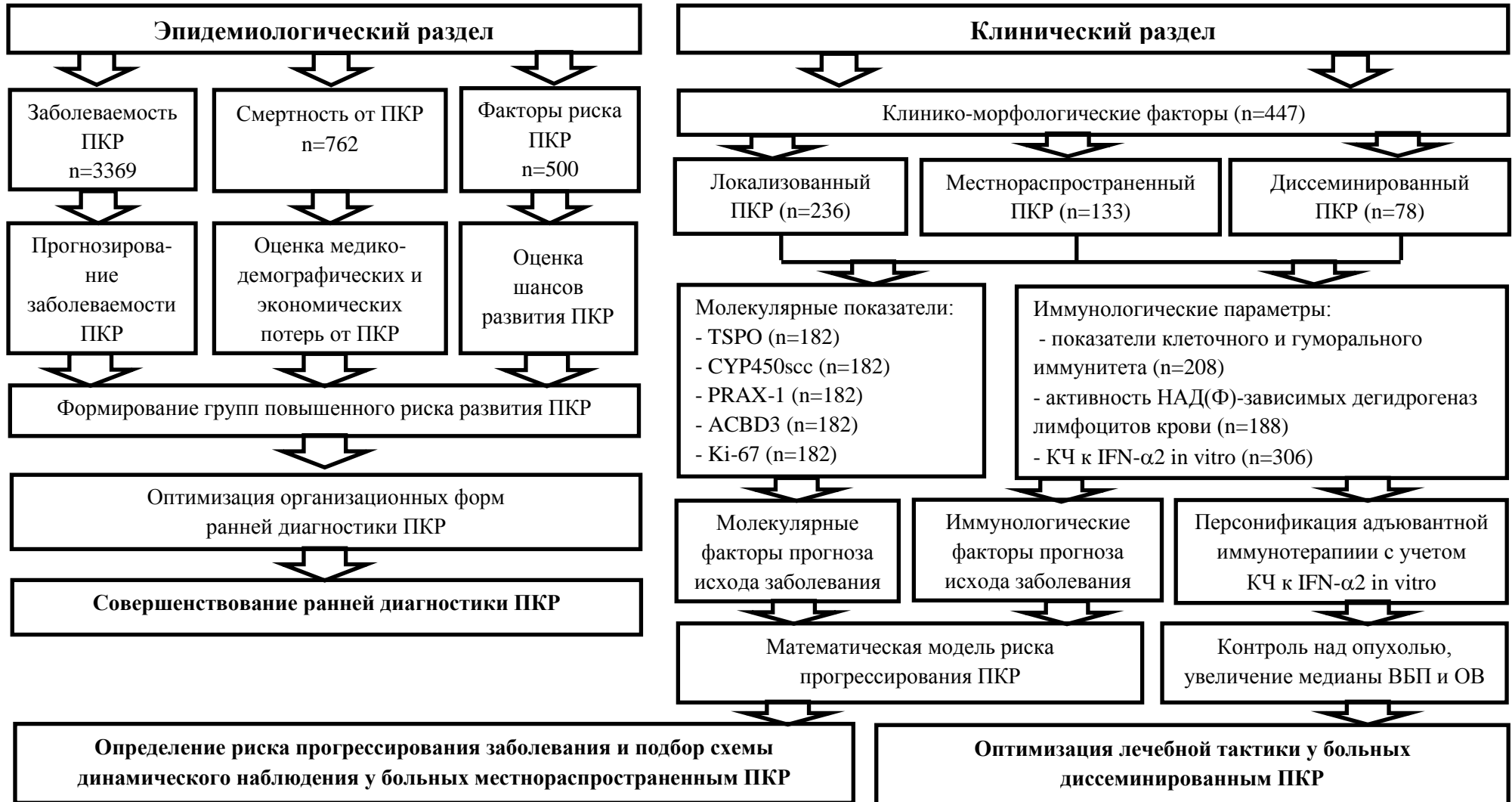


Рис. 1. Дизайн исследования

Всем 447 пациентам выполнено оперативное лечение: радикальная нефрэктомия – 339 (75,8%), расширенная нефрэктомия – 18 (4,0%), циторедуктивная нефрэктомия – 70 (15,7%), органосохраняющие операции – 20 (4,5%).

В зависимости от распространенности опухолевого процесса больные ПКР, включенные в исследование, были разделены на три группы. Первую группу составили 236 (52,8%) больных ПКР с локализованными формами, вторую – 133 (29,8%) пациента с местнораспространенными, третью – 78 (17,4%) больных с диссеминированными формами заболевания.

Больные ПКР I и II групп получали только оперативное лечение, в III группе пациентам проводилось комбинированное лечение, включающее помимо хирургического вмешательства адъювантную иммунотерапию IFN- α 2. В зависимости от режима проведения адъювантной иммунотерапии больные III группы были разделены на две подгруппы – IIIА и IIIБ. IIIА подгруппа – 48 (61,5%) больных диссеминированным ПКР, получавших лечение с учетом КЧ к IFN- α 2 *in vitro* [Пат. 2293988..., 2007]. IIIБ подгруппа – 30 (38,5%) больных диссеминированными формами заболевания, не имеющих КЧ к IFN- α 2 *in vitro* и получавших адъювантную иммунотерапию по стандартной схеме: 3 млн. МЕ IFN- α 2 внутримышечно, ежедневно [Рафальский В.В., 1997]. При обоих режимах интерферонотерапии количество инъекций на цикл составляло 12, перерыв между циклами – 3 недели. Сравнимые IIIА и IIIБ подгруппы были сопоставимы по половозрастным показателям, характеру оперативного вмешательства и основным клинико-морфологическим характеристикам.

Оценка ответа на адъювантную иммунотерапию у больных диссеминированным ПКР проводилась в соответствии с критериями RECIST. Гематологическая и негематологическая токсичность лечения оценивалась в соответствии с критериями NCIC CTC.

Все больные ПКР после окончания лечения находились под динамическим 5-летним наблюдением. Оценивались показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ).

Для проведения иммунологических исследований у наблюдаемых больных ПКР (n=306) натощак забиралась венозная кровь до операции и через 2 недели после хирургического вмешательства. В качестве группы контроля обследованы здоровые доноры аналогичного возраста (n=44).

Имунофенотип лимфоцитов крови больных ПКР оценивали с помощью наборов для непрямой флуоресценции (ООО «Сорбент», Москва). Определяли содержание CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD16⁺-, CD19⁺- и HLA-DR⁺ клеток в периферической крови. Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле [Mancini G. et al., 1965].

Клеточную чувствительность к интерферону- $\alpha 2$ *in vitro* у больных ПКР определяли по методу Л.М. Куртасовой с соавт. [Способ..., 2007].

Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови проводили биолюминесцентным методом [Савченко А.А., 1989]. Изучали показатели активности следующих оксидоредуктаз: глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы (G6PDH, КФ 1.1.1.49), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (G3PDH, КФ 1.1.1.8), малик-фермента (NADPMDH, КФ 1.1.1.40), НАД⁺- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (LDH и R_LDH, КФ 1.1.1.27), НАД⁺- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (MDH и R_MDH, КФ 1.1.1.37), НАДФ⁺- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (NADPGDH и R_NADPGDH, КФ 1.4.1.4), НАД⁺- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (NADGDH и R_NADGDH, КФ 1.4.1.2), НАД⁺- и НАДФ⁺-зависимых изоцитратдегидрогеназ (NADIDH, КФ 1.1.1.41 и NADPIDH, КФ 1.1.1.42, соответственно) и глутатионредуктазы (GR, КФ 1.6.4.2).

Анализ морфологических факторов у больных ПКР (n=447) проводился на основании протоколов морфологического исследования операционного материала. Оценивались стадия заболевания в соответствии с классификацией TNM (7-е изд., 2009), гистологический вариант в соответствии с классификацией ВОЗ (2004), микроваскулярная ангиолимфатическая инвазия, опухолевые гистологические некрозы, инвазия опухоли в окружающие ткани и чашечно-лоханочную систему, степень гистологической злокачественности (СГЗ) по S.A. Fuhrman, инфильтрация стромы опухоли иммунокомпетентными клетками (ИКК).

Иммуногистохимическое окрашивание неизменной ткани почки (n=20) и опухолевых срезов (n=182) проводили согласно стандартному протоколу с применением двухшаговой полимерной системы визуализации «*EnVision+Dual Link System-HRP*» Dako Cytomation. Иммуногистохимическую реакцию проводили с антителами: Anti-TSPO polyclonal antibody (Trevigen, Великобритания), Human P450sc (CYP11A1) antibody – (Corgen Inc., Тайвань), Ki-67 Antigen (ДАКО, Дания), Anti-ACBD3 (Abcam, Великобритания), Anti-PRAX-1 (Abcam, Великобритания). Оценку результатов иммуногистохимического окрашивания проводили на основании характера реакции (ядерная / цитоплазматическая), количества положительно окрашенных клеток на 100 опухолевых или неизменных клеток и индекса Hscore, отражающего дифференцировку степени окрашивания клеток.

Микроскопическое исследование и фотографирование проводили с применением светового микроскопа Olympus BX45 (Japan) (объективы x4, x10, x20, x40 x63; окуляры x10) с насадкой для фото-, видеодокументации Olympus DP 25 и пакетом программного обеспечения Cell^D.

Уровень мРНК TSPO определяли с помощью метода *Real Time PCR*.

Для статистической обработки данных использовались компьютерные программы «Microsoft Office Excel 2010», «Statistica 6.1», «IBM SPSS 19.0».

Проверка характера распределения количественных переменных проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилкса и Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение переменной не отличалось от нормального, то в описательной статистике использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Если распределение совокупностей данных отличалось от нормального, то для описания использовали медиану и квартили (Me , C_{25} - C_{75}) [Гланц С., 1999].

Проверку статистической значимости различий, в зависимости от характера распределения переменных, проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок или непараметрического критерия Манна-Уитни. При оценке динамики изменения аналогичных признаков в связанных группах применялся t-критерий Стьюдента для зависимых выборок или критерий Вилкоксона.

Значимость различий качественных и порядковых признаков оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность и точного критерия Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для анализа корреляционной связи между исследуемыми признаками, применялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

Для изучения показателей 5-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных ПКР использован метод анализа дожития по Каплану-Мейеру. Для определения факторов прогноза, оказывающих статистически значимое влияние на показатели выживаемости, использовался метод регрессионного анализа Кокса. Для создания прогностических моделей использован метод дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ заболеваемости ПКР населения Красноярского края. За период 2003-2012 гг. отмечается прирост ИП заболеваемости ПКР в Красноярском крае на 32,0% с $10,6 \pm 0,7$ ‰ до $14,0 \pm 0,7$ ‰. При этом среди жителей районов края отмечается устойчивая линейная тенденция ($R^2=0,802$) к росту заболеваемости ПКР за исследуемый период, прирост ИП составил 39,2%, среднегодовой темп прироста - 4,2%. Прирост СП заболеваемости ПКР в регионе за 10 лет составил 17,7% (с $11,3 \pm 0,6$ ‰ до $13,3 \pm 0,7$ ‰), в районах края - 21,1%, в г. Красноярске – 17,1% (табл. 1).

При анализе гендерных особенностей заболеваемости установлено, что за исследуемый период заболеваемость ПКР среди мужчин выросла по ИП на 37,2% (с $12,1 \pm 0,9$ ‰ до $16,6 \pm 1,1$ ‰), по СП на 25,2% (с $15,1 \pm 1,3$ ‰ до $18,9 \pm 1,6$ ‰). Заболеваемость среди женщин

по ИП увеличилась на 26,1% (с $9,2 \pm 1,0^{\circ}/_{\text{oooo}}$ до $11,6 \pm 0,8^{\circ}/_{\text{oooo}}$), по СП – на 12,5% ($8,5 \pm 0,9^{\circ}/_{\text{oooo}}$ до $9,6 \pm 0,9^{\circ}/_{\text{oooo}}$). ПКР у мужчин встречался в среднем в 1,5 раза чаще, чем у женщин по ИП (по СП – в 2,0 раза). Прирост заболеваемости среди мужчин в большей степени произошел за счет возрастных групп 45-49 лет и 60-64 года, среди женщин – за счет группы 60-64 года. Отличия динамики и уровня СП заболеваемости ПКР отражают более молодую структуру мужского населения Красноярского края по сравнению с женским.

Таблица 1

Показатели заболеваемости ПКР среди населения г. Красноярска и Красноярского края
в 2003-2012 гг. (на 100 тыс. населения)

Год	г. Красноярск		районы Красноярского края	
	ИП	СП	ИП	СП
2003	11,5±1,1	12,3±1,2	10,2±0,8	10,9±0,8
2004	14,7±1,3	16,1±1,4	11,2±0,7	11,4±0,8
2005	12,1±1,1	12,9±1,3	10,3±0,7	10,3±0,8
2006	11,9±1,1	12,9±1,3	11,5±0,8	11,1±0,8
2007	12,3±1,1	13,3±1,3	11,4±0,8	11,2±0,8
2008	12,8±1,2	13,1±1,2	10,8±0,8	11,0±0,8
2009	11,7±1,1	12,0±1,3	12,9±0,8	12,3±0,8
2010	10,3±1,0	10,8±1,1	13,7±0,8	13,2±0,8
2011	12,0±1,1	12,3±1,2	15,1±0,9	13,9±0,9
2012	13,8±1,2	14,4±1,3	14,2±0,9	13,2±0,8
Среднегодовой прирост, %	-0,4	-1,0	4,2	2,6

В г. Красноярске как у мужчин, так и у женщин отмечаются выраженные колебания показателей заболеваемости в их динамике. Наиболее устойчивой тенденцией является снижение заболеваемости ПКР, наблюдавшееся среди мужчин с 2006 г. по 2011 г., среди женщин какие-либо устойчивые тенденции отсутствовали. В районах края наблюдается существенный рост показателей заболеваемости, как среди мужчин, так и среди женщин. Среди мужского населения Красноярского края заболеваемость ПКР за исследуемый период по ИП увеличилась на 49,9% (с $11,4 \pm 1,0^{\circ}/_{\text{oooo}}$ до $17,0 \pm 1,4^{\circ}/_{\text{oooo}}$), среднегодовой прирост составил 3,3%. По СП у мужчин прирост заболеваемости ПКР к 2003 г. достиг 33,8%, среднегодовой прирост - 1,7%. Среди женщин Красноярского края за анализируемый 10-летний период заболеваемость ПКР выросла на 28,8% по ИП и на 10,3% по СП, а 5-летний прирост заболеваемости с 2006 г. составил соответственно 58,9% и 47,6%. Среднегодовой прирост заболеваемости ПКР среди женщин края составил 5,4% по ИП и 4,1% - по СП (табл. 2).

У населения Красноярского края начиная с 30 лет, заболеваемость ПКР растет как у мужчин, так и у женщин. При этом у мужчин в 2003-2007 гг. самая высокая по возрасту заболеваемость отмечена в возрастной группе 70-74 года, а в 2008-2012 гг. пик сместился в

возрастную группу 60-64 года. Наиболее выраженный прирост заболеваемости отмечен в возрастных группах – 30-34 года – в 2,5 раза, 40-44 года – на 28,5%; 45-49 лет – на 20,4% и 60-64 года – на 69,7%. Именно три последние возрастные группы обеспечили рост показателя заболеваемости среди мужчин в целом, несмотря на его снижение в ряде возрастов. Самая высокая заболеваемость ПКР среди женского населения Красноярского края была отмечена как в 2003-2007 гг., так и в 2008-2012 гг. в возрастной группе 70-74 года. У женщин отмечен прирост заболеваемости ПКР во всех возрастных группах. Самый высокий прирост отмечен в возрастных группах 30-34 года – на 39,6%, 35-39 лет – на 84,5% и 40-44 года – на 96,9%.

Таблица 2

Показатели стандартизованной заболеваемости ПКР населения г. Красноярска и края
в 2003-2012 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего пола)

Год	г. Красноярск		районы Красноярского края	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
2003	18,6±2,6	8,6±1,3	13,9±1,4	8,7±0,9
2004	23,1±3,1	12,4±1,6	16,6±1,6	8,0±0,9
2005	21,0±2,9	8,5±1,3	14,9±1,5	7,6±0,9
2006	23,9±3,2	7,1±1,2	18,2±1,6	6,5±0,8
2007	19,4±2,6	9,9±1,4	17,0±1,5	7,2±0,8
2008	20,6±2,5	8,8±1,3	15,6±1,5	8,2±0,9
2009	17,7±2,3	8,9±1,3	16,4±1,5	9,4±0,9
2010	16,7±2,4	7,5±1,2	16,7±1,4	10,6±1,0
2011	17,0±2,2	9,4±1,3	16,7±1,4	11,9±1,1
2012	19,9±2,4	10,5±1,4	18,6±1,6	9,6±0,9
Среднегодовой прирост, %	-2,1	-0,3	1,7	4,1

Для получения оценок прогноза заболеваемости до 2017 г. рассмотрена динамика уровней заболеваемости ПКР в г. Красноярске, районах края и по региону в целом за 10 лет. Заболеваемость ПКР, при условии сохранения описываемой регрессионным уравнением тенденции, среди населения Красноярского края в 2017 г. может вырасти до $15,2 \pm 0,7\text{‰}$, т.е. в 1,4 раза по сравнению с 2003 г. и на 8,6% по отношению к 2012 г. Наиболее высокий уровень аппроксимации ($R^2=0,802$) имело линейное уравнение описывающее динамику данного показателя среди населения районов края. При использовании данного уравнения, прогнозируемый уровень заболеваемости ПКР среди населения районов Красноярского края к 2017 г. может составить $16,9 \pm 1,0\text{‰}$, т.е. вырасти в 1,7 раза по сравнению с 2003 г. и на 19,0% по отношению к 2012 г. Самый низкий коэффициент аппроксимации ($R^2=0,012$) имело уравнение, прогнозирующее заболеваемость ПКР в г. Красноярске. Согласно ему, в 2017 году можно ожидать незначительного снижения заболеваемости ПКР по г. Красноярску с $13,8 \pm 1,2\text{‰}$ до $11,8 \pm 1,2\text{‰}$ (рис. 2).

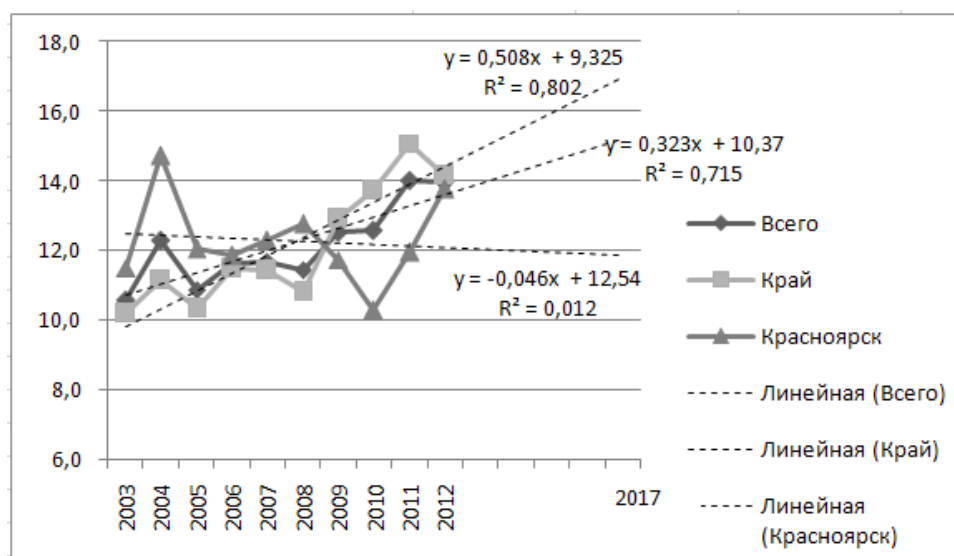


Рис. 2. Среднесрочный прогноз заболеваемости ПКР населения г. Красноярска, районов края и региона в целом (на 100 000 населения)

Анализ медико-демографических и экономических потерь, обусловленных смертностью населения Красноярского края от ПКР. За период 2008-2012 гг. в Красноярском крае смертность от ПКР в среднем составила $5,4 \pm 0,2\text{‰}$. При изучении динамики ИП смертности от ПКР в регионе установлено преобладание в 1,7-2,4 раза смертности среди мужского населения в сравнении с женским. Данная тенденция преимущественно складывается за счет разницы в смертности между мужчинами и женщинами в районах края.

В г. Красноярске среди мужского населения края отмечается устойчивая линейная тенденция ($R^2=0,885$) к снижению смертности от ПКР за исследуемый период - с $8,3 \pm 0,5\text{‰}$ до $6,3 \pm 0,5\text{‰}$. За 5 лет наблюдения ИП снизился на 24,6%, среднегодовой темп убыли составил - 6,3%. Смертность от ПКР среди женского населения характеризуется чередованием снижения и увеличения уровней показателя в отдельные годы периода исследования, при этом среднегодовой темп убыли составил - 2,9%. Для обоих полов за 5 лет наблюдения ИП смертности от ПКР снизился на 14,7%, среднегодовой темп убыли - 5,0%.

Сходную динамику демонстрирует СП смертности от ПКР, который за исследуемый период у мужчин превышал аналогичный показатель среди женщин в 2,3-3,5 раза (рис. 3). Среди мужчин смертность от ПКР по СП за исследуемый период снизилась с $10,4 \pm 4,1\text{‰}$ до $7,2 \pm 3,3\text{‰}$. 5-летняя убыль СП смертности составила 30,8%, среднегодовой темп убыли - 9,1%. Среди женского населения выраженных тенденций изменения СП смертности отмечено не было. СП смертности от ПКР среди всего населения края снизился на 26,3%, среднегодовой темп убыли - 6,4%.

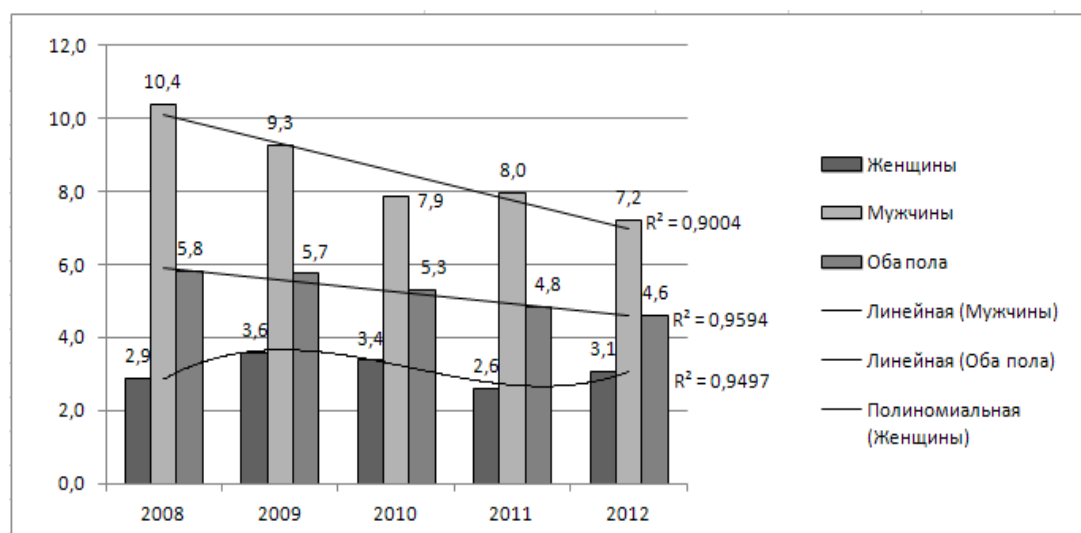


Рис. 3. Динамика стандартизованного показателя смертности населения Красноярского края от ПКР в 2008-2012 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего пола)

Обращает на себя внимание существенно более высокий уровень смертности от ПКР в районах края по сравнению с краевым центром. В 2008 г. уровень смертности в крае превысил показатель г. Красноярска в 1,1 раза, в 2010 г. – в 1,6 раза, в 2012 г. – в 2,4 раза. Причем, если в крае уровень смертности практически не изменился, то в г. Красноярске среднегодовой темп снижения смертности составил 21,3%.

Аналогичная тенденция отмечена и при сравнении смертности от ПКР между городом и районами края по полу. В среднем, среди мужского населения районов края смертность за период наблюдения была выше по ИП – в 2,3 раза (по СП – в 2,0 раза) по сравнению с мужчинами г. Красноярска. Среди женщин различия были несколько меньше – в среднем в 1,5 раза по ИП и в 1,3 раза – по СП. Меньшая разница между г. Красноярском и Красноярским краем по СП смертности объясняется более молодой возрастной структурой населения краевого центра.

За период 2008-2012 гг. из-за смертности населения Красноярского края от ПКР было потеряно в абсолютных числах 8 136 единиц *DALY*, из которых на долю потерь среди мужского населения приходится 63,1% (5132 *DALY*) и 36,9% (3004 *DALY*) – среди женщин. Средние потери на 100 тыс. населения своего пола среди мужчин за период наблюдения составили 76,7 единиц *DALY* и в 1,9 раз превысили потери среди женщин.

Наибольшие абсолютные и относительные потери *DALY* среди мужчин пришлись на возрастную группу 55-59 лет. При этом на трудоспособные возраста приходится более половины – 55,7% потерь. Среди женского населения Красноярского края максимальная доля абсолютных потерь *DALY* пришлась на возрастную группу 60-64 года (рис. 4).

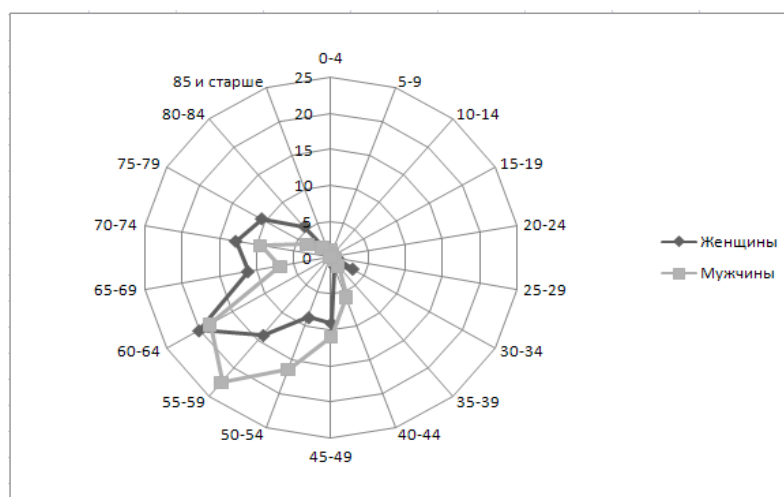


Рис. 4. Возрастная структура потерь DALY в связи со смертностью от ПКР среди мужского и женского населения Красноярского края в 2008-2012 гг. (%)

В г. Красноярске в 2008 -2012 гг. из-за смертности населения от ПКР было потеряно 1799 единиц *DALY*, из них 55,8% (1004 *DALY*) у мужчин и 44,2% (795 *DALY*) у женщин. Среди мужского населения наибольшие абсолютные потери *DALY* пришлись на возрастную группу 55-59 лет, у женщин – на возрастную группу 60-64 года. В целом, за анализируемый период среди мужчин г. Красноярска на трудоспособные возраста пришлось 59,8% потерь *DALY*, среди женщин – 34,1%.

За 2008-2012 гг. в районах Красноярского края суммарные потери *DALY* составили 6 244 единиц, из которых на долю мужского населения пришлось 65,2% (4068 *DALY*), на долю женщин – 34,8% (2176 *DALY*). Данное соотношение между потерями *DALY* среди мужчин и женщин обеспечивает существенное преобладание потерь среди мужского населения на уровне Красноярского края в целом. Среди мужского населения, как и в краевом центре, наибольшие абсолютные потери *DALY* пришлись на возрастную группу 55-59 лет, у женщин – на возрастную группу 60-64 года. Случаи смерти среди мужчины в возрастах младше 60 лет в районах Красноярского края в 2008-2012 гг. обеспечили 59,3% потерь *DALY*. Среди женщин на потери *DALY* до 60 лет пришлось 40,3%.

Обращает на себя внимание, что на протяжении всего исследуемого периода ИП потерь *DALY* среди мужского населения Красноярского края превышал аналогичный показатель среди женщин в 1,4 – 2,7 раза.

Принимая во внимание, что единица *DALY* соответствует одному потерянному году здоровой жизни можно приблизительно оценить потери ВРП Красноярского края от утраченных лет здоровой жизни, обусловленных смертностью от ПКР. Суммарные потери ВРП за период наблюдения можно оценить в 2,0 млрд. руб. (табл. 3).

Оценка экономического ущерба Красноярскому краю вследствие смертности лиц трудоспособного возраста от ПКР в 2008-2012 гг.

Год	Потери DALY	ВРП края на душу населения, тыс. рублей	Экономический ущерб, млн. рублей
2008	1053	255,4	268,9
2009	1236	258,9	320,0
2010	1077	364,5	392,6
2011	1276	420,2	536,2
2012	1138	421,7	479,9
Всего	5780	-	1997,6

Таким образом, за 2003-2012 гг. показатель заболеваемости ПКР в регионе увеличился на 17,7%, причем наибольший прирост заболеваемости отмечался среди населения районов края - 21,2%. При сохранении сложившихся тенденций к 2017 г. прогнозируется рост показателей заболеваемости ПКР у населения Красноярского края в 1,4 раза, в районах края - в 1,7 раза. За 2008-2012 гг. из-за смертности населения региона от ПКР было потеряно в абсолютных числах 8136 единиц *DALY* (лет здоровой жизни). Наибольшие абсолютные потери *DALY* у мужчин приходятся на возрастную группу – 55-59 лет, у женщин – на группу 60-64 года. Смертность от ПКР имеет существенное значение, как причина экономических потерь для Красноярского края, о чем свидетельствуют потери ВРП региона за анализируемый период, оцениваемые в 2 млрд. руб.

Анализ основных управляемых факторов риска развития ПКР у населения Красноярского края. Среди управляемых факторов риска при ПКР с точки зрения доказательной медицины установлена значимость только трех: курения, ожирения и артериальной гипертензии [Guidelines..., 2013].

Частота табакокурения среди больных ПКР составляет $49,0 \pm 2,2\%$, при этом количество курящих мужчин - $73,8 \pm 2,0\%$ (в 1,5 раза превышает средний показатель по краю), женщин - $15,9 \pm 1,6\%$ (ниже краевых показателей). У курящих мужчин в возрасте 45-49 лет риск возникновения ПКР возрастает в 5,3 раза, в 50-54 года – в 3,2 раза, в 55-59 лет – в 2,6 раза, в 60-64 года – в 3,1 раза по сравнению с некурящими жителями края ($p < 0,05$).

$31,6 \pm 2,1\%$ пациентов с ПКР имеют ожирение, причем женщин с ожирением в 1,9 раза больше, чем мужчин. У женщин с ПКР отмечается преобладание лиц с ожирением в возрасте 40-44 и 60-64 года по сравнению с жительницами края, что значимо повышает риск развития заболевания в 6,3 и 2,2 раза соответственно для женщин с ожирением в данных возрастных группах.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди больных ПКР составляет $70,2 \pm 2,0\%$, что в 1,6 раза выше, чем у населения Красноярского края. У мужчин данный показатель практически на 10% ниже, чем у женщин. Возрастной пик АГ приходится у лиц обоих полов на возраст 60-64 года. Повышение риска развития ПКР в 2,4 раза статистически подтверждено только для мужчин с АГ в возрасте 40-45 лет.

Таким образом, при анализе основных управляемых факторов риска у больных ПКР установлено, что для мужчин более значимы такие факторы риска как курение и артериальная гипертензия (повышают риск развития ПКР в 2,9 и 3,3 раза соответственно), а для женщин – ожирение и артериальная гипертензия (в 2,6 и 3,2 раза соответственно) (табл. 4). Сочетаются все три фактора риска у $13,6 \pm 2,0\%$ мужчин и у $8,4 \pm 1,9\%$ женщин с ПКР.

Таблица 4

Отношение шансов развития ПКР в зависимости от факторов риска

Фактор риска	Пол	Отношения шансов	95% ДИ	
			нижняя граница	верхняя граница
Курение	Мужчины	2,894*	2,091	4,007
	Женщины	0,881	0,566	1,369
Ожирение	Мужчины	1,494	0,998	2,238
	Женщины	2,621*	1,860	3,693
Артериальная гипертензия	Мужчины	3,256*	2,378	4,458
	Женщины	3,232*	2,245	4,653

Прим.: * - статистически значимые отношения шансов

Состояние онкологической помощи больным ПКР в Красноярском крае. За 2003-2012 гг. в Красноярском крае на диспансерный учет взято 3 369 больных с впервые в жизни установленным диагнозом ПКР. Удельный вес ПКР составил 3,6% от общего числа ЗНО, выявленных за указанный период в крае. В 2012 г. на диспансерном учете в КККОД состояло 2 309 больных ПКР, что составляет 4,7% от наблюдаемого контингента пациентов с ЗНО (49 488 больных). Наибольшие показатели заболеваемости ПКР наблюдались в городах и районах центральной и южной группы.

Удельный вес пациентов с морфологически верифицированным ПКР в крае за период 2003-2012 гг. составил 85,5%. В 2012 г. доля морфологически подтвержденного ПКР была на 12,4% выше, чем в 2003 г. и составила 86,4% (в РФ – 76,5%).

В Красноярском крае за анализируемые 10 лет показатель диагностики ПКР на I-II стадии заболевания значительно вырос: с 17,4% до 46,2%, хотя остается ниже показателей в РФ – 55,8% и СФО – 53,0. Наиболее высокие показатели ранней диагностики ПКР отмечались в районах Центральной, Норильской группы и Таймырском муниципальном районе.

Доля больных с диссеминированными формами ПКР за период 2003-2012 гг. составила 17,6%. В 2012 г. в Красноярске больных с IV стадией ПКР диагностировано 14,3%, в сельских районах – 24,2%, в целом по краю – 20,6% (в РФ – 21,5%, в СФО – 20,9%). Наиболее высокие показатели запущенности выявлены в следующих районах: Тасеевский (50%), Уярский (43,7%), Партизанский (38,1%), Краснотуранский (37,2%), Балахтинский (36,2%), Дзержинский (36,0%).

За анализируемый период в крае удельный вес больных с неустановленной стадией ПКР снизился с 20,1% до 4,6% (в 2012 г. в РФ – 2,6%, в СФО – 4,6%).

За 10 лет активно выявлен 261 больной ПКР, что составляет 7,8% (колебания по годам от 5,4 до 10,2%). В 2012 г. удельный вес случаев активного выявления ПКР составил 7,5% (РФ – 11,1%; СФО – 9,8%). Наиболее высокие показатели отмечались в г. Норильске (14,1%), Туруханском районе (22,9%), Таймырском муниципальном районе (16,3%), г. Дивногорске (27,6%), г. Сосновоборске (19,8%), г. Ачинске (15,8%), Назаровском районе (19,8%). Ни одного случая ПКР не было диагностировано за 10 лет активно в 24 (54,5%) районах края.

За анализируемый период годовая летальность при ПКР в Красноярском крае уменьшилась с 32,6% до 16,5% (РФ – 18,3%, СФО – 20,3%). Среди жителей г. Красноярска доля умерших в течение одного года после постановки диагноза ПКР составила 6,6%, у сельского населения средний показатель – 20,7%.

Летальность больных от ПКР в регионе снизилась с 13,2% в 2003 г. до 4,9% в 2012г. (РФ – 5,5%, СФО – 6,3%). Наиболее низкие показатели летальности в г. Красноярске (2,4%), г. Дивногорске (2,7%), г. Минусинске (4,2%), г. Назарово (4,2%); наиболее высокие - в Каратузском (23,8%), Краснотуранском (18,2%), Северо-Енисейском (33,3%), Манском районах (33,3%).

За 2003-2012 гг. количество лиц с ПКР, находящихся на учете 5 лет и более увеличилось с 39,6% в 2003 г. до 48,4% в 2012 г. (в РФ – 51,0%, в СФО – 49,8%). В г. Красноярске данный показатель увеличился с 43,1% до 50,5%, в сельских районах края с 36,5% до 47,3%.

В Красноярском крае за анализируемый период величина индекса накопления контингентов больных ПКР колебалась от 4,1 до 6,5. В 2012 г. данный показатель в Красноярском крае составил 6,4 (в РФ – 6,7 в СФО – 6,2). Наиболее высокие показатели индекса накопления отмечались в г. Сосновоборске (9,2), г. Бородино (7,2), а также Ужурском (9,6), Березовском (7,4), Новоселовском (7,2) и Большемурутинском районах (7,1).

Таким образом, анализ состояния онкологической помощи больным ПКР в Красноярском крае свидетельствует о низких показателях ранней диагностики заболевания и недостаточном объеме лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в регионе. Показатель активного выявления ПКР в Красноярском крае в 2012 г. составил 7,5% (РФ –

11,1%, СФО – 9,8%), ранней диагностики (на I-II стадии заболевания) – 46,2% (РФ – 55,8%, СФО – 53,0%), индекс накопления контингентов – 6,4 (РФ – 6,7, СФО – 6,2).

Оптимизация организационных форм ранней диагностики ПКР. Ключевым звеном мероприятий по ранней диагностике онкологических заболеваний является обследование лиц, относящихся к группам повышенного риска. Разработан новый подход к формированию группы повышенного риска возникновения ПКР, основанный на результатах анализа эпидемиологических аспектов заболевания и основных управляемых факторов риска его развития в Красноярском крае (рис. 5).

На первом этапе формирования группы повышенного риска развития ПКР выделены территории края, на которых регистрируются наибольшие показатели заболеваемости и смертности – это районы Красноярского края, население которых составляет 1 848 393 человека. На втором этапе, на основании результатов анализа *DALY* и повозрастных пиков заболеваемости ПКР, сформированы половозрастные группы, в которых наиболее целесообразно проводить активное выявление заболевания: мужчины в возрасте 55-59 лет и женщины 60-64 года. Согласно данным Территориального органа государственной статистики по Красноярскому краю, в районах края проживает 64 920 мужчин в возрасте 55-59 лет и 56 403 женщины в возрасте 60-64 года. На третьем этапе в указанных половозрастных группах выделен контингент лиц, имеющих факторы, значимо повышающие риск развития ПКР. Согласно данным КГБУЗ «Красноярский краевой Центр профилактики» у мужчин сочетание курения и АГ встречается в 27,98% случаев, у женщин сочетание ожирения и АГ – в 27,07%. Таким образом, группа риска по развитию ПКР в районах Красноярского края составляет $(64\,920 \text{ мужчин} \times 27,98\%) + (56\,403 \text{ женщин} \times 27,07\%) = 33\,433$ человека (1,17% населения региона).

Наиболее доступным и экономически обоснованным методом раннего выявления бессимптомного ПКР является УЗИ почек. Средняя себестоимость процедуры УЗИ почек по районам края составляет 185,5 руб., соответственно затраты на обследование сформированной группы риска развития ПКР с помощью УЗИ в районах края составят $33\,433 \text{ чел.} \times 185,5 \text{ руб.} = 6\,201\,821,5$ руб.

При выявлении на УЗИ почек кистозных, солидных и солидно-кистозных новообразований пациенты направляются на консультацию к районному онкологу, который придерживается следующей тактики. При наличии простых кист почек до 5 см, без нарушения уродинамики, проводится динамическое наблюдение с ультразвуковым контролем 1 раз в 6 мес. При наличии простых кист почек размером более 5 см или при нарушении ими уродинамики пациенты направляются к урологу. В случае наличия сложных кист или

присутствия в новообразованиях солидного компонента больные направляются к онкоурологу КККОД (рис. 6).

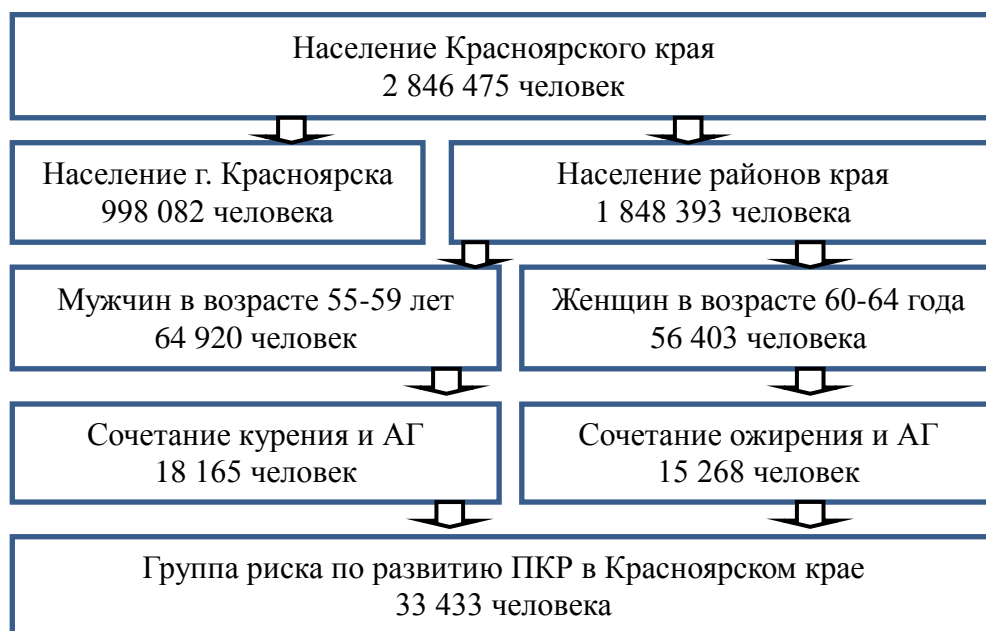


Рис. 5. Схема формирования группы повышенного риска развития ПКР в районах Красноярского края

Оценка промежуточных результатов реализации программы ранней диагностики ПКР должна проводиться через 3 года. Критериями эффективности предлагаемой программы являются снижение смертности от ПКР, увеличение частоты ранних форм (I-II стадии) заболевания, повышение показателей активного выявления и выживаемости.

Необходимо отметить, что первоначально предлагаемая программа ранней диагностики ПКР реализовывалась в пилотном варианте только в краевом центре, поскольку в районах Красноярского края по состоянию на 2010 г. имелись определенные ресурсные и организационные трудности. Предварительные итоги реализации данного проекта в 2010-2012 гг. в г. Красноярске показали увеличение случаев раннего выявления ПКР на I-II стадиях заболевания в г. Красноярске в 2,2 раза.

Внедрение диспансеризации и профилактических осмотров населения, а также организационные мероприятия, проведенные в 2010-2012 гг. в Красноярском крае, позволили решить большинство организационных и ресурсных проблем, связанных с внедрением в клиническую практику программы ранней диагностики ПКР в районах края. Приведенные данные, а также наличие критериев промежуточной эффективности предлагаемой программы в г. Красноярске позволяет рекомендовать ее активное внедрение в районах края.



Рис. 6. Схема оптимизации ранней диагностики ПКР в районах Красноярского края

Оценка результатов лечения у больных ПКР в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости к исходу 5-летнего периода наблюдения у больных ПКР I группы (локализованные формы) составили $94,5 \pm 1,5\%$ и $95,3 \pm 1,4\%$ соответственно, что сопоставимо с литературными данными [Multiinstitutional European validation..., 2005]. В связи с этим результаты хирургического лечения ПКР в данной группе можно признать вполне удовлетворительными.

Во II группе (местнораспространенный ПКР) показатели 5-летней ВВП составили $58,6 \pm 4,3\%$, ОВ - $60,2 \pm 4,2\%$, что значительно ниже ($p < 0,001$) показателей I группы, однако стандарт лечения тот же – хирургическое вмешательство. К сожалению, ПКР является химио- и радиорезистентной опухолью, поэтому все надежды исследователей на повышение эффективности лечения данной категории были связаны с адъювантной иммунотерапией. Однако, рандомизированные исследования показали, что проведение адъювантной терапии цитокинами после радикального хирургического лечения у больных нематастатическим ПКР не способствует улучшению выживаемости данных пациентов [German Cooperative Renal Carcinoma..., 2005], а специфическая иммунотерапия может быть использована у ограниченного числа больных и требует проведения дальнейших исследований [Guidelines..., 2013]. В связи с этим, улучшения результатов лечения у больных местнораспространенным ПКР можно добиться путем индивидуализации на основании новых дополнительных информативных факторов прогноза системы динамического наблюдения для более раннего выявления метастазов и рецидива заболевания.

Показатели 5-летней ВВП и ОВ у больных III группы (диссеминированный ПКР) составили $1,3 \pm 1,3\%$ и $3,8 \pm 2,2\%$ соответственно. Комбинированное лечение у данных пациентов включало выполнение циторедуктивной нефрэктомии с последующей адъювантной иммунотерапией. На сегодняшний день известно, что возможности хирургического метода на этапе диссеминации опухолевого процесса крайне ограничены, а эффективность единственного, доступного для большинства больных ПКР метода системного лечения – неспецифической иммунотерапии цитокинами, колеблется от 6 до 25% [Носов Д.А., 2013; Interferon-alfa..., 2002; Guidelines..., 2013]. Данный факт обуславливает актуальность поиска новых видов системной терапии, либо повышения эффективности существующих иммунотерапевтических подходов у больных диссеминированным ПКР.

Анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения у больных диссеминированным ПКР. В нашей клинике разработана методика проведения адъювантной иммунотерапии с учетом КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* у больных диссеминированным ПКР. Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения у больных

диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию в оптимизированном и стандартном режимах.

Частота объективных ответов (полный + частичный ответ) в ША подгруппе (больные диссеминированным ПКР, получавшие адъювантную иммунотерапию с учетом КЧ к IFN- α 2 *in vitro*) составила 12,5 \pm 4,8%, в ШБ подгруппе (больные диссеминированным ПКР без КЧ к IFN- α 2 *in vitro*, получавшие адъювантную иммунотерапию в стандартном режиме) – 3,33 \pm 3,3% (0,1<p<0,05). Частота стабилизации ПКР в ША подгруппе отмечалась в 79,2 \pm 5,9% случаев в ШБ подгруппе – в 63,3 \pm 8,8% (0,1<p<0,05). Соответственно контроль над опухолью (объективные ответы + стабилизация) чаще отмечался в ША подгруппе – 91,7 \pm 4,0%, чем в ШБ – 66,7 \pm 8,6% (p<0,05) (табл. 5).

Таблица 5

Непосредственные результаты лечения больных диссеминированным ПКР

Категории ответа	ША подгруппа		ШБ подгруппа	
	n	%	n	%
Полный ответ	1	2,1 \pm 2,1	0	0,0
Частичный ответ	5	10,4 \pm 4,4	1	3,3 \pm 3,3
Объективный ответ	6	12,5 \pm 4,8	1	3,3 \pm 3,3
Стабилизация > 3 мес	38	79,2 \pm 5,9	19	63,3 \pm 8,8
Контроль над опухолью	44	91,7 \pm 4,0	20	66,7 \pm 8,6*
Прогрессирование	4	8,3 \pm 4,0	10	33,3 \pm 8,6*

Прим.: * - статистически значимые различия с ША подгруппой, p<0,05.

Гриппоподобный синдром с фебрильной температурой и лейкопения при проведении первых трех циклов лечения в 1,2 – 1,4 раза реже отмечались в подгруппе больных диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию с учетом клеточной чувствительности к IFN- α 2 *in vitro* в сравнении с подгруппой пациентов, получавших лечение по стандартной схеме (p<0,05). Частота других проявлений гематологической и негематологической токсичности адъювантной иммунотерапии была сопоставима в сравниваемых подгруппах.

В большинстве случаев у больных ПКР ША и ШБ подгрупп при проведении адъювантной иммунотерапии отмечались проявления токсичности I-II степени, которые не требовали корректирующей терапии и купировались самостоятельно в течении нескольких суток при прекращении введения препарата. У 2 (6,67%) пациентов ШБ подгруппы отмечалась стойкая лейкопения III степени, потребовавшая изменения схемы лечения (прекращения

проводимого цикла и увеличения времени до следующего курса иммунотерапии). Проявлений токсичности IV степени на введение IFN- α 2 в наблюдаемых группах больных диссеминированным ПКР не выявлено.

Анализ отдаленных результатов лечения у больных ПКР ША и ШБ подгрупп показал отсутствие статистически значимых различий в показателях 5-летней ВБП и ОБ. Более интересные результаты получены при оценке медианы времени до прогрессирования и медианы ОБ в подгруппах больных диссеминированным ПКР. В ША подгруппе медиана времени до прогрессирования составила $7,0 \pm 0,85$ мес, в ШБ – $4,0 \pm 0,26$ мес, медиана ОБ – $18,0 \pm 1,0$ мес и $13,0 \pm 0,68$ мес, соответственно. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$) (рис. 7).

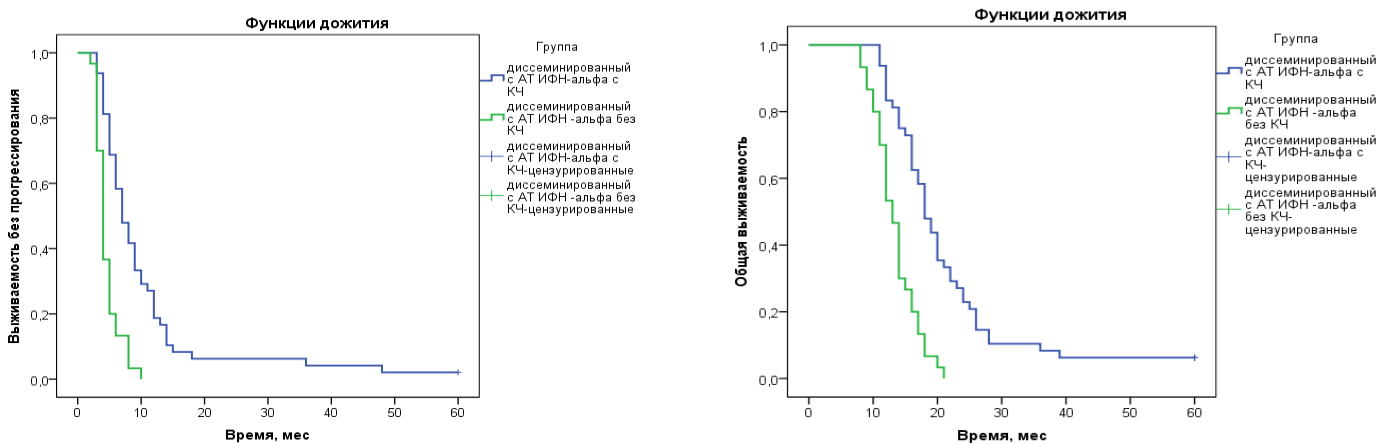


Рис. 7. Кривые Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у больных ПКР сравниваемых подгрупп

Учитывая полученные данные, на основании определения КЧ к IFN- α 2 *in vitro* в послеоперационном периоде у пациентов с метастатическим ПКР, представляется возможным оптимизация лечебной тактики у данной категории больных (рис. 8). Ключевым моментом в предлагаемой схеме оптимизации адъювантной системной терапии у больных диссеминированным ПКР является выделение группы пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом, имеющих КЧ к IFN- α 2 *in vitro* в послеоперационном периоде. Этим пациентам рекомендовано проведение в первой линии адъювантной иммунотерапии IFN- α 2, что обосновано полученными нами данными. При отсутствии КЧ к IFN- α 2 *in vitro* в послеоперационном периоде пациентам с диссеминированным ПКР рекомендуется назначение таргетных препаратов, либо участие в клинических исследованиях.



Рис. 8. Схема оптимизации адьювантной терапии у больных диссеминированным ПКР

Изучение иммунологических и молекулярных показателей у больных ПКР, оценка их прогностической значимости в отношении исхода заболевания. Учитывая высокую биологическую агрессивность и непредсказуемость клинического течения ПКР, представляет интерес поиск новых дополнительных информативных факторов прогноза, связанных с основными клинико-морфологическими параметрами и исходом заболевания. В связи с этим, особую значимость приобретает изучение иммунологических и молекулярных показателей, играющих важную роль в патогенезе многих ЗНО, но недостаточно изученных при ПКР.

Иммунологические нарушения у наблюдаемых больных ПКР до операции характеризовались снижением абсолютного ($1,35 \times 10^9/\text{л}$) и относительного (25,5%) количества лимфоцитов в сравнении с показателями здоровых доноров ($1,42 \times 10^9/\text{л}$ и 32,5% соответственно). Кроме того, отмечалось снижение абсолютного ($0,24 \times 10^9/\text{л}$) и процентного (21,0%) содержания $\text{CD}19^+$ -клеток, а также повышение процентного (21,0%) содержания $\text{CD}8^+$ -клеток в сравнении с параметрами контрольной группы ($0,46 \times 10^9/\text{л}$, 26,0% и 25,5% соответственно). После операции у больных ПКР сохраняется пониженное количество $\text{CD}19^+$ -лимфоцитов ($0,21 \times 10^9/\text{л}$), снижено абсолютное число $\text{CD}3^+$ - ($0,51 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}4^+$ - ($0,30 \times 10^9/\text{л}$), $\text{CD}16^+$ - ($0,27 \times 10^9/\text{л}$), HLA-DR^+ - клеток ($0,38 \times 10^9/\text{л}$) в крови по сравнению с контрольными величинами ($0,66 \times 10^9/\text{л}$; $0,41 \times 10^9/\text{л}$; $0,37 \times 10^9/\text{л}$ и $0,52 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). В сравнении с

периодом до операции у больных ПКР отмечается снижение в 1,3 раза абсолютного и в 1,7 раза относительного содержания лимфоцитов и в 1,3 и 1,6 раза абсолютного числа CD3⁺- и CD8⁺-клеток. Выявленная динамика иммунологических изменений в послеоперационном периоде вероятнее всего обусловлена удалением первичного опухолевого очага. Важно подчеркнуть, что восстановления иммунологических показателей в послеоперационном периоде до значений контрольной группы не происходит.

Нами изучены особенности активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови больных ПКР до и после хирургического лечения. Как до, так и после операции наблюдается увеличение уровня активности G3PDH (1,00 и 1,01 мкмоль/мин), аэробной реакции LDH (32,38 и 20,74 мкмоль/мин), MDH (69,39 и 77,80 мкмоль/мин) и обратной реакции NADGDH (9,92 и 21,09 мкмоль/мин) по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (0,00 мкмоль/мин; 11,53 мкмоль/мин; 4,58 мкмоль/мин и 5,19 мкмоль/мин соответственно). Активность GR (0,46 и 3,39 мкмоль/мин) и анаэробной реакции LDH (0,21 и 7,82 мкмоль/мин) лимфоцитов крови понижена относительно величин здоровых доноров (13,82 мкмоль/мин и 30,57 мкмоль/мин соответственно). Следовательно, развитие опухолевого процесса у больных ПКР сопровождается выраженным угнетением активности ферментов антиоксидантной системы лимфоцитов, и даже через 2 недели после удаления опухоли не происходит восстановления исследуемых параметров до уровня здоровых доноров. Кроме того, обнаруженные изменения свидетельствуют о снижении интенсивности гликолиза и активации цикла трикарбоновых кислот и митохондриального транспорта в лимфоцитах крови больных ПКР.

КЧ к IFN- α 2 *in vitro* определялась у больных ПКР до (n=282) и через 2 недели после оперативного лечения (n=237). Установлено отсутствие КЧ к любым тестируемым дозам IFN- α 2 *in vitro* у 15,6% больных ПКР до и 19,8% пациентов после хирургического вмешательства. В дооперационном периоде у наблюдаемых больных ПКР выявлено наличие КЧ иммунокомпетентных клеток на низкие дозы IFN- α 2 в 41,1% случаев, средние дозы – в 46,1% и высокие дозы – в 43,3%. В послеоперационном периоде у наблюдаемых пациентов отмечалась следующая динамика изменений КЧ к IFN- α 2 *in vitro*. Выявлено сохранение частоты ответов ИКК на высокие дозы препарата *in vitro* у 43,5% больных ПКР, незначительно уменьшается частота ответов на низкие дозы IFN- α 2 – 33,8% и статистически значимо снижается количество пациентов, имеющих КЧ к средним дозам IFN- α 2 – 34,2% случаев (p<0,05).

Изучение зависимости иммунологических параметров от основных клинико-морфологических факторов у больных ПКР выявило более значимые изменения изучаемых показателей у пациентов после оперативного лечения. Установлена прямая зависимость

снижения количества ИКК, ответственных за специфический противоопухолевый ответ, активированных лимфоцитов, НК-клеток, а также концентрации IgM от размера опухоли, стадии заболевания, параметров опухолевой инвазии и СГЗ по S.A. Fuhrman. Похожие результаты демонстрируют исследования Gati A. et al., 2004 и Minárik I. et al., 2013. Кроме того, у больных ПКР выявлена прямая зависимость от клинико-морфологических факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, показателей активации антиоксидантной системы и ряда других внутриклеточных процессов, таких как гликолиз и цикл трикарбоновых кислот в лимфоцитах крови больных ПКР после хирургического лечения. Установлена обратная зависимость в отношении процессов субстратного ингибирования и пластических реакций в лимфоцитах крови наблюдаемых больных ПКР.

В послеоперационном периоде увеличено на 16,6% количество больных ПКР, имеющих КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* в группе пациентов с IV стадией заболевания, а также отмечается снижение КЧ к препарату *in vitro* в группах пациентов с опухолями больших размеров (в 2,1 раза), III СГЗ по S.A. Fuhrman (в 2,9 раза), мелкоочаговыми опухолевыми некрозами (в 2,2 раза), признаками опухолевой инвазии в окружающие ткани (в 1,5 раза) и микроваскулярное русло (в 2,8 раза). Учитывая эти данные, складывается представление об иммунологической гетерогенности группы больных с диссеминированным ПКР, что подтверждает целесообразность формирования целевой группы у больных диссеминированными формами заболевания для проведения в послеоперационном периоде иммунотерапии препаратами интерферона- $\alpha 2$ среди пациентов, имеющих КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro*.

Кроме того, выявленные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета, активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови, а также КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* у больных ПКР в зависимости от основных клинико-морфологических факторов свидетельствуют о возможности их использования в качестве факторов прогноза исхода заболевания.

В настоящее время доказано изменение экспрессии белка-транслокатора (TSPO) при ряде ЗНО, однако отсутствуют данные об экспрессии TSPO и функционально связанных с ним белков при ПКР. В связи с чем, нами изучены показатели экспрессии TSPO и функционально связанных с ним белков CYP450scs, PRAX-1 и ACBD3 в опухолевой и неизменной почечной ткани.

TSPO в неизменной ткани почки определялся в 14,9% клеток с преимущественной цитоплазматической локализацией, индекс Hscore TSPO составил 26,9. В ткани опухоли помимо цитоплазматической локализации TSPO в ряде случаев отмечалась ядерная и перинуклеарная локализация белка. Уровень экспрессии TSPO в ткани опухоли составил 41,2%,

индекс Hscore TSPO - 103,5, что значительно превышало аналогичные показатели в неизменной почечной паренхиме. Учитывая, что гиперэкспрессия TSPO наиболее характерна для опухолей с высоким злокачественным потенциалом, нами исследован уровень экспрессии Ki-67 – наиболее изученного маркера клеточной пролиферации. Установлено повышение более чем в 3,0 раза экспрессии ядерного протеина Ki-67 в клетках ПКР по сравнению с неизменной тканью почки. Однонаправленный характер изменения экспрессии Ki-67 и TSPO, а также появление ядерно-перинуклеарной локализации данного белка, вероятно, свидетельствуют об активном участии белка-транслокатора в процессах клеточной пролиферации трансформированных опухолевых клеток (табл. 6).

Таблица 6

Показатели экспрессии исследуемых внутриклеточных белков в опухолевой и неизменной почечной ткани (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатель	Неизменная ткань почки (n=20)	Опухолевая ткань (n=182)
Уровень экспрессии TSPO	14,9 (13,7-17,2)	41,2 (33,3-50,3)*
Hscore TSPO	26,9 (23,9-31,3)	103,5 (80,0-136,0)*
Уровень экспрессии CYP450sc	99,0 (97,6-100,0)	64,6 (56,0-77,5)*
Hscore CYP450sc	247,3 (238,0-259,8)	119,2 (97,6-152,8)*
Индекс пролиферации Ki-67	3,1 (2,0-4,3)	10,0 (5,2-25,4)*
Уровень экспрессии PRAX-1	100 (100,0-100,0)	100 (100,0-100,0)
Hscore PRAX-1	265,3 (255,0-272,5)	170,2 (148,4-201,7)*
Уровень экспрессии ACBD3	1,0 (0,0-2,6)	0,5 (0,5-5,0)
Hscore ACBD3	1,0 (0,0-3,2)	0,5 (0,5-5,0)

Прим.: * - статистически значимые различия с неизменной тканью почки, $p < 0,001$

Повышение уровня мРНК TSPO, определяемое с помощью PCR Real Time, в клетках ПКР (1,20 о.е.) в сравнении с нормальной почечной тканью (0,82 о.е.) подтверждает результаты гиперэкспрессии данного белка в опухолевой ткани, выявленные при иммуногистохимическом окрашивании срезов ($p < 0,01$).

Для фермента CYP450sc была характерна цитоплазматическая (митохондриальная) локализация белка как в нормальной почечной ткани, так и в опухолевой. Показатели экспрессии CYP450sc при ПКР были в 1,5-2,0 раза ниже аналогичных параметров в неизменной ткани почки (табл. 6). Выявленное повышение уровня экспрессии CYP450sc на фоне низкого уровня TSPO⁺ клеток в нормальной почечной ткани, скорее всего, свидетельствует о том, что в норме большая часть холестерина, транспортируемого TSPO, метаболизируется в прегненолон. Снижение уровня экспрессии CYP450sc в клетках ПКР, наиболее вероятно свидетельствует о подавлении стероидогенеза в опухолевой ткани или о

внутриклеточном перераспределении холестерина для пролиферативных нужд опухолевых клеток.

ACBD3 является важным звеном сигнального комплекса StAR - PKAR1 α - ACBD3 - TSPO, отвечающего за стероидогенез посредством транспортировки холестерина через наружную митохондриальную мембрану. В нормальной почечной ткани и при ПКР выявлен низкий уровень экспрессии и индекс Hscore ACBD3 (табл. 6).

Экспрессия PRAX-1 в неизменной и опухолевой ткани почки определялась в 100% случаев и носила цитоплазматический характер. Индекс Hscore PRAX-1 при ПКР в 1,6 раза был ниже данного показателя в неизменной ткани почки (табл. 6).

Сопоставление показателей экспрессии исследуемых внутриклеточных белков – TSPO, CYP450_{sc}, PRAX-1 и ACBD3 и ядерного антигена Ki-67 с основными клинко-морфологическими факторами ПКР позволило глубже понять характер происходящих в опухолевых клетках морфофункциональных изменений. Установлено, что показатели экспрессии белка-транслокатора TSPO не только возрастают при ПКР в сравнении с неизменной почечной тканью, но и повышаются по мере увеличения стадии заболевания, СГЗ по S.A. Fuhrman, лимфогенного и отдаленного метастазирования, наличия инвазии в окружающие ткани и микроваскулярной инвазии, выраженности опухолевых некрозов и инфильтрации стромы опухоли ИКК. Прямая зависимость распределения TSPO⁺ клеток и индекса Hscore белка-транслокатора от указанных факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, вероятнее всего, связана с возрастанием пластических нужд опухолевых клеток, сопровождающимся расширением зон внутриклеточной локализации данного белка. Выявленные особенности экспрессии TSPO позволяют рассматривать его в качестве ценной молекулярной мишени для диагностики и лечения ПКР.

Для оценки зависимости функции риска изменения периода ВБП у больных ПКР от влияния независимых факторных переменных (иммунологических и молекулярных показателей) применялся метод регрессионного анализа Кокса путем пошагового включения предикторов. В качестве предполагаемых предикторов использовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови, КЧ к IFN- α 2 *in vitro* у больных ПКР до и после оперативного лечения, а также показатели экспрессии внутриклеточных белков TSPO, CYP450_{sc}, PRAX-1, ACBD3 и маркера пролиферации Ki-67.

Оценка характера влияния значимых переменных осуществлялась по экспоненциальным коэффициентам $\text{Exp}(\beta)$, показывающих, на сколько, в среднем, изменится натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения. При $\text{Exp}(\beta) < 1$ - риск снижается, при $\text{Exp}(\beta) > 1$ - риск увеличивается.

В соответствии с полученными данными прогностически неблагоприятными факторами, статистически значимо влияющими на время до прогрессирования у больных ПКР, являются повышение уровня экспрессии TSPO, уровня активности G6PDH до операции и уровня активности NADPGDH после операции; снижение уровня активности LDH до операции и концентрации IgM в сыворотке крови после операции, а также отсутствие КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* после операции (табл. 7).

Таблица 7

Переменные регрессионных моделей Кокса при оценке влияния изучаемых иммунологических и молекулярных факторов на время до прогрессирования у больных ПКР

Предикторы	β	Ст. ошибка	χ^2 Вальда	Знач. (p)	Exp (β)	95% ДИ для Exp (β)	
						Нижняя	Верхняя
Уровень экспрессии TSPO в ткани опухоли	0,093	0,014	43,067	<0,001	1,098	1,068	1,129
КЧ к IFN- $\alpha 2$ <i>in vitro</i> после операции	-1,209	0,318	14,424	<0,001	0,298	0,160	0,557
Уровень активности G6PDH в лимфоцитах крови до операции	0,090	0,027	10,952	0,001	1,094	1,037	1,154
Уровень активности LDH в лимфоцитах крови до операции	-0,010	0,005	4,287	0,038	0,990	0,982	0,999
Концентрация IgM в сыворотке крови после операции	-0,298	0,124	5,809	0,016	0,742	0,583	0,946
Уровень активности NADPGDH в лимфоцитах крови после операции	0,018	0,006	7,799	0,005	1,018	1,005	1,031

Для определения прогностически значимого уровня выявленных предикторов прогрессирования заболевания проведенный анализ дополнен методом Каплана-Мейера, отражающим наличие прогрессирования ПКР в зависимости от уровня изучаемых показателей в виде бинарной переменной (выше или ниже медианы и квантилей (Me, C₂₅-C₇₅) исследуемых признаков). Статистически значимые различия (p<0,001) в показателях 5-летней ВБП у больных ПКР отмечались при уровне экспрессии TSPO в ткани опухоли ниже и выше 50,1% (C₂₅) и составили 97,8% и 48,9% соответственно. Показатель 5-летней ВБП у больных ПКР при уровне активности LDH в лимфоцитах крови до операции выше и ниже 42,80 мкмоль/мин (C₇₅) составил 73,9% и 53,9% соответственно (p<0,05). 5-летняя ВБП у больных ПКР при уровне активности NADPGDH в лимфоцитах крови после операции ниже и выше 2,80 мкмоль/мин (Me) составила 68,9% и 52,7% соответственно (p<0,05). Показатели 5-летней ВБП у больных

ПКР в зависимости от всех изучаемых уровней активности G3PDH в лимфоцитах периферической крови до операции и концентрации IgM в сыворотке крови после операции статистически значимых различий не выявил.

Учитывая, что КЧ к IFN- α 2 *in vitro* является качественным признаком, показатели ВБП оценивались в зависимости от наличия или отсутствия данного параметра. При наличии КЧ к IFN- α 2 *in vitro* после операции 5-летняя ВБП у больных ПКР составила 70,5%, при отсутствии – 24,7% ($p < 0,001$).

В результате проведенного комплексного анализа с использованием регрессии Кокса и метода Каплана-Мейера установлены уровни иммунологических и молекулярных предикторов, ассоциированные с прогрессированием заболевания у больных ПКР: снижение активности LDH в лимфоцитах периферической крови до операции менее 42,8 мкмоль/мин, повышение в послеоперационном периоде активности NADPGDH в лимфоцитах периферической крови более 2,8 мкмоль/мин, отсутствие после операции КЧ к IFN- α 2 *in vitro* и повышение уровня экспрессии TSPO в опухолевой ткани более 50,1%.

Разработка математических моделей выживаемости без прогрессирования у больных ПКР на основании иммунологических и молекулярных факторов.

Для оценки риска возникновения прогрессирования заболевания у больных ПКР был применен метод дискриминантного анализа. Учитывая высокие показатели ВБП в группе больных локализованным ПКР и низкие – в группе диссеминированных форм, модель прогноза разработана только для больных с местнораспространенными формами заболевания. Именно данная категория пациентов нуждается в дифференцированном режиме динамического наблюдения для более раннего выявления метастазов и рецидива заболевания.

С помощью дискриминантного анализа у 70 пациентов с местнораспространенным ПКР отобрано шесть классификационных признаков, имевших наиболее значимую корреляцию с канонической дискриминантной функцией: уровень экспрессии TSPO в опухолевой ткани, относительное содержание CD19⁺-лимфоцитов в крови до операции и CD16⁺-лимфоцитов после операции, уровни активности G3PDH, LDH и NADIDH в лимфоцитах крови после операции. Каноническая корреляция, описывающая меру связи между дискриминирующей функцией и группами наблюдений, составляет 0,926, что объясняет 92,6% дисперсии исходных переменных. Лямбда Уилкса при оценке канонической дискриминантной функции является статистически значимой и составляет 0,143 ($p < 0,001$).

Для исследуемых групп были вычислены классифицирующие функции Фишера, представляющие собой линейные комбинации дискриминантных переменных. Матрицы

ковариаций (критерий М-Бокса) в группах наблюдения статистически значимо отличались друг от друга ($p < 0,001$).

С учетом полученных данных линейная дискриминантная функция для благоприятного прогноза исхода заболевания выглядит следующим образом:

$$D_1 = -27,470 + 0,678x_1 + 0,467x_2 + 0,594x_3 + 1,168x_4 + 0,037x_5 - 0,017x_6.$$

Линейная дискриминантная функция, моделирующая неблагоприятный прогноз:

$$D_2 = -66,819 + 1,077x_1 + 0,750x_2 + 0,979x_3 + 2,520x_4 + 0,002x_5 - 0,050x_6,$$

где

D_j – линейная дискриминантная функция;

x_1 – уровень экспрессии TSPO в опухолевой ткани;

x_2 – относительное содержание CD19⁺-клеток в крови до операции;

x_3 – относительное содержание CD16⁺-клеток в крови после операции;

x_4 – уровень активности G3PDH в лимфоцитах крови после операции;

x_5 – уровень активности LDH в лимфоцитах крови после операции;

x_6 – уровень активности NADIDH в лимфоцитах крови после операции.

При $D_1 > D_2$ – низкий риск прогрессирования ПКР, при $D_1 < D_2$ – высокий риск прогрессирования заболевания у больных местнораспространенным ПКР.

Чувствительность созданной дискриминантной модели прогноза прогрессирования заболевания у больных местнораспространенным ПКР составила 96,2%, специфичность – 91,6%, диагностическая точность – 95,7%.

С учетом разработанной математической модели ВВП предложена следующая схема динамического наблюдения у больных местнораспространенным ПКР (рис. 9). Кратность проведения обследования определена в соответствии с данными заключений экспертных комитетов [Guidelines..., 2013] и с учетом побочного действия облучения, возникающего при проведении повторных КТ исследований.

Таким образом, в проведенном исследовании проблема ПКР изучена на различных уровнях: от популяционного до молекулярного. С учетом полученных эпидемиологических данных, результатов анализа основных управляемых факторов риска, медико-демографических и экономических потерь от данного заболевания была разработана и внедрена программа совершенствования ранней диагностики ПКР в Красноярском крае. Анализ отдаленных результатов лечения у пациентов с ПКР в зависимости от распространенности опухолевого процесса позволил определить основные пути повышения эффективности лечения данной категории больных. Изучение иммунологических и молекулярных показателей у больных ПКР с одной стороны позволило глубже понять особенности противоопухолевого иммунитета и метаболизма трансформированных опухолевых клеток, с другой – идентифицировать новые

дополнительные информативные факторы прогноза исхода заболевания. Учитывая полученные данные на основании определения КЧ к IFN- $\alpha 2$ *in vitro* был оптимизирован режим адьювантной иммунотерапии у больных диссеминированными формами, а так же с помощью иммунологических и молекулярных факторов прогноза разработана математическая модель оценки риска прогрессирования заболевания, позволяющая использовать дифференцированную схему динамического наблюдения у пациентов с местнораспространенным ПКТ.

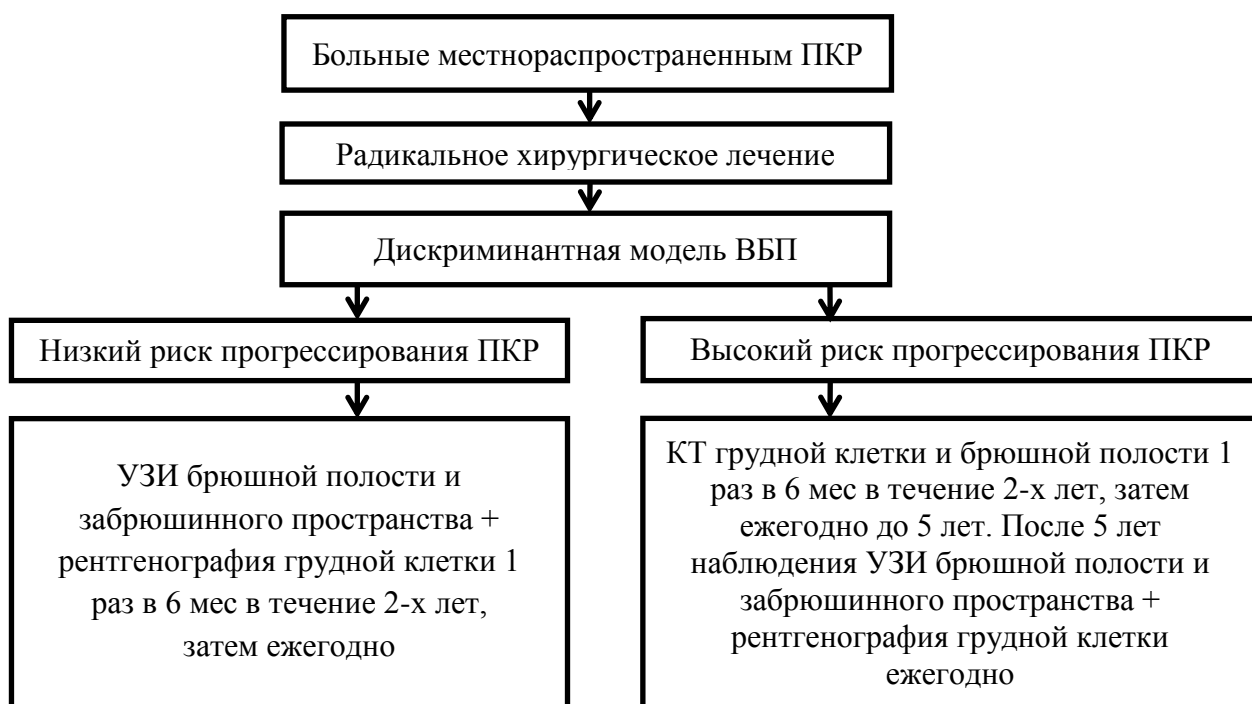


Рис. 9. Предлагаемая схема динамического наблюдения у больных местнораспространенным ПКТ

ВЫВОДЫ

1. В структуре онкологической заболеваемости населения Красноярского края ПКР занимает 10-е место (3,6%). За 2003 – 2012 гг. показатель заболеваемости ПКР в регионе увеличился на 17,7% (с $11,3 \pm 0,6$ до $13,3 \pm 0,6$ ‰, европейский стандарт). Прирост заболеваемости среди населения районов края составил 21,2% (с $10,9 \pm 0,8$ ‰ до $13,2 \pm 0,8$ ‰, европейский стандарт). По прогностическим оценкам в 2017 г., по сравнению с 2003 г., показатели заболеваемости ПКР у населения Красноярского края вырастут в 1,4 раза, в районах края - в 1,7 раза.

2. Смертность от ПКР среди населения Красноярского края в 2008 – 2012 гг. составила $5,4 \pm 0,2$ ‰. Потери *DALY* в результате преждевременной смертности населения Красноярского края от ПКР составили 8 136 лет. Наибольшие абсолютные потери *DALY* у мужчин приходятся на возрастную группу – 55-59 лет (22,5%), у женщин – на группу 60-64 года (20,2%). Потери ВРП региона вследствие утраченных лет жизни лицами, умершими в трудоспособном возрасте от ПКР, оцениваются в 2,0 млрд. руб.

3. Формирование группы повышенного риска развития ПКР, включающей женщин 60-64 лет с ожирением и артериальной гипертензией и курящих мужчин с артериальной гипертензией в возрасте 55-59 лет с целью оптимизации ранней диагностики заболевания, позволило увеличить количество пациентов с I-II стадиями опухолевого процесса в 2,2 раза.

4. Контроль над опухолью в группе больных диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию с учетом клеточной чувствительности к *IFN- α 2 in vitro*, установлен в $91,7 \pm 4,0$ % случаев (объективный ответ – $12,5 \pm 4,8$ %, стабилизация – $79,2 \pm 5,9$ %) в группе пациентов с диссеминированным ПКР без клеточной чувствительности к *IFN- α 2 in vitro*, получавших адъювантную иммунотерапию в стандартном режиме – в $66,7 \pm 8,6$ % (объективный ответ – $3,3 \pm 3,3$ %, стабилизация – $63,3 \pm 8,8$ %) ($p < 0,05$).

5. Медиана времени до прогрессирования в группе больных диссеминированным ПКР, получавших адъювантную иммунотерапию с учетом клеточной чувствительности к *IFN- α 2 in vitro* составила $7,0 \pm 0,85$ мес, медиана общей выживаемости – $18,0 \pm 1,0$ мес. Аналогичные показатели в группе пациентов с диссеминированным ПКР без клеточной чувствительности к *IFN- α 2 in vitro*, получавших адъювантную иммунотерапию в стандартном режиме, были статистически значимо ниже ($p < 0,001$) и составили $4,0 \pm 0,26$ мес и $13,0 \pm 0,68$ мес соответственно.

6. Иммунологические изменения у больных ПКР после операции в сравнении с предоперационным периодом характеризуются снижением абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов и $CD8^+$ -клеток, повышением активности обратной реакции MDH и NADPGDH в

лимфоцитах периферической крови, а также снижением частоты клеточной чувствительности к средним дозам IFN- α 2 *in vitro* ($p < 0,05$).

7. У больных ПКР изменена экспрессия TSPO и функционально связанных с ним внутриклеточных белков. Выявлено повышение в 2,8 раза уровня экспрессии TSPO и в 3,8 раза индекса Hscore TSPO, а также повышение в 3,2 раза индекса пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани в сравнении с неизменной почечной тканью ($p < 0,001$). В то же время у больных ПКР установлено снижение в 1,5 раза уровня экспрессии фермента CYP450scs и в 2,1 раза индекса Hscore CYP450scs, а также в 1,6 раза индекса Hscore PRAX-1 по сравнению с неизменной почечной тканью ($p < 0,01$).

8. Наиболее информативными иммунологическими и молекулярными показателями, ассоциированными с неблагоприятным исходом заболевания у больных ПКР являются снижение в лимфоцитах крови до операции активности LDH менее 42,8 мкмоль/мин, повышение после операции в лимфоцитах крови активности NADPGDH более 2,8 мкмоль/мин, отсутствие после операции клеточной чувствительности к IFN- α 2 *in vitro* и повышение в опухолевой ткани уровня экспрессии TSPO более 50,1%.

9. Разработана математическая модель выживаемости без прогрессирования у больных местнораспространенным ПКР на основании иммунологических и молекулярных факторов прогноза: уровня экспрессии TSPO в опухолевой ткани, относительного содержания CD19⁺-лимфоцитов в крови до операции и CD16⁺-лимфоцитов после операции, уровней активности G3PDH, LDH и NADIDH в лимфоцитах крови после операции. Созданная дискриминантная модель имеет чувствительность – 96,2%, специфичность – 91,6%, диагностическую точность – 95,7% и позволяет определить вероятность прогрессирования ПКР у больных с местнораспространенными формами заболевания в послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использовать канцер-регистр КККОД для проведения регулярных онкоэпидемиологических исследований, позволяющих улучшить организацию специализированной помощи больным ПКР (организационная структура, кадры, материально-техническое оснащение).

2. При проведении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров населения районов Красноярского края для повышения показателей ранней диагностики и активного выявления ПКР целесообразно выполнять УЗИ почек в группе повышенного риска развития заболевания, включающей женщин 60-64 лет с ожирением и артериальной гипертензией и курящих мужчин с артериальной гипертензией в возрасте 55-59 лет.

3. Включить материалы исследования в рабочие программы по онкологии и урологии для системы додипломного, последипломного и дополнительного профессионального образования в медицинских вузах.

4. Уровень экспрессии TSPO в опухолевой ткани более 50,1%, снижение в лимфоцитах крови до операции активности LDH менее 42,8 мкмоль/мин, повышение после операции в лимфоцитах крови активности NADPGDH более 2,8 мкмоль/мин и отсутствие после операции КЧ к IFN- α 2 *in vitro* свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в отношении прогрессирования заболевания у больных ПКР.

5. Учитывать результаты оценки клеточной чувствительности к IFN- α 2 *in vitro* у больных диссеминированными формами ПКР при выборе первой линии адъювантной терапии у пациентов с благоприятным и промежуточным прогнозом.

6. Использовать для оценки риска прогрессирования заболевания у больных местнораспространенным ПКР разработанную математическую модель прогноза.

Линейная дискриминантная функция для благоприятного прогноза исхода заболевания:

$$D_1 = -27,470 + 0,678x_1 + 0,467x_2 + 0,594x_3 + 1,168x_4 + 0,037x_5 - 0,017x_6.$$

Линейная дискриминантная функция, моделирующая неблагоприятный прогноз:

$$D_2 = -66,819 + 1,077x_1 + 0,750x_2 + 0,979x_3 + 2,520x_4 + 0,002x_5 - 0,050x_6,$$

где

D_j – линейная дискриминантная функция;

x_1 – уровень экспрессии TSPO в опухолевой ткани;

x_2 – относительное содержание CD19⁺-клеток в крови до операции;

x_3 – относительное содержание CD16⁺-клеток в крови после операции;

x_4 – уровень активности G3PDH в лимфоцитах крови после операции;

x_5 – уровень активности LDH в лимфоцитах крови после операции;

x_6 – уровень активности NADIDH в лимфоцитах крови после операции.

При $D_1 > D_2$ – низкий риск прогрессирования заболевания, при $D_1 < D_2$. – высокий риск прогрессирования ПКР.

Чувствительность созданной дискриминантной модели прогноза прогрессирования заболевания у больных местнораспространенным ПКР составила 96,2%, специфичность – 91,6%, диагностическая точность – 95,7%.

При низком риске прогрессирования заболевания у больных местнораспространенным ПКР необходимо выполнять УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и рентгенографию грудной клетки 1 раз в 6 мес в течение 2-х лет, затем ежегодно. При высоком риске – КТ грудной клетки и брюшной полости 1 раз в 6 мес в течение 2-х лет, затем ежегодно до окончания 5-летнего периода наблюдения. После 5 лет наблюдения в данной группе

необходимо ежегодно выполнять УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и рентгенографию грудной клетки.

ПЕРЕЧЕНЬ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зуков Р.А. К вопросу о влиянии показателей иммунного статуса на клеточную чувствительность к интерферону- $\alpha 2a$ у больных раком почки [текст] / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, Р.А. Зуков // Материалы XI Российского онкологического конгресса, 20-22 ноября 2007 года, Москва. – С. 233.
2. Зуков Р.А. Функциональная активность нейтрофилов крови больных почечно-клеточным раком в нагрузочных тестах *in vitro* [текст] / Л.В. Филон, Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков // Сборник материалов III региональной конференции молодых ученых им. академика РАМН Н.В. Васильева, 29 апреля 2008 года, Томск. - Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение №1. – С. 132-134.
3. Зуков Р.А. Параметры клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и раком мочевого пузыря [текст] // Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, Р.А. Зуков, Т.В. Валькова, Е.А. Шишова // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование онкологической помощи в современных условиях», 24-25 июня 2008 года, Барнаул. – С. 164-165.
4. Зуков Р.А. Особенности продукции активных форм кислорода нейтрофилами крови у больных раком почки до и после хирургического лечения [текст] / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, Н.В. Рачкова, Р.А. Зуков, И.Н. Сартакова // Материалы XII онкологического конгресса, 18-20 ноября 2008 года, Москва. – С. 209.
5. Зуков Р.А. Сравнительный анализ функционально-метаболических характеристик нейтрофилов крови больных раком почки до и после хирургического лечения [текст] / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, Р.А. Зуков, И.В. Табарин // Материалы IV конгресса Российского общества онкоурологов, 1-2 октября 2009 года, Москва. – С. 166-167.
6. Зуков Р.А. Особенности состояния функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови больных почечно-клеточным раком до и после оперативного лечения [текст] / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, А.А. Савченко, Н.С. Хват, Р.А. Зуков // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири» / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Смирновой, В.Т. Манчука, 1-3 марта 2010 г., Красноярск. – С. 88-90.
7. Зуков Р.А. Экспрессия периферического бензодиазепинового рецептора при различных гистологических вариантах почечно-клеточного рака [текст] / О.К. Полякова // Материалы V конференции молодых ученых им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы

экспериментальной и клинической онкологии», 23 апреля 2010 года, Томск. – Сибирский онкологический журнал. – Приложение №1. – 2010. – С. 51-52.

8. Зуков Р.А. Особенности корреляционных взаимосвязей параметров иммунного статуса и показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови у больных раком почки [текст] / И.Н. Чипкунова, Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков, Л.М. Куртасова, А.А. Савченко // Материалы XIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», 4-5 мая 2010 года, Абакан. – С. 312-320.

9. Зуков Р.А. Экспрессия периферического бензодиазепинового рецептора у больных раком почки [текст] / Т.Г. Рукша, О.К. Полякова // Сборник тезисов IX межрегиональной научно-практической конференции урологов Сибири с международным участием «Современные аспекты урологии, онкоурологии», 6-7 мая 2010 года, Красноярск. – С. 12-14.

10. Зуков Р.А. Когортные характеристики онкозаболеваемости как показатель прогноза [текст] / Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков, Т.Р. Исхаков, М.И. Никитина, А.С. Разина, А.Е. Сызько, В.Г. Суховольский // Тезисы международного симпозиума «Состояние и перспективы формирования здорового образа жизни», 26 июня – 02 июля 2010 года, пос. Листвянка. – 2010. – С. 45.

11. Зуков Р.А. Табакокурение - фактор риска развития рака [текст] / Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков, С.А. Максимов, Ф.Б. Хлебникова // Тезисы международного симпозиума «Состояние и перспективы формирования здорового образа жизни», 26 июня – 02 июля 2010 года, пос. Листвянка. – 2010. – С. 44.

12. Зуков Р.А. Иммунные нарушения и клеточная чувствительность к интерферону *in vitro* у больных с разными гистологическими вариантами почечно-клеточного рака [текст] / Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков, Л.М. Куртасова, Ю.А. Дыхно, И.Н. Чипкунова // Сборник тезисов межрегиональной конференции «Шестьдесят лет онкологической службе республики Тыва». – Кызыл. – 2010. – С. 83-84.

13. Зуков Р.А. Особенности люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови у больных распространенным раком почки [текст] / Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков, Л.М. Куртасова, О.К. Полякова, И.В. Табарин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию онкологической службы Красноярского края «Актуальные вопросы онкологии», 17 декабря 2010 года, Красноярск. – С. 235-238.

14. Зуков Р.А. Современные технологии лабораторной диагностики и мониторинг течения онкологических заболеваний [текст] / Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков, Л.М. Куртасова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной

65-летию онкологической службы Красноярского края «Актуальные вопросы онкологии», 17 декабря 2010 года, Красноярск. – С. 230-235.

15. Зуков Р.А. Характеристика иммунологических изменений у больных с разными гистологическими вариантами почечно-клеточного рака [текст] / Е.А. Шкапова, Л.М. Куртасова, О.К. Полякова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию онкологической службы Красноярского края «Актуальные вопросы онкологии»; 17 декабря 2010 года, Красноярск. – С. 86-90.

16. **Зуков Р.А. Прооксидантный и антиоксидантный статус крови больных почечно-клеточным раком [текст] / М.Н. Герасименко, Н.М. Титова, Р.А. Зуков Р. А., Ю.А. Дыхно, И.В. Пургина, Е.С. Перетока, Д.М. Дерговец // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т.67. - №1. – С. 35-37.**

17. Зуков Р.А. Зависимость уровня экспрессии TSPO от клинико-морфологических факторов у больных раком почки [текст] / Ю.А. Дыхно, Т.Г. Рукша, О.К. Полякова, Э.В. Семенов // Материалы VI Конгресса Российского общества онкоурологов, 5-7 октября 2011 года, Москва. – С. 228-229.

18. Зуков Р.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный статус крови больных раком почки [текст] / М.Н. Герасименко, Р.А. Зуков, Н.М. Титова // Материалы VI Конгресса Российского общества онкоурологов, 5-7 октября 2011 года, Москва. – С. 216-217.

19. Зуков Р.А. Влияние клинико-морфологических факторов на особенности экспрессии TSPO у больных раком почки [текст] / О.К. Полякова, Т.Г. Рукша, Т.В. Максимова // Сборник статей межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы онкологии», 11 ноября 2011 года, Красноярск. – С. 66-68.

20. **Зуков Р.А. Особенности экспрессии TSPO у больных с различными клинико-морфологическими вариантами почечно-клеточного рака [текст] / О.К. Полякова, Т.Г. Рукша, Ю.А. Дыхно, Т.В. Максимова // Российский онкологический журнал. – 2012. – №1. – С. 20-23.**

21. **Зуков Р.А. Организация системы скрининга злокачественных новообразований в медицинских организациях Красноярского края [текст] / А.А. Модестов, Д.В. Попов, В.С. Денисов, Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 75. – №3. – С. 105-108.**

22. **Зуков Р.А. Концепция модернизации онкологической службы Красноярского края [текст] / А.А. Модестов, Д.В. Попов, В.С. Денисов, Ю.А. Дыхно, Р.А. Зуков // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №2. – С. 57-60.**

23. **Зуков Р.А. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки [текст] / М.Н. Герасименко, Р.А. Зуков, Н.М. Титова, Ю.А. Дыхно, А.А. Модестов, Д.В. Попов // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №5. – С. 39-43.**
24. Зуков Р.А. Особенности экспрессии цитохрома P450scс у больных раком почки [текст] / О.К. Полякова, Т.Г. Рукша, Ю.А. Дыхно, Э.В. Семенов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня», 24-25 мая 2012 года, Красноярск. – С. 84-86.
25. Зуков Р.А. Особенности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных раком почки до и после хирургического лечения [текст] / Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков, Л.М. Куртасова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научно-практические аспекты модернизации онкологической службы регионального уровня», 24-25 мая 2012 года, Красноярск. – С. 185-192.
26. **Зуков Р.А. TSPO: строение, функции, лиганды, особенности экспрессии при злокачественных новообразованиях [текст] / Ю.А. Дыхно, Т.Г. Рукша, О.К. Полякова // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, №6. – С. 688-693.**
27. Зуков Р.А. Особенности иммунного ответа у больных с разными гистологическими типами почечно-клеточного рака [текст] / Л.М. Куртасова, Е.А. Шкапова, Р.А. Зуков // Медицина иммунология. – 2013. – Т.15, №4. – С. 375-382.
28. Зуков Р.А. Сравнительный анализ заболеваемости раком почки в г. Красноярске и Красноярском крае [текст] / Ю.А. Дыхно, В.В. Козлов // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2013. – Т. 123, №8. – С. 82-86.
29. Зуков Р.А. Зависимость уровня белка-транслокатора TSPO и цитохрома P450scс от гистотипа опухоли у больных почечно-клеточным раком [текст] / Т.Г. Рукша, Ю.А. Дыхно, Э.В. Семенов, Н.В. Боякова // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №3 (57). – С. 47-51.
30. Зуков Р.А. Оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края от смертности, обусловленной раком почки [текст] / Ю.А. Дыхно, А.В. Шульмин, В.В. Козлов // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №6 (60). – С. 20-25.
31. Зуков Р.А. Лечение почечно-клеточного рака: возможности, проблемы, перспективы [текст] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Т.81, №3. – С. 105-111.
32. Зуков Р.А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака [текст] // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – Т.83, №5. – С. 15-21.
33. Зуков Р.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов при раке почки [текст] / М.Н. Герасименко, Н.М. Титова, Р.А. Зуков, Ю.А. Дыхно // Материалы

Международной научно-практической конференции «Свободные радикалы и антиоксиданты в химии, биологии и медицине», 1-4 октября 2013 года, Новосибирск. – С. 59-60.

34. Зуков Р.А. Показатели заболеваемости раком почки в Красноярском крае [текст] / А.В. Шульмин, Е.А. Шкапова, Э.В. Семенов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии», 31 октября 2013 года, Красноярск. – С. 67-71.

35. Зуков Р.А. Прогнозирование заболеваемости почечно-клеточным раком в городе Красноярске и Красноярском крае [текст] / В.В. Козлов, Э.В. Семенов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии» 31 октября 2013 года, Красноярск. – С. 76-79.

36. **Зуков Р.А. Влияние интерферонотерапии на иммунофенотипический спектр и энзиматическую активность лимфоцитов периферической крови у больных раком почки [текст] / Л.М. Куртасова, Р.А. Зуков // Медицинская иммунология. – 2014. – Т.16, №3. – С. 281-288.**

37. Зуков Р.А. Анализ показателей заболеваемости раком почки в Красноярском крае [текст] / Ю.А. Дыхно, А.В. Шульмин, В.В. Козлов, Э.В. Семенов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – №3. – 59-64.

38. Зуков Р.А. Анализ факторов риска развития почечно-клеточного рака [текст] / В.В. Козлов, А.В. Шульмин // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – Т.88, №4. – С. 65-68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВРП – валовый региональный продукт

ДИ – доверительный интервал

ЗНО – злокачественные новообразования

ИКК – иммунокомпетентные клетки

ИП – интенсивный показатель

КККОД – КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер»

КЧ – клеточная чувствительность

ОВ – общая выживаемость

ПКР – почечно-клеточный рак

СГЗ – степень гистологической злокачественности

СП – стандартизированный показатель

IFN- α 2 – интерферон- α 2

TSPO – белок-транслокатор с молекулярной массой 18 кДа